

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**Efecto de la dronedarona sobre la regresión de la hipertrofia
ventricular. Estudio experimental en un modelo de rata
hipertensa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Juan Gómez de Diego

DIRECTORES

María Begoña Quintana Villamandos

Emilio Delgado Baeza

Miguel Ángel García Fernández

Madrid, 2018



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Cirugía
Investigación en Ciencias Médico Quirúrgicas**

TESIS DOCTORAL

**Efecto de la dronedarona sobre la regresión de la hipertrofia
ventricular. Estudio experimental en un modelo de rata hipertensa**

PRESENTADA POR

José Juan Gómez de Diego

DIRECTORES

María Begoña Quintana Villamandos

Emilio Delgado Baeza

Miguel Ángel García Fernández

Madrid, 2017

María Begoña Quintana Villamandos, Doctor en Medicina y Cirugía, del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (Departamento de Anestesiología y Reanimación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Profesor Asociado del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Emilio Delgado Baeza, Doctor en Medicina y Cirugía y Miembro del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Miguel Ángel García Fernández, Doctor en Medicina y Catedrático acreditado por la ANECA del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICAN QUE:

El trabajo titulado: **“Efecto de la dronedarona sobre la regresión de la hipertrofia ventricular. Estudio experimental en un modelo de rata hipertensa”**, presentado por Don José Juan Gómez de Diego, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones para ser leído y defendido como TESIS DOCTORAL en la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que conste a efectos académicos, expedimos el presente informe en Madrid, a veinte de diciembre del año 2016.

M^a Begoña Quintana

Emilio Delgado

Miguel Ángel García Fernández

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del Ministerio Español de Sanidad a través del Fondo de Investigaciones Sanitarias y de los Fondos Feder

Beca FIS PI13/01261

Declaración de conflictos de intereses

Ninguno de los participantes tiene conflictos de intereses relacionados con este trabajo de investigación

A José Luis e Isabel, que me pusieron en el camino y me enseñaron a caminar.

A Alice por compartir el camino conmigo.

Y a Sophie, que seguro que lo hará mucho más interesante.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda de:

- La Profesora **Begoña Quintana Villamandos**, que es el alma de este proyecto y de toda la línea de investigación, a la que debo agradecer su trabajo desinteresado, su capacidad para entusiasmar y entusiasarme y su capacidad para involucrar a un cardiólogo de adultos en sus proyectos de investigación en modelos animales.
- El profesor **Emilio Delgado Baeza**, al que debo agradecer su generosidad para compartir la experiencia de toda una vida dedicada a la investigación y su pasión por enseñar a los nuevos investigadores que vienen por detrás.
- El profesor **Miguel Ángel García Fernández**, que me enseñó todos los trucos necesarios para ser un buen profesional en el campo de la imagen cardíaca y que me sigue enseñando y sorprendiendo todos los días con su capacidad de generar nuevos, locos y fantásticos proyectos.
- Los profesores **Manuel Desco** y **Marisa Soto**, los magos del PET/TC en pequeños animales, hicieron un trabajo sensacional y tuvieron una inestimable participación en el proyecto.
- **María Jesús Delgado-Martos**, del Instituto de Investigación del Hospital Gregorio Marañón, incansable e insustituible en el trabajo de laboratorio.
- El equipo del **animalario** del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, encabezado por su responsable **Fernando Asensio**, que siempre puso todas las facilidades para que nuestro trabajo fuera lo más productivo posible.
- Mi esposa **Alice Fauveau**, compañera, cómplice y el mejor apoyo que se puede imaginar para cualquier proyecto.

A todos ellos, y muy sinceramente, gracias.

Madrid, diciembre de 2016

Listado de abreviaturas

A	Velocidad pico de la onda de llenado tardío del flujo mitral
AF	Fracción de Acortamiento
ARBs	Bloqueantes del Receptor de la Angiotensina
DdVI	Diámetro de la cavidad del Ventrículo Izquierdo al final de la diástole
DsVI	Diámetro de la cavidad del Ventrículo Izquierdo al final de la sístole
E	Velocidad pico de la onda de llenado rápido del flujo mitral
E/A	Cociente entre la velocidad pico de la onda E y la onda A del flujo mitral
FA	Fibrilación Auricular
¹⁸ FDG	18-Fluorodesoxigluosa (2[18F]-fluoro-2-desoxy-D-glucosa)
FE	Fracción de Eyección
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
GPR	Grosor Parietal Relativo
HTA	Hipertensión Arterial
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda
IC	Intervalo de Confianza
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
I _{CaL}	Corriente de calcio de tipo L
I _{K1}	Corriente de entrada rectificadora de potasio
I _{K, Ach}	Corriente de potasio dependiente de acetilcolina
I _f	Corriente de marcapasos
I _{Kr, Ks}	Componentes rápido (IKr) y lento (IKs) de la corriente de potasio
I _{Na}	Corriente de entrada de sodio
I _{NCX}	Corriente de intercambio sodio - potasio
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IECAs	Inhibidores del Enzima Convertidor de la Angiotensina
lpm	Latidos Por Minuto
MVI	Masa Ventricular Izquierda
MVI _{index}	Masa Ventricular Izquierda indexada para el peso corporal
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

OR	<i>Odds Ratio</i>
PET/TC	Tomografía de Emisión de Positrones / Tomografía computarizada
PPd	Espesor de la Pared Posterior del ventrículo izquierdo en telediástole
QTc	Intervalo QT corregido
RR	Riesgo Relativo
SHR	Rata Espontáneamente Hipertensa (<i>Spontaneously Hypertensive Rat</i>)
SHR-C	Rata Espontáneamente Hipertensa, grupo Control
SHR-D	Rata Espontáneamente Hipertensa, grupo tratado con Dronedarona
SIVd	Espesor del Septo InterVentricular en telediástole
SUV	<i>Standardized Uptake Volume</i>
TDe	Tiempo de Desaceleración del flujo de la onda E
TdP	Torsade de Pointes
VI	Ventrículo izquierdo
VTD	Volumen Telediastólico del Ventrículo Izquierdo
VTS	Volumen Telesistólico del Ventrículo Izquierdo
WKY	Rata Wistar Kyoto

Índice de contenidos

Agradecimientos.....	11
Listado de abreviaturas	13
Resumen y Abstract.....	19
1. Introducción	25
A. El problema clínico	27
1.A.1. LA HTA como causa de FA	29
1.A.2. Bases fisiopatológicas: La cardiopatía HTA.....	33
1.A.4. Tratamiento de la cardiopatía HTA.....	39
1.A.4. Bases del tratamiento de la fibrilación auricular	41
B. Dronedaron: El fármaco de estudio.....	51
1.B.1. Farmacología básica	53
1.B.2. Datos derivados de ensayos clínicos	60
1.B.3. Datos derivados de experiencia en mundo real.....	69
1.B.4. Efectos pleiotrópicos de la dronedaron	71
1.B.5. Dronedaron en la práctica clínica.....	73
C. La rata DHR: El modelo experimental.....	75
1.C.1. La rata SHR.....	75
1.C.2. El modelo experimental	77

1.C.3. Ventajas del modelo.....	78
1.C.4. Inconvenientes del modelo	79
D. Justificación.....	81
2. Hipótesis y objetivos	85
2.1. Hipótesis	87
2.2. Objetivos.....	87
3. Material y métodos	89
3.1. Protocolo de estudio	91
3.2. Material	92
3.3. Método	98
4. Resultados	105
4.1. Parámetros fisiológicos y hemodinámicos.....	107
4.2. Estructura y función del ventrículo izquierdo	107
4.3. Análisis del metabolismo cardíaco de la glucosa	111
4.4. Estudio histológico.....	114
5. Discusión	117
5.1. Introducción.....	119
5.2. Efectos de la dronedarona en la hipertrofia ventricular	119

5.3. Efecto de la dronedarona en la función cardíaca.....	121
5.4. Efecto de la dronedarona en el metabolismo miocárdico	124
5.5. Efecto de la dronedarona en la estructura del miocardio	125
5.6. Implicaciones clínicas	126
5.7. Limitaciones del estudio.....	130
5.8. Dónde estamos y a dónde vamos	131
6. Conclusiones.....	133
7. Bibliografía	137
8. Listado de figuras y tablas.....	137

RESUMEN Y ABSTRACT

Introducción y objetivos

La hipertensión arterial (HTA) es la principal causa de la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica, la fibrilación auricular (FA). El tratamiento antihipertensivo tiene la capacidad de normalizar los niveles de tensión arterial, de reducir el daño cardíaco causado por la HTA y prevenir la aparición de la FA.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar si la dronedarona, uno de los fármacos antiarrítmicos con una gama de efectos más amplia, también tiene capacidad para modificar las alteraciones estructurales cardíacas causadas por la HTA. Este efecto sería muy interesante, ya que la modificación del sustrato podría ser un mecanismo facilitador para el efecto antiarrítmico de la dronedarona en el tratamiento de la FA.

Material y métodos

Para evaluar el efecto de la dronedarona sobre el remodelado cardíaco inducido por la HTA desarrollamos un estudio en el modelo experimental formado por las ratas genéticamente hipertensas SHR y su control normotenso WKY, uno de los modelos más ampliamente utilizados en la investigación básica de los mecanismos implicados en la HTA esencial.

Las ratas SHR se dividieron de forma aleatoria en dos grupos, un grupo de intervención (SHR-D, n=9) que recibió tratamiento con dronedarona durante un periodo de 14 días y un grupo de control (SHR-C, n=9) que recibió placebo. Se añadió un tercer grupo de ratas control normotensas (WKY, n=9). Tras finalizar el ciclo de tratamiento con dronedarona, estudiamos en los animales 1) la anatomía y función cardíaca con ecocardiograma transtorácico 2) el metabolismo cardíaco a través de un estudio con PET/CT del metabolismo cardíaco de la glucosa y 3) la estructura del miocardio por medio del análisis histológico del tamaño de los miocitos y de la cantidad de contenido en colágeno.

Resultados

Las ratas SHR-C hipertensas no tratadas desarrollaron las alteraciones estructurales típicas de la cardiopatía hipertensiva de la forma esperable para el modelo experimental, con aumento de los espesores de las paredes del ventrículo izquierdo, aumento de la masa ventricular, desplazamiento del metabolismo cardíaco hacia un mayor consumo de glucosa y aumento del tamaño de los miocitos y del contenido en colágeno.

Las ratas SHR-D hipertensas tratadas con dronedarona presentaron valores significativamente inferiores a los obtenidos en el grupo SHR-C en las mediciones de los espesores del septo (2.43 ± 0.09 mm frente a 3.38 ± 0.08 mm, $p < 0.001$) y de la pared posterior (2.50 ± 0.09 mm frente a 3.18 ± 0.11 , $p < 0.001$), de la masa ventricular (2.15 ± 0.13 mg/g frente a 3.91 ± 0.57 mg/g, $p = 0.015$), de la captación miocárdica de glucosa (SUV 7.51 ± 0.89 frente a 15.16 ± 1.28 , $p < 0.001$), del tamaño promedio de los miocitos en subepicardio ($70 \pm 7 \mu\text{m}^2$ frente a $270 \pm 50 \mu\text{m}^2$) y subendocardio ($100 \pm 14 \mu\text{m}^2$ frente a $283 \pm 35 \mu\text{m}^2$) y del contenido en colágeno del subepicardio ($1.34 \pm 0.24\%$ frente a $4.31 \pm 0.63\%$). Los valores obtenidos en ratas SHR-D tratadas con dronedarona fueron similares y sin diferencias significativas con respecto a los obtenidos en las ratas control WKY normotensas.

Conclusiones

Los resultados de nuestro estudio sugieren por tres vías diferentes y complementarias (estudio de la función cardíaca, del metabolismo y de la estructura del miocardio) que el tratamiento con dronedarona puede revertir las alteraciones producidas por la cardiopatía HTA en nuestro modelo experimental. Nuestros resultados nos hacen plantear la hipótesis de que la dronedarona tendría un mecanismo específico que la haría útil en el tratamiento de pacientes con FA y HTA. Esta hipótesis tendrá que ponerse en el proceso de investigación traslacional y ser evaluada dentro de la investigación clínica con dronedarona para valorar si efectivamente aporta un beneficio clínico en el tratamiento de los pacientes.

Introduction and objectives

Arterial hypertension (AH) is the main cause for the most frequent sustained arrhythmia in clinical practice, atrial fibrillation (AF). Antihypertensive treatment has the potential to restore blood pressure levels, reduce the cardiac damage caused by AH and prevent the development of AF.

The objective of the present work is to study if dronedarone, one of the antiarrhythmic drugs with a wider range of effects, has also the potential to modify the cardiac alterations caused by AH. This effect should be very interesting in clinical practice, because substrate modification could potentiate the antiarrhythmic effect of dronedarone in AF treatment.

Material and methods

To evaluate the effect of dronedarone on cardiac remodeling caused by AF, we designed a study using the classical experimental model composed of the spontaneously hypertensive rats SHR and their normotensive control rats WKY, one of the most frequently used models in research of basic mechanisms involved in essential AH.

SHR rats were randomly assigned to an intervention group (SHR-D, n=9), where animals received dronedarone treatment for a period of 14 days, or to a control group (SHR-C, n=9) where rats were given placebo. A third group with normotensive WKY control rats (WKY, n=9) was also added. At the end of the treatment with dronedarone we studied in all the rats the 1) cardiac anatomy and function using transthoracic echocardiogram 2) cardiac metabolism using the PET/CT study of the glucose metabolism and 3) cardiac structure by histological analysis of myocyte size and collagen content.

Results

The hypertensive not treated SHR-C rats developed the classical cardiac pattern of hypertensive cardiomyopathy as expected for the experimental model, with increases of

the ventricular wall thickness and mass, metabolic shift towards to increase of glucose use and increases of myocyte size and collagen content.

However, the hypertensive but dronedadrone treated SHR-D rats showed statistically significant lower values in comparison to SHR-C group for septal wall thickness (2.43 ± 0.09 mm vs 3.38 ± 0.08 mm, $p < 0.001$), posterior wall thickness (2.50 ± 0.09 mm vs 3.18 ± 0.11 , $p < 0.001$), ventricular mass (2.15 ± 0.13 mg/g vs 3.91 ± 0.57 mg/g, $p = 0.015$), glucose myocardial uptake (SUV 7.51 ± 0.89 vs 15.16 ± 1.28 , $p < 0.001$), mean size of myocytes in the subepicardial ($70 \pm 7 \mu\text{m}^2$ vs $270 \pm 50 \mu\text{m}^2$) and subendocardial ($100 \pm 14 \mu\text{m}^2$ vs $283 \pm 35 \mu\text{m}^2$) layers and lesser subepicardial collagen content ($1.34 \pm 0.24\%$ vs $4.31 \pm 0.63\%$). All these values obtained in dronedarone treated SHR-D rats were similar and without statistically significant differences to the values measured in the normotensive WKY control group.

Conclusions

The results of our research study suggest by three alternative and complementary ways (analysis of cardiac function, metabolism and histological structure) that dronedarone has the potential to reverse the cardiac damage induced by arterial hypertension in our experimental model. Our results allow us to propose the hypothesis that dronedarone could have a specific mechanism that make it especially useful for the treatment of patients with AH and AF. This new hypothesis should be tested in the translational research process and evaluated in clinical settings to confirm if it could add any clinical value in AF treatment.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

A. EL PROBLEMA CLÍNICO

1.A.1. LA HTA como causa de FA

1.A.1.1. Bases epidemiológicas

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la práctica clínica. Según los datos del estudio OFRECE¹, afecta al 4.4% de los españoles con edad superior a 40 años, lo que supone que en nuestro país existe aproximadamente un millón de casos. Tiene una prevalencia similar en varones y en mujeres y se hace más frecuente de forma progresiva con la edad, ya que afecta al 17.7% de las personas mayores de 80 años. También es más frecuente ante la presencia de patologías como hipertensión, insuficiencia cardíaca (ICC), enfermedad coronaria, patología valvular, obesidad, diabetes o insuficiencia renal crónica. Se calcula que una de cada cuatro personas mayores de 40 años desarrollará FA en algún momento a lo largo de su vida².

La hipertensión arterial sistémica (HTA) se define como la presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg³. Es la patología cardiovascular más frecuente, ya que afecta entre el 20 y el 50% de la población adulta en países desarrollados⁴. En España, los datos del estudio *Di@bet.es* indican que el 42.6% de las personas mayores de 18 años es hipertenso, que el 37.4% de los hipertensos están por diagnosticar y que, aunque el 88.3% de los hipertensos recibe algún tipo de tratamiento sólo el 30% de los pacientes tiene la presión arterial controlada⁵. La HTA produce a largo plazo alteraciones en diferentes órganos diana (corazón, riñón, sistema nervioso central y vascular periférico) que son la causa de múltiples formas de enfermedad cardiovascular.

La HTA multiplica por dos el riesgo de desarrollar FA. Sin embargo, como es una patología extraordinariamente frecuente, la HTA produce muchos más casos de FA que cualquier otro factor de riesgo⁶. Una buena muestra de la relación tan estrecha que existe entre HTA y FA son los datos de los ensayos clínicos realizados en pacientes con FA, que han publicado que un 49-90% de los pacientes incluidos tenían HTA de base⁷.

La FA puede aparecer en cualquier fase evolutiva de la enfermedad cardiovascular. En las fases precoces, la presencia de factores de riesgo como la HTA o la obesidad

predispone al desarrollo de fibrilación auricular. La aparición de la FA a su vez multiplica el riesgo de afectación de los órganos diana y aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

1.A.1.2. Formas clínicas de fibrilación auricular

Existen varios tipos clínicos de FA en función de la forma de presentación y la duración de la arritmia⁸:

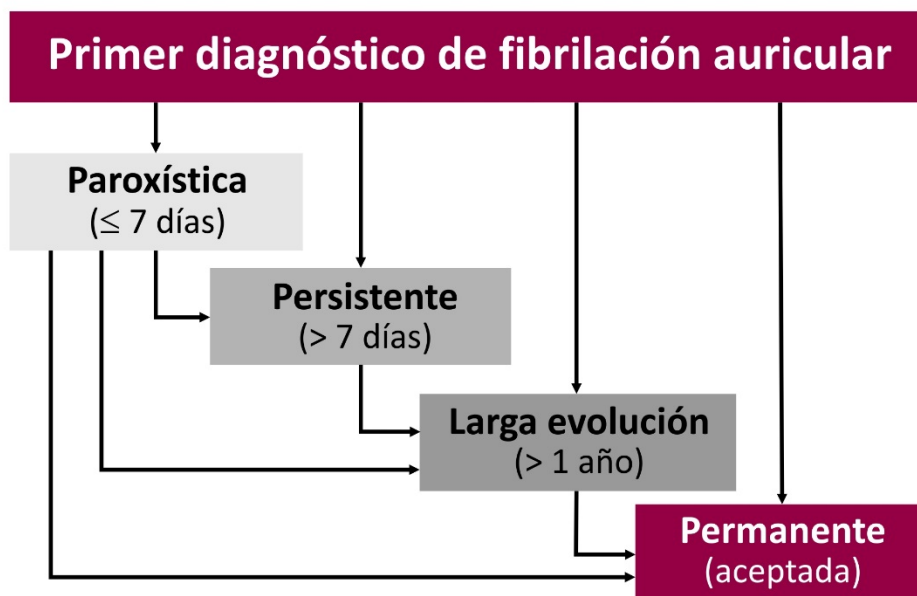


Figura 01. Tipos clínicos de fibrilación auricular.

- Primer diagnóstico: Es la FA que se encuentra por primera vez en un paciente, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia de síntomas.
- Paroxística: Episodio de FA autolimitado, habitualmente de menos de 48 horas de duración, aunque se incluyen los episodios de menos de 7 días de duración, incluidos los tratados con cardioversión.
- Persistente: Episodio de FA que dura más de 7 días, incluyendo los que necesitan ser tratados con cardioversión.
- Persistente de larga evolución: FA de más de un año de evolución, pero para la que todavía se plantea una estrategia de control de ritmo para restaurar el ritmo sinusal.

- Permanente: Es la FA mantenida que ya se acepta como ritmo cardíaco crónico del paciente.

1.A.1.3. Historia natural de la fibrilación auricular

Clínicamente, la FA aparece en forma de episodios cortos e infrecuentes que de forma paulatina se hacen más largos y prolongados. La carga de FA puede ser muy variable en la evolución de los pacientes. Además, incluso en pacientes sintomáticos, es muy frecuente encontrar múltiples episodios de FA asintomática. En la fase final de la evolución, la gran mayoría de los pacientes acaban desarrollando una forma mantenida de FA.

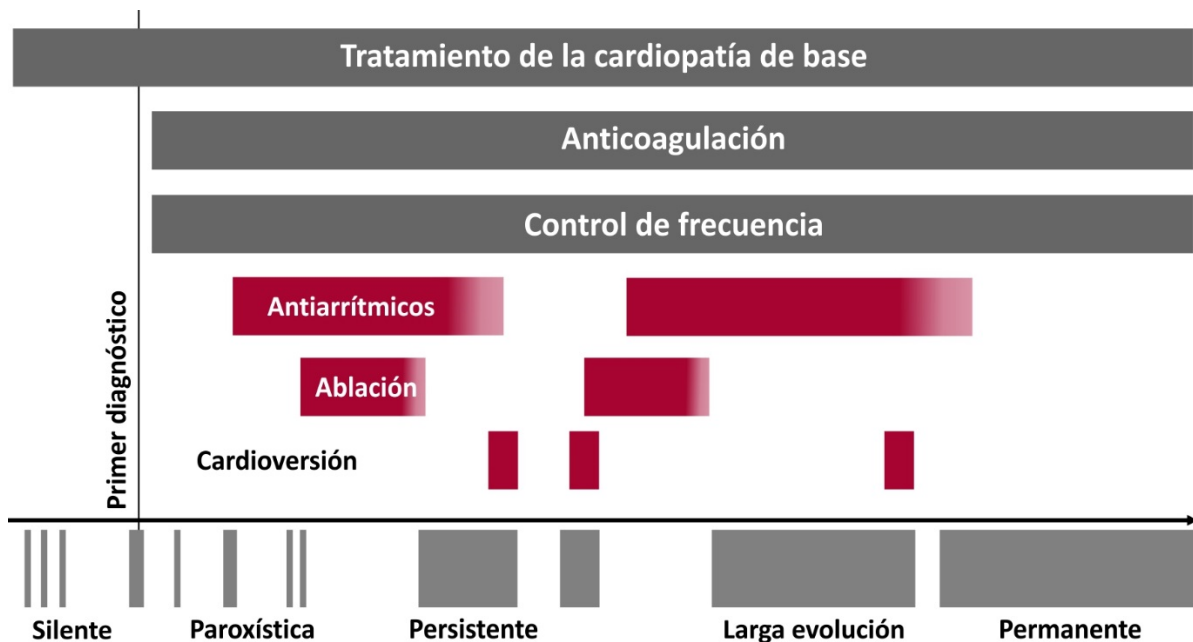


Figura 02 Historia natural de la FA. La línea inferior representa la aparición de periodos de FA que alternan con ritmo sinusal y que evolucionan desde breves episodios silentes hacia la FA paroxística y la FA permanente. En las barras superiores se representan las medidas terapéuticas que pueden ser necesarias⁸.

1.A.1.4. Consecuencias clínicas de la fibrilación auricular

La FA es uno de los principales problemas de la cardiología clínica, ya que reduce la calidad de vida y se asocia a riesgo elevado de presentar eventos cardiovasculares⁸.

- La presencia de FA se asocia de forma independiente a un aumento del riesgo de mortalidad, que aumenta 2 veces en mujeres y 1.5 veces en varones⁹. El aumento de mortalidad se produce por causas cardiovasculares como muerte súbita, insuficiencia cardíaca e ictus.
- La FA es responsable del 20-30% de todos los ictus isquémicos. La presencia de FA aumenta por 5 el riesgo de presentar un ictus¹⁰. Además, la FA se asocia con ictus de alto riesgo, ya que se asocian de forma más frecuente a muerte o discapacidad, y es un predictor independiente del riesgo de recurrencia¹¹.
- Produce deterioro de la función cardíaca, que empeora por el ritmo cardíaco rápido e irregular y por la pérdida del llenado producido por la contracción auricular. Como consecuencia, la FA puede causar disfunción ventricular o empeorar una disfunción ventricular de base.
- Es una causa muy frecuente de hospitalización. Se calcula que cada año un 10-40% de los pacientes con FA necesitan ingresar en el hospital por necesitar tratamiento para la arritmia o sus complicaciones.
- Los pacientes con FA tienen peor calidad de vida y el deterioro de la calidad de vida es similar a la de pacientes con infarto de miocardio o ICC¹². También es mucho más frecuente que presenten un ánimo deprimido¹³.
- La FA está asociada de forma independiente al desarrollo de todas las formas de demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer¹⁴, que puede aparecer incluso en pacientes anticoagulados.
- Como consecuencia final, la FA es una de las causas más importantes de gasto sanitario. Por tener una referencia, se estima que los costes directos causados por la FA en Estados Unidos en 2008 ascendieron a 8.705 dólares por paciente con una espectacular factura global de 26.000 millones de dólares¹⁵.

La coexistencia de FA y HTA multiplica el riesgo asociado a cualquiera de ellas por separado. En pacientes con FA e historia de HTA la incidencia anual de ictus se multiplica por 3 en

comparación con los pacientes sin HTA¹⁶. Más de un 30% de los pacientes presentan FA asintomática, pero los riesgos son iguales a los de los pacientes asintomáticos¹⁷.

1.A.2. Bases fisiopatológicas: La cardiopatía HTA

1.A.2.1. La HTA como causa de cardiopatía

La HTA aumenta el trabajo del ventrículo izquierdo al aumentar la postcarga de forma mantenida. El aumento de la carga hemodinámica provoca el desarrollo de hipertrofia de los miocitos como una respuesta adaptativa que permite normalizar la carga de trabajo y el consumo de oxígeno¹⁸. La consecuencia final es el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

La HVI es la principal manifestación de la cardiopatía HTA. En su desarrollo participan tres mecanismos principales:

- **Hemodinámico:** El aumento de la presión arterial aumenta la presión ventricular y el estrés parietal, lo que es un estímulo directo para el crecimiento celular.
- **Neurohumoral:** Mediado por la activación de diferentes sistemas neuroendocrinos, como el eje renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático, que estimulan el crecimiento del miocito y el depósito de matriz celular.
- **Genéticos:** Que explican que el desarrollo de la HVI no sea uniforme para individuos con una elevación similar de la tensión arterial.

En la fisiopatología de la HVI inducida por la HTA hay dos periodos evolutivos¹⁹. En el periodo inicial, la HVI consigue reducir el estrés sistólico parietal y la función cardíaca se normaliza. Este periodo de compensación, que puede durar de meses a años, se sigue por la transición hacia la ICC cuando el tratamiento antihipertensivo no es eficaz. Progresivamente aparece disfunción diastólica con alteración del llenado ventricular que

puede ir seguido de reducción de la contractilidad, disfunción sistólica y dilatación ventricular.

Aunque inicialmente la hipertrofia celular consigue normalizar el estrés parietal, la HVI inducida por la HTA es una forma de hipertrofia patológica, ya que no se produce una adaptación balanceada de todos los componentes del miocardio. Se altera la relación entre los miocitos y la matriz extracelular y el desarrollo de la microcirculación coronaria no es proporcional al crecimiento celular. La transición de la hipertrofia compensadora a la ICC se relaciona con diversos cambios celulares y tisulares, como alteraciones en la estructura de la unidad motora y el citoesqueleto de los miocardiocitos, pérdida de miocardiocitos por apoptosis y necrosis y alteraciones en el metabolismo de la matriz extracelular que conducen a la fibrosis del miocardio. El resultado final es un proceso de remodelado patológico en el que se pierden miocitos con capacidad contráctil que son sustituidos por fibrosis de reemplazo¹⁹.

La fibrosis es el factor estructural clave que marca la transición de la hipertrofia compensada a la aparición de eventos cardiovasculares:

- Insuficiencia cardíaca: la ICC es una de las complicaciones más frecuentes de la HTA y, a la inversa, la HTA es la causa más frecuente de ICC en nuestro medio. El principal beneficio demostrado del tratamiento antihipertensivo es la prevención del desarrollo de ICC.
- Cardiopatía isquémica: La HTA es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria. Los datos del estudio INTERHEART²⁰ sugieren que los lípidos están asociados con el 50% del riesgo de desarrollar un infarto de miocardio y que la HTA es el segundo factor más importante al causar el 25% del riesgo global. La aparición de isquemia miocárdica es otro factor que facilita la aparición de ICC.
- Arritmias: La HVI es un sustrato para la aparición de arritmias ventriculares complejas²¹, que pueden estar facilitadas por la isquemia miocárdica asociada y ser causa de muerte súbita.

1.A.2.2. Diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda

La HVI se define como el aumento de la masa del ventrículo izquierdo en relación a la superficie corporal. Aunque la relación entre masa ventricular y eventos cardiovasculares es continua, y no hay un umbral claro para definir el valor normal, las Guías de Práctica Clínica establecen el diagnóstico de hipertrofia para una masa superior a 95 g/m^2 en mujeres y 115 g/m^2 en varones²².

Otro parámetro ampliamente utilizado en la valoración de los pacientes con HTA es el grosor parietal relativo, que es la relación entre el tamaño de las paredes y el de la cavidad ventricular. Utilizando la masa ventricular y el grosor parietal relativo existen cuatro grandes patrones de geometría ventricular:

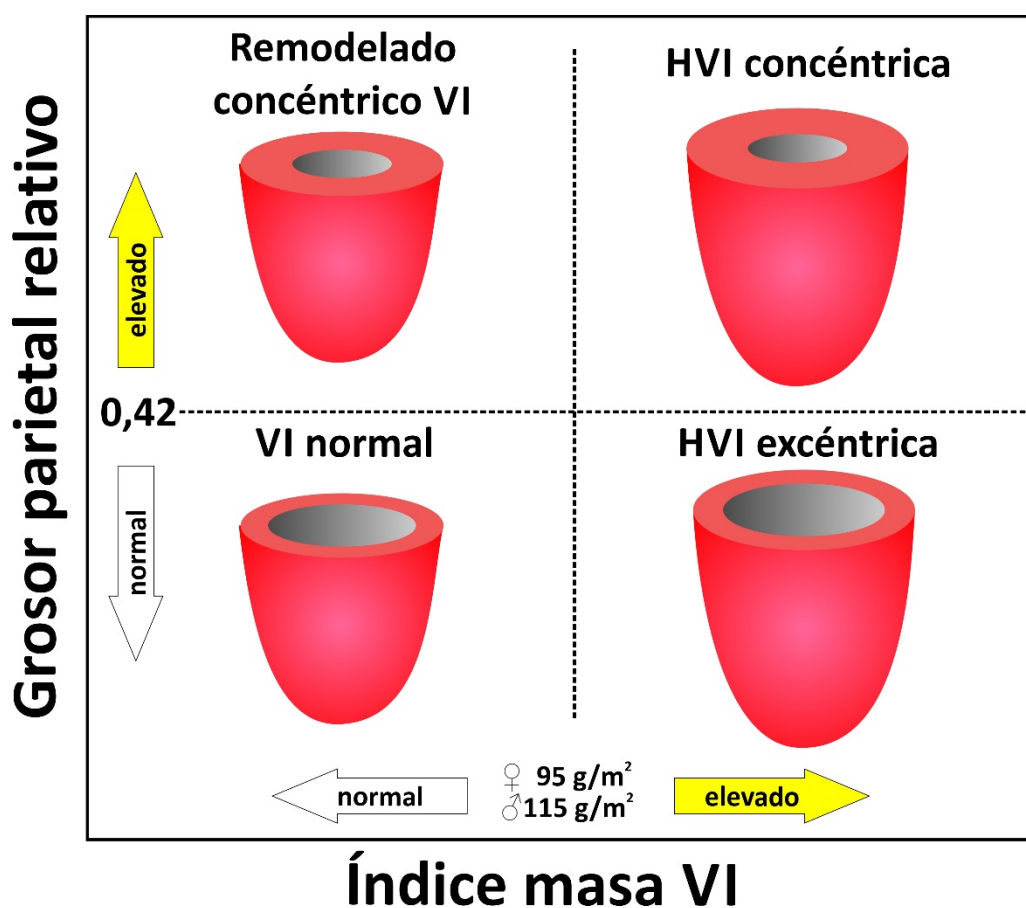


Figura 03 Patrones de geometría ventricular en función de la masa y el grosor parietal relativo del ventrículo izquierdo. Adaptado de las Guías de Práctica Clínica de cuantificación de las cámaras cardíacas con ecocardiografía²².

- Normal: Cuando tanto la masa como el grosor parietal relativo están dentro de los límites normales. Correspondería a la ausencia de hipertrofia.
- Remodelado concéntrico: Es la situación que se produce cuando el ventrículo tiene un aumento del grosor parietal pero la masa cardíaca global es normal.
- Hipertrofia excéntrica: Es el patrón que corresponde a un aumento de la masa con grosor parietal normal y suele estar debido a un aumento del tamaño ventricular.
- Hipertrofia concéntrica: Es el patrón en el que hay un aumento de la masa y aumento del grosor parietal.

1.A.2.3. La HVI como factor de riesgo cardiovascular

La HVI es una alteración frecuente, ya que se puede encontrar en un 30% de los pacientes en una población no seleccionada de adultos con HTA y llega hasta el 90% en pacientes con HTA severa no controlada. Tiene una repercusión clínica importante, ya que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de muerte o de eventos cardiovasculares²³.

Los patrones de hipertrofia concéntrica, hipertrofia excéntrica y remodelado concéntrico se han asociado a aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el patrón de hipertrofia concéntrica, que es el patrón característico de la HVI en la HTA, es el patrón que se asocia con mayor fuerza a un riesgo más elevado²⁴.

En los años 90 los investigadores del estudio Framingham²⁵ mostraron que la HVI se asocia con un riesgo de mortalidad aumentado 1.73 veces en varones y 2.12 veces en mujeres y que el riesgo aumenta de forma lineal con la severidad de la hipertrofia, 1.5 veces por cada exceso de masa de 50 g/m². Un estudio retrospectivo con datos de más de 35.000 pacientes hipertensos encontró que hasta un 46% de los pacientes tenían un patrón de geometría ventricular anormal (35% remodelado concéntrico y 11% HVI). En estos pacientes la mortalidad global era el doble de la que tenían los pacientes con geometría ventricular normal²⁶. En el estudio CASE-J los pacientes con masa ventricular superior a 125 g/m² presentaron una tasa de eventos cardiovasculares 2.6 veces superior a la de los pacientes con masa ventricular normal²⁷. Finalmente, en el grupo de 1.716 pacientes con HTA incluidos en estudio PAMELA la presencia de HVI se asoció con un aumento de 4-5

veces de la mortalidad y morbilidad cardiovascular, que era ya evidente con un aumento del 10% sobre el rango de la normalidad de la masa ventricular indexada²⁸.

Estos datos indican que los pacientes con HTA y HVI tienen una incidencia de eventos cardiovasculares superior al umbral de 20% de riesgo de eventos en 10 años que establecen las Guías de Práctica Clínica para clasificar a los pacientes como pacientes de alto riesgo. Por tanto, la presencia de HVI en un paciente con HTA obliga a buscar el control más estrecho posible de la HTA.

1.A.2.4. La cardiopatía HTA como causa de FA

La FA se produce como consecuencia de un proceso lento pero progresivo de remodelado cardíaco que puede ser disparado por cualquier causa de daño cardíaco estructural.

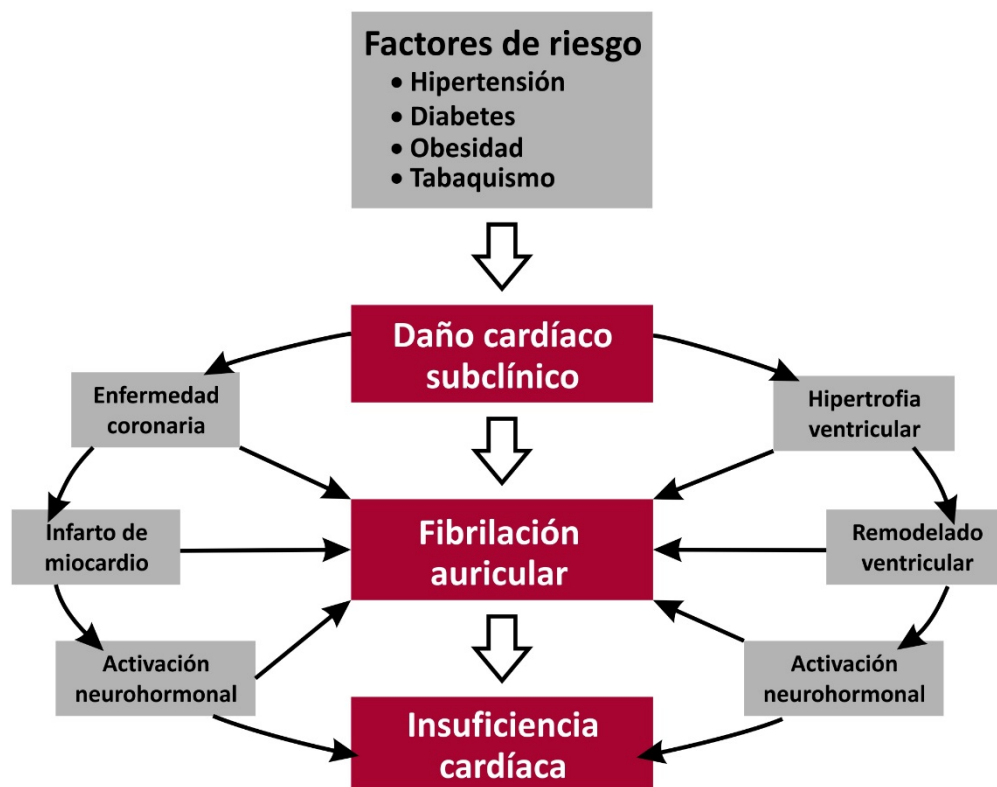


Figura 04 Fisiopatología de la relación entre HTA y FA. Los factores de riesgo cardiovascular producen daño subclínico de los órganos diana que a su vez provocan la aparición de FA y a la larga llevan al desarrollo de insuficiencia cardíaca⁷.

La HTA no controlada provoca el desarrollo de HVI. La hipertrofia reduce la distensibilidad del ventrículo izquierdo, que se hace más rígido y aumenta su presión de llenado, que se transmite de forma retrograda a la aurícula izquierda. Además, aumenta el estrés de la pared ventricular y se producen cambios neurohormonales con la activación del sistema nervioso simpático y la activación del sistema renina-angiotensina.

Estas alteraciones producen un proceso de remodelado de la aurícula caracterizado por la proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, el aumento de la producción y el depósito de colágeno y finalmente la aparición de fibrosis. Este remodelado estructural produce disociación eléctrica de los haces de fibras musculares, aumenta la heterogeneidad de la actividad eléctrica y promueve la aparición de múltiples circuitos de reentrada que facilitan la aparición y estabilizan la arritmia.

Cuando se desarrolla la FA, aparece un nuevo factor que promueve el remodelado auricular y crea las condiciones que estabilizan a largo plazo la arritmia. En el remodelado de la aurícula existen tres componentes²⁹:

- El primer cambio es el remodelado eléctrico. La alteración del ritmo altera las propiedades electrofisiológicas de las células auriculares, en las que se produce un acortamiento del periodo refractario efectivo del potencial de acción debido a la reducción de la corriente de entrada de calcio y el aumento de las corrientes rectificadoras de potasio. Al tener un periodo refractario más corto, las células pueden recobrar antes su capacidad de excitación, lo que facilita su participación en el circuito que produce la arritmia. El remodelado eléctrico revierte de forma rápida y completa una vez que se recupera el ritmo sinusal.
- Tras el remodelado eléctrico, en pocos días se produce el remodelado contráctil, con pérdida progresiva de la contractilidad auricular. Los mecanismos implicados son la reducción de la corriente de entrada de calcio, el empeoramiento de la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares y la aparición de alteraciones en el metabolismo energético de las miofibrillas.

- Finalmente, tras un periodo de semanas o meses se produce un remodelado estructural con cambios macro y microscópicos en el miocardio que producen como consecuencia la dilatación de la aurícula que contribuyen a la disfunción contráctil y al mantenimiento de la FA³⁰.

1.A.4. Tratamiento de la cardiopatía HTA

1.A.4.1. Beneficios de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda

El tratamiento antihipertensivo tiene influencia en la evolución de la cardiopatía HTA, lo que tiene repercusión directa en el pronóstico de los pacientes.

Los primeros datos sobre el beneficio clínico de la regresión de la HVI proceden del estudio de Framingham, que mostró una menor incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con disminución de la masa ventricular izquierda tras el tratamiento³¹. Posteriormente, el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)³² mostró en una cohorte de 8.281 pacientes que la prevención o regresión de la HVI se asoció a una tasa significativamente menor de muerte, ictus o infarto (12.3% frente a 15.8%, $p=0.006$) y de ICC (9.3% frente a 15.4%, $p<0.0001$), efecto que fue independiente del grado de reducción de la presión arterial. Sin embargo, la evidencia más importante procede del estudio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*)³³, que incluyó únicamente pacientes con HTA que tenían HVI y en el que la reducción con el tratamiento antihipertensivo de los signos electrocardiográficos de la HVI se asoció a una reducción de los eventos cardiovasculares (RR, 0.78 por cada desviación standard, IC 95% 0.65-0.94; $p=0.009$) que era mayor de lo esperable por la reducción de la presión arterial, independiente de la presión arterial obtenida y del tipo de tratamiento recibido. Finalmente, en un metanálisis de 4 estudios con datos de 1.064 pacientes, se apreció que los pacientes en los que se produjo regresión de la HVI tuvieron una reducción del 59% del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular³⁴. La persistencia de HVI a pesar del tratamiento multiplica por tres el riesgo de complicaciones cardiovasculares en comparación con los pacientes en los que se consigue producir la regresión³⁵.

Los datos de los estudios sugieren que el tratamiento antihipertensivo puede reducir la HVI actuando sobre mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos, y previene las complicaciones cardiovasculares de la HTA. Sin embargo, el tratamiento puede no normalizar por completo el riesgo cardiovascular, sobre todo en pacientes expuestos durante mucho tiempo a cifras de presión elevadas³⁶.

1.A.4.2. Tratamiento de la hipertrofia ventricular izquierda

Existen múltiples trabajos que han mostrado que el tratamiento con fármacos antihipertensivos (IECAs, ARBs, betabloqueantes, calcioantagonistas y diuréticos) puede reducir o normalizar la masa del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, existen diferencias en la capacidad de los diferentes grupos farmacológicos para reducir la HVI. Ya en los años 90 en un metanálisis de los trabajos disponibles se encontró que los IECAs (que reducían la masa en un 12%) y los calcioantagonistas (reducción del 11%) eran los fármacos más eficaces, los betabloqueantes los menos eficaces (5%) y los diuréticos estaban en un escalón intermedio (8%)³⁷. Un trabajo más reciente con datos de 75 publicaciones y 6.001 pacientes³⁸ encontró resultados similares, con una mayor capacidad para inducir regresión de la masa ventricular con ARBs (12.6%), IECAs (11.4%) y calcioantagonistas (12.8%) que los betabloqueantes (8.8%). De hecho, en este trabajo el tratamiento con betabloqueantes se mostró como un predictor negativo para la regresión de la HVI. Los resultados de estos estudios sugieren que los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (IECAs y ARBs) son los más eficaces para reducir la HVI, lo que probablemente refleje su capacidad para actuar también sobre los factores no hemodinámicos implicados.

La reducción de la HVI depende del control adecuado de la presión arterial. En un estudio que valoró la eficacia de diferentes combinaciones farmacológicas en la reducción de la masa ventricular, los investigadores encontraron que conseguir la TA objetivo (inferior a 140/90 mm Hg) fue más importante que el tipo de tratamiento empleado³⁹. Sin embargo, los fármacos vasodilatadores puros como el minoxidil, la hidralazina o los nitratos reducen la presión arterial pero no tienen efecto sobre la HVI, lo que sugiere que la reducción de la TA no es el único factor relacionado⁴⁰.

Otro factor importante es que no está claro que la reducción de la HTA sea paralela a la reducción de los eventos clínicos. Existe controversia sobre si reducir la TA por debajo de 140/90 mm Hg ofrezca beneficio. En el estudio LIFE la reducción de la HTA efectivamente se asoció de forma lineal a la reducción de la hipertrofia, con mayor efecto para un mayor grado de reducción de la TA⁴¹. Sin embargo, la reducción de la HTA y la reducción de los eventos cardiovasculares mostró una relación en J de tal modo que una reducción “excesiva” de la tensión arterial sistólica por debajo de 130 mm Hg se asoció de nuevo a un aumento del 37% de mortalidad global (Riesgo Relativo 1.37, IC 95% 1.10-1.71, $p=0.005$)⁴².

Las Guías de Práctica Clínica recomiendan que todos los pacientes con HTA y HVI deben recibir tratamiento antihipertensivo con una TA diana de 140/90 mm Hg⁴³, preferentemente con alguno de los fármacos que han mostrado mayor habilidad para reducir la hipertrofia: IECAs, ARBs y calcioantagonistas⁴⁴.

1.A.4. Bases del tratamiento de la fibrilación auricular

1.A.4.1. Conceptos generales

El objetivo del tratamiento a largo de la FA es reducir los síntomas y prevenir las posibles complicaciones⁴⁵.

La prevención de las complicaciones está basada en el tratamiento antitrombótico con fármacos anticoagulantes, que es la única medida que ha demostrado reducir la mortalidad asociada a FA⁴⁶. El beneficio producido por los anticoagulantes es prácticamente universal, con la única excepción de los pacientes de muy bajo riesgo.

El control de los síntomas está en relación al control de la propia arritmia. De forma clásica se distinguen dos modos de tratamiento:

- En la estrategia de control de la frecuencia se acepta la FA como ritmo de base y lo que se busca es evitar que el corazón con la arritmia mantenga una frecuencia demasiado elevada.

- En la estrategia de control del ritmo se busca recuperar el ritmo sinusal y mantenerlo como ritmo estable.

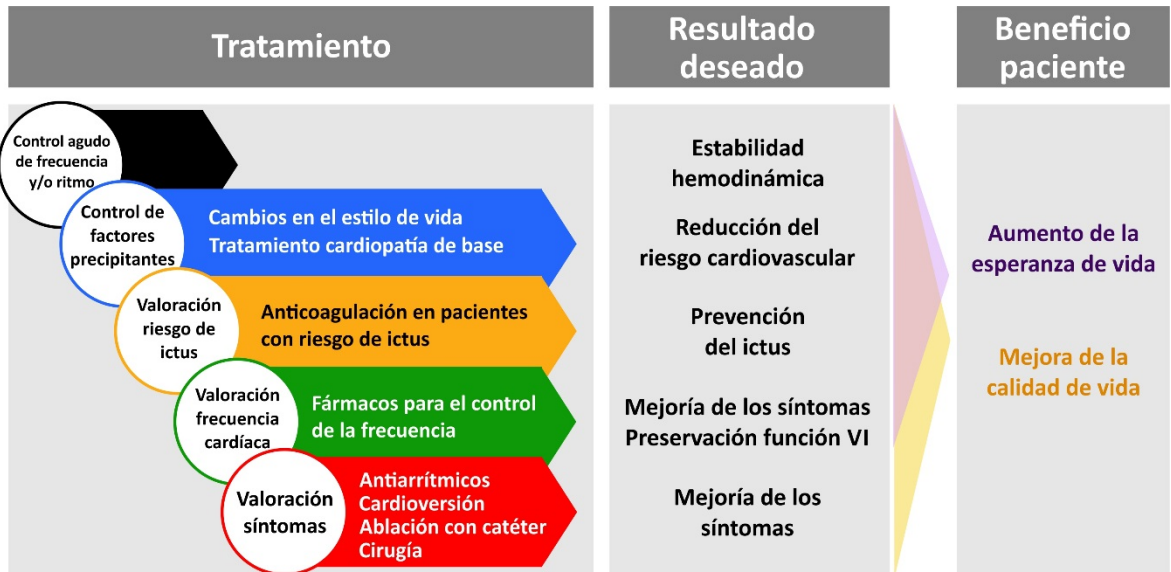


Figura 05 Bases del tratamiento de la FA. Adaptado de las Guías de Práctica Clínica 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología⁸.

1.A.4.2. Tratamiento antitrombótico

Las Guías de Práctica Clínica⁸ recomiendan la valoración sistemática del riesgo de desarrollar complicaciones embólicas con el score CHA₂DS₂-VASc.

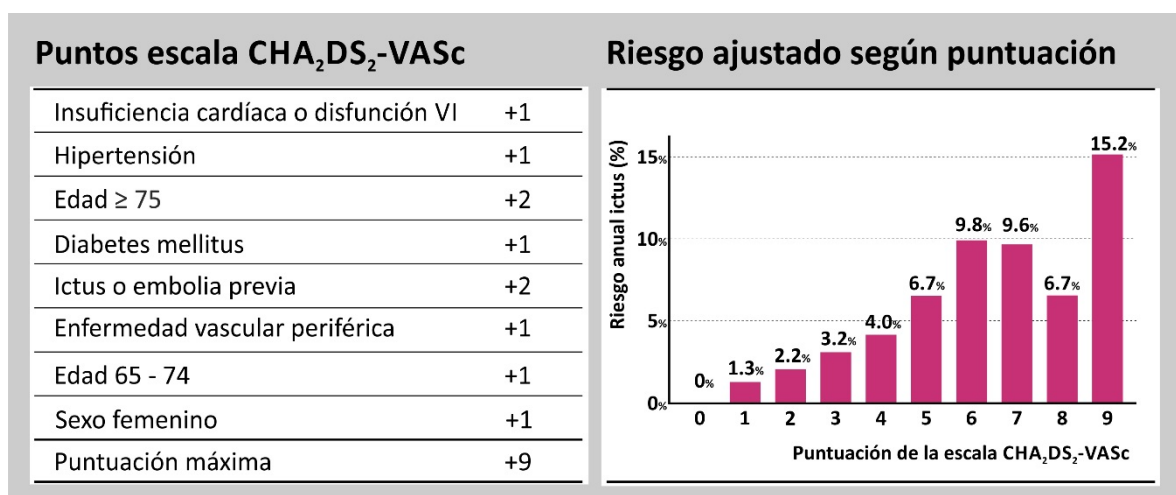


Figura 06 Factores de riesgo incluidos en el score de riesgo CHA₂DS₂-VASc. Adaptado de las Guías de Práctica Clínica 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología⁸.

Este sistema asigna puntos a la presencia de los principales factores de riesgo [*Congestive heart failure, Hypertension, Age≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65-74, Sex (female)*], de tal modo que la puntuación global permite estimar el riesgo anual de ictus.

La estrategia recomendada por las Guías es la búsqueda de los pacientes de muy bajo riesgo, que serían los pacientes con un score CHA₂DS₂-VASc cero, ya que serían los únicos que no necesitarían tratamiento específico⁴⁷.

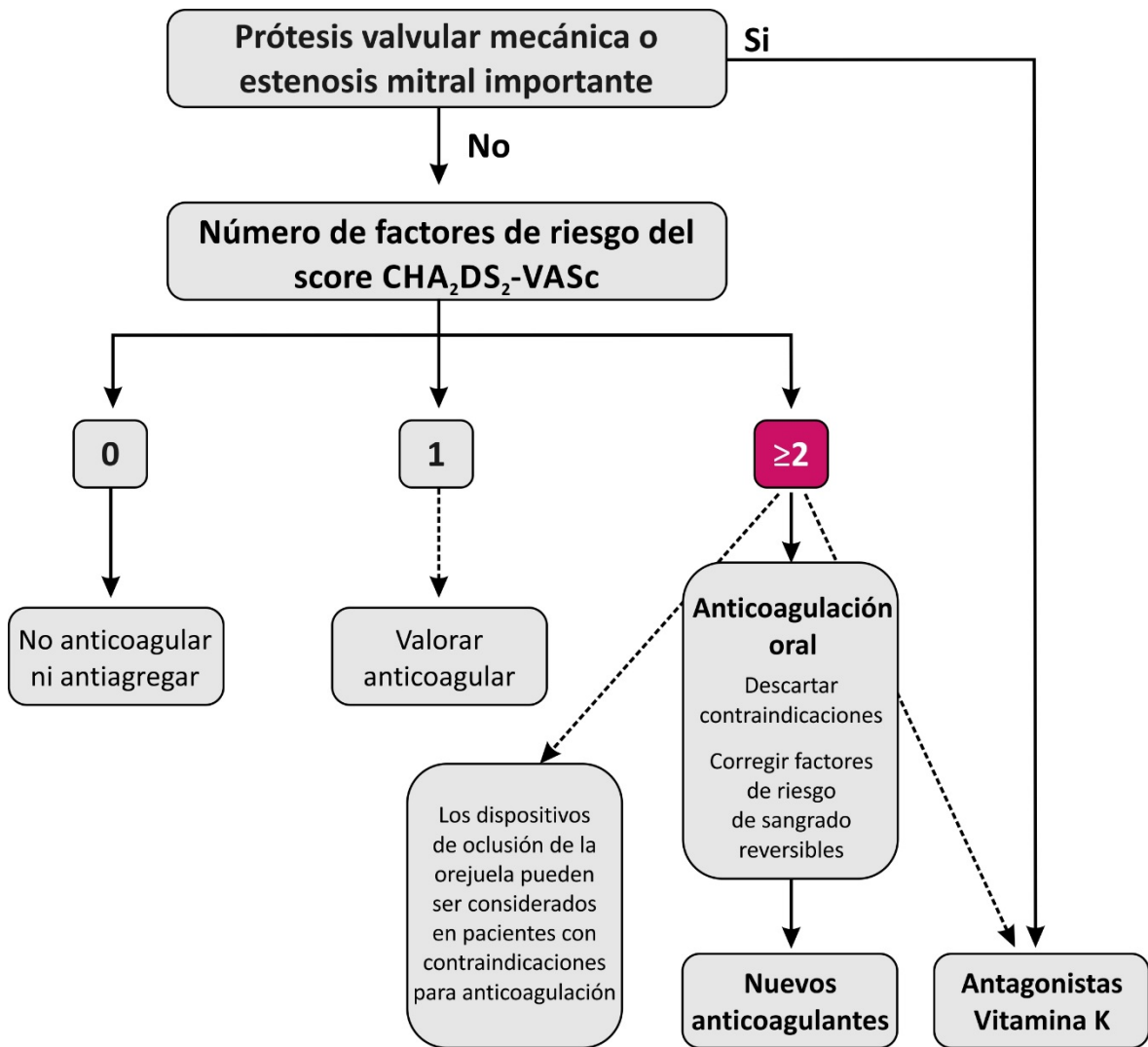


Figura 07. Indicaciones de tratamiento anticoagulante crónico en la FA. Las líneas continuas indican una opción preferente, las discontinuas una opción alternativa. Adaptado de las Guías de Práctica Clínica 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología⁸.

En pacientes con FA y al menos un factor de riesgo está recomendado el tratamiento anticoagulante con acenocumarol con el objetivo de mantener un INR entre 2 y 3 o con uno de los nuevos fármacos anticoagulantes (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán, edoxabán). Los pacientes con FA de causa valvular, que serían los pacientes con estenosis mitral reumática o con prótesis valvulares mecánicas, se consideran directamente pacientes de alto riesgo que deben recibir tratamiento anticoagulante con acenocumarol.

1.A.4.3. Control de ritmo o control de frecuencia

Existe debate sobre si la mejor estrategia para el tratamiento de la FA es la estrategia de control de ritmo o la estrategia de control de la frecuencia. Tampoco existe un beneficio claro del control estricto de la respuesta ventricular.

El estudio AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*)⁴⁸ fue un estudio diseñado para comparar directamente ambas estrategias en una gran cohorte de 4.060 pacientes con FA, edad mayor de 65 años y factores de riesgo de embolia. Tras un seguimiento promedio de 3.5 años no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad o en la aparición de ictus. Hubo más hospitalizaciones y más efectos secundarios derivados del tratamiento en los pacientes asignados a control de ritmo. En ambos grupos la gran mayoría de los ictus se produjeron en momentos en los que la anticoagulación no era correcta. Se obtuvieron resultados similares en el estudio RACE (*RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation*)⁴⁹ en el que la estrategia de control de ritmo volvió a demostrar no ser inferior a la estrategia de control de frecuencia para prevenir las muertes o la morbilidad cardiovascular en pacientes con FA.

Dado que no existe una ventaja clara de una estrategia sobre otra, la elección del tratamiento depende sobre todo de la presencia de síntomas o de factores que puedan reducir la eficacia de la estrategia de control de ritmo, como la edad avanzada, la presencia de patología estructural importante, comorbilidad o dilatación de la aurícula izquierda⁸.

- El control de la frecuencia puede ser la estrategia inicial en ancianos con FA y poca sintomatología.

- El control del ritmo está recomendado en pacientes con síntomas, especialmente si los síntomas persisten a pesar del tratamiento de control de la frecuencia.
- El control del ritmo puede ser la estrategia inicial en pacientes con FA jóvenes y sintomáticos.
- El control del ritmo también se debe considerar en pacientes con FA secundaria a un mecanismo o a un disparador que se ha corregido.

1.A.4.4. Control de la frecuencia

En pacientes en los que se opta por una estrategia de control de frecuencia⁸:

- Está recomendado el uso de betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos o digoxina, solos o en combinación. La elección del fármaco debe basarse en su perfil de seguridad en función de las características del paciente. Se debe ajustar la dosis para evitar la bradicardia.
- Es razonable iniciar el tratamiento de forma conservadora con un control laxo con el objetivo de que la frecuencia máxima en reposo sea inferior a 110 lpm.
- Si el paciente persiste con síntomas o desarrolla miocardiopatía se puede buscar un control más estricto de la frecuencia cardíaca con el objetivo de conseguir una frecuencia cardíaca inferior a 80 lpm en reposo y a 110 lpm con el ejercicio.
- La ablación del nodo aurículoventricular puede ser la última opción para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes que no responden o no toleran el tratamiento, aunque se debe asumir que el ritmo del paciente quedará dependiente de marcapasos.

1.A.4.5. Control de ritmo

La estrategia de control de ritmo está indicada sobre todo como una forma de controlar los síntomas causados por la FA. La base del control de ritmo son los fármacos antiarrítmicos, ya que consiguen duplicar el porcentaje en pacientes con ritmo sinusal comparados con el

placebo. La ablación con catéter es una opción cada vez más utilizada, sobre todo cuando los fármacos antiarrítmicos han fracasado.

En un metanálisis de 44 estudios que incluyó datos de 11.322 pacientes⁵⁰, se demostró que los fármacos antiarrítmicos de clase IA (disopiramida, quinidina), IC (flecainida, propafenona) y III (amiodarona, dofetilida, sotalol) reducían de forma significativa las recurrencias de la FA.

- Los antiarrítmicos son fármacos con utilidad sólo moderada, y lo esperable es que reduzcan sin llegar a eliminar por completo las recurrencias de la FA. Además, son fármacos de manejo difícil ya que es frecuente que produzcan efectos adversos y existen dudas sobre su seguridad a largo plazo⁵¹. Por esta razón su uso debe restringirse a pacientes con síntomas persistentes.
- Los fármacos aceptados para el control del ritmo en pacientes con FA son amiodarona, flecainida, propafenona, dronedarona y sotalol.
- La elección del fármaco debe estar basada en su perfil de seguridad y en función de la presencia de comorbilidad o riesgo de proarritmia.
- Los fármacos antiarrítmicos no deben administrarse en pacientes con QT largo (>500 ms), o en pacientes con enfermedad del nodo sinusal o del nodo aurículoventricular no protegidos con marcapasos.
- La amiodarona es el fármaco más efectivo para mantener el ritmo sinusal. Sin embargo, también es el que tiene un peor perfil de toxicidad, por lo que debe reservarse como segunda línea cuando otras opciones hayan fracasado.
- En pacientes sin cardiopatía estructural de base, el tratamiento antiarrítmico puede iniciarse con dronedarona, flecainida, propafenona o sotalol.
- En pacientes con ICC avanzada o descompensación de ICC reciente, la amiodarona es el fármaco de elección.
- En pacientes con enfermedad coronaria estable sin ICC se recomienda el uso de dronedarona.

- Si un tratamiento antiarrítmico fracasa, es aceptable probar la respuesta a otro antiarrítmico distinto.
- Se debe monitorizar periódicamente la situación del paciente.

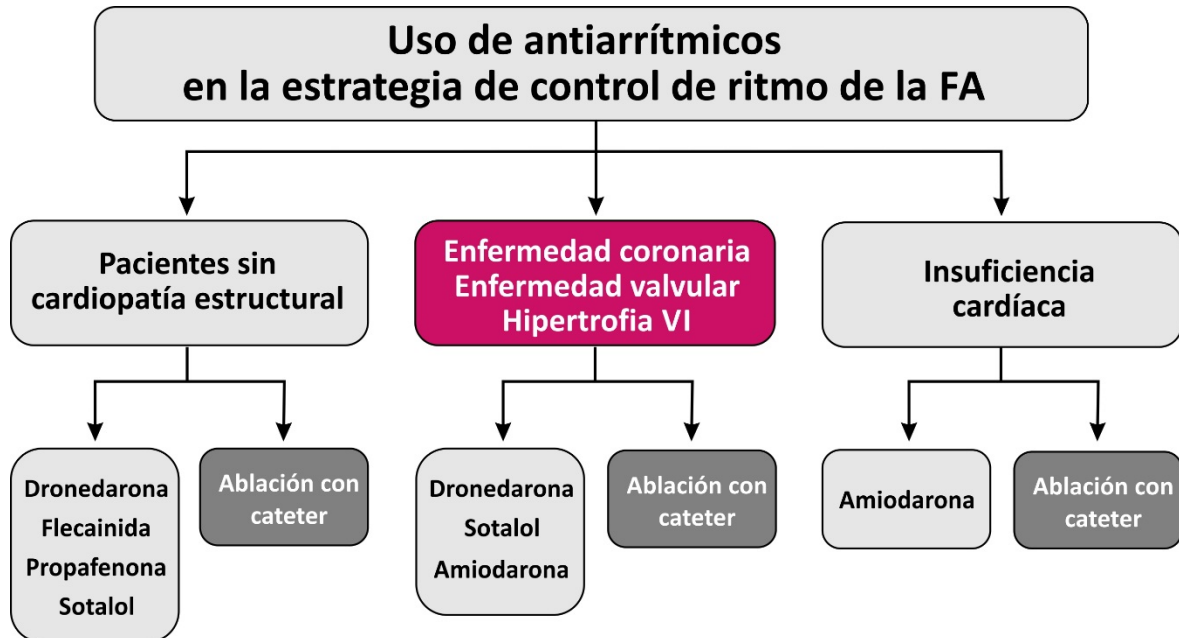


Figura 08. Indicaciones para el uso de fármacos antiarrítmicos. Adaptado de las Guías de Práctica Clínica 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología

El desarrollo de la técnica de ablación de FA y los buenos resultados obtenidos la han convertido en una opción de tratamiento cada vez más popular. La ablación es más efectiva que cualquier fármaco antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal⁵². Sin embargo, el número de recurrencias sigue siendo elevado y el procedimiento tiene un pequeño riesgo de complicaciones importantes⁵³. Actualmente se considera una opción útil en pacientes con síntomas persistentes en los que el tratamiento antiarrítmico haya fracasado. También puede indicarse como tratamiento de primera línea en pacientes seleccionados, sobre todo en jóvenes y con escasa patología de base.

1.A.4.6. Prevención de la fibrilación auricular

Las Guías de Práctica Clínica recomiendan el tratamiento “corriente arriba” de las condiciones que promueven el remodelado ventricular para retrasar el inicio de la FA o, en

los casos en los que la FA ya haya aparecido, reducir las recurrencias o la progresión a FA permanente⁵⁴.

Existen datos derivados de metanálisis que han mostrado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina en pacientes con cardiopatía de base puede reducir el desarrollo de FA en hasta un 33%⁵⁵. Las Guías de Práctica Clínica sugieren considerar el uso de IECAs o ARBs en pacientes con cardiopatía de base y riesgo elevado de desarrollar FA, especialmente en pacientes con ICC y pacientes con HTA, sobre todo si han desarrollado hipertrofia ventricular⁸. La terapia con IECAs o ARBs también puede ser útil cuando se combina con antiarrítmicos (habitualmente amiodarona) en prevención secundaria para reducir el riesgo de recurrencia de FA tras la cardioversión^{56,57}. Sin embargo, la utilidad del bloqueo del sistema renina-angiotensina en prevención secundaria es controvertida, ya que los trabajos que han intentado validar el concepto han tenido resultado negativo^{58,59}. Tampoco hay evidencia de que el tratamiento con IECAs o ARBs tenga efecto beneficioso para reducir las recurrencias tras la ablación.

Los betabloqueantes son efectivos en el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA y probablemente ayudan a mantener el ritmo sinusal en situaciones específicas como la ICC o el postoperatorio de cirugía cardíaca. En un metanálisis incluyendo casi 12.000 pacientes con ICC sistólica, y por tanto con alto riesgo, los betabloqueantes redujeron un 27% la incidencia de FA⁶⁰. Otros fármacos como las estatinas, los calcioantagonistas, los diuréticos y los antagonistas de la aldosterona son muy utilizados en el tratamiento de la HTA. Sin embargo, no hay evidencia que indique que tengan un efecto protector frente al desarrollo de FA⁶¹.

1.A.4.7. Tratamiento de la FA en la práctica clínica real

Los datos del estudio FANTASIA⁶², un registro reciente de la Sociedad Española de Cardiología con datos de 1.318 pacientes consecutivos con FA no valvular son una buena referencia de cómo se está haciendo el tratamiento de la FA en nuestro medio en la práctica clínica real. La estrategia más frecuente es el control de la frecuencia, que se utilizó en el 60,6% de los casos. Se emplearon betabloqueantes en el 60,2%, digoxina en el 19,5% y calcioantagonistas en el 10,7% de los pacientes. Se eligió control del ritmo en el 39,4%

restante de los casos. Los antiarrítmicos empleados fueron amiodarona (12,6%), flecainida (8,9%), propafenona (0,4%), sotalol (0,5%) y dronedarona (2,3%). La ablación de FA se empleó sólo en el 3.4% de los pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

B. DRONEDARONA: EL FÁRMACO DE ESTUDIO

1.B.1. Farmacología básica

1.B.1.1. Estructura química

La dronedarona es un fármaco derivado de la amiodarona diseñado con el objetivo de obtener una versión mejorada que mantenga la misma eficacia, pero con una menor tasa de efectos secundarios, que son la principal limitación del uso de la amiodarona en la práctica clínica.

Desde el punto de vista químico, la amiodarona y la dronedarona son derivados del benzofurano, que es una de las estructuras básicas de la química orgánica formada por dos anillos de carbono fusionados, uno de los cuales es un anillo de benceno.

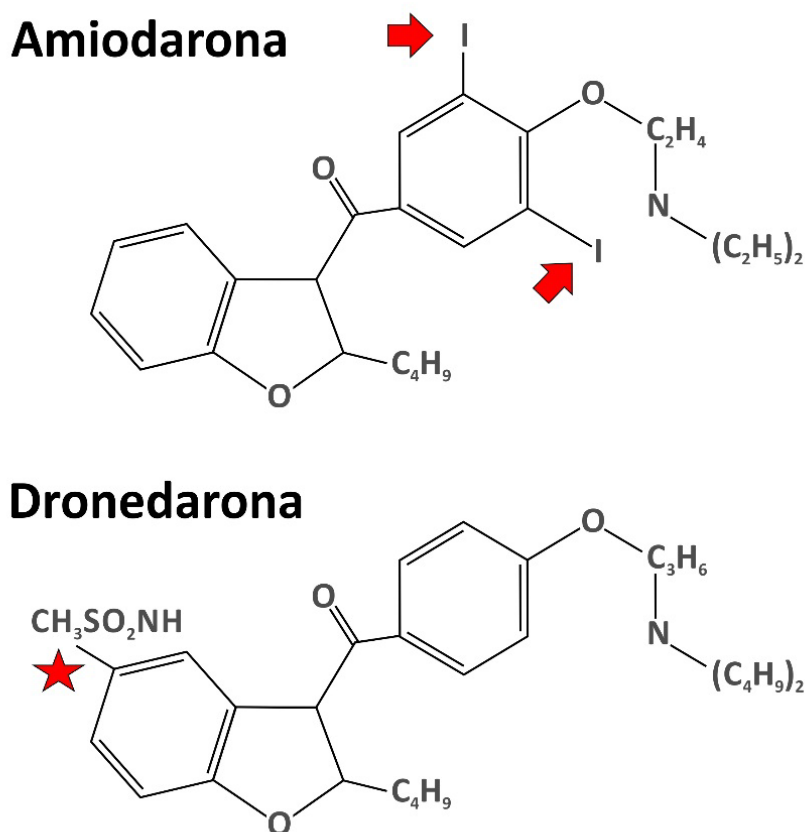


Figura 09. Estructura química de la dronedarona. La estructura molecular es un derivado de la amiodarona al que se le han eliminado los dos átomos de yodo (flechas) y se ha añadido un grupo metilsulfonamida (estrella)⁶⁴.

En el desarrollo de la dronedarona se hicieron dos cambios importantes sobre la base de la molécula de amiodarona. En primer lugar, se eliminaron los átomos de yodo para eliminar la toxicidad tiroidea. La segunda modificación fue añadir un grupo metilsulfonamida, que reduce la afinidad lipofílica del compuesto y con ello su vida media.

1.B.1.2. Farmacocinética

La dronedarona es un fármaco que se absorbe con facilidad por vía oral (70% a 94%), especialmente cuando se ingiere con alimentos. Sin embargo, sufre un metabolismo de primer paso hepático importante que reduce su biodisponibilidad global al 15%⁶³. Su metabolito N-desbutil-dronedarona es activo, pero mucho menos potente.

Tras la ingesta oral de dronedarona, la concentración pico se obtiene aproximadamente a las 4 horas. Con la administración de la dosis habitual de 400 mg dos veces al día, el estado de equilibrio se alcanza en 7 días con niveles plasmáticos estables que oscilan entre 84 y 167 ng/ml. El fármaco circula en plasma unido prácticamente en su totalidad a las proteínas (98%). La eliminación se realiza de forma no renal (94%) a través de la excreción fecal de metabolitos hepáticos producidos por el citocromo CYP3A4. En contraste con la vida media larga de la amiodarona que llega a varias semanas, la vida media de la dronedarona es de aproximadamente 24 horas gracias a que su menor afinidad lipofílica hace que no se acumule en la grasa corporal.

1.B.1.3. Interacciones farmacológicas

La dronedarona es a la vez un sustrato y un inhibidor del citocromo CYP3A4. Además, es un potente inhibidor de la glicoproteína P y del citocromo CYP2D6. Este comportamiento es la base de múltiples interacciones farmacológicas con otros compuestos que utilizan estas mismas vías metabólicas.

- La asociación con fármacos inhibidores del citocromo CYP3A4 puede aumentar de forma significativa los niveles plasmáticos de dronedarona. Un inhibidor potente de CYP3A4 como ketoconazol puede elevar los niveles de dronedarona hasta 25 veces. Por esta razón la dronedarona no debe ser usada en combinación con inhibidores

potentes de CYP3A4 como los antifúngicos, los antibióticos macrólidos o los inhibidores de la proteasa. La combinación con inhibidores moderados de CYP3A4 como verapamil o diltiazem está permitida, pero debe hacerse de forma muy cuidadosa y a dosis bajas para reducir el riesgo de toxicidad.

- La combinación de dronedarona y digoxina produce un aumento de 1.7-2.5 veces de los niveles plasmáticos de digoxina debido a una interacción mediada por la glicoproteína P a nivel renal. Por esta interacción, si se combinan ambos fármacos se deben emplear dosis reducidas de digoxina y monitorizar con frecuencia sus niveles plasmáticos.
- La administración de dronedarona produce un aumento de 2-4 veces de los niveles plasmáticos de simvastatina, que también es un sustrato de CYP3A4, lo que puede facilitar que aparezcan sus efectos secundarios y el desarrollo de miopatía.
- Dronedarona también aumenta los niveles de los nuevos fármacos anticoagulantes (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) por lo que su uso conjunto debe hacerse con precaución o ajustando la dosis. Aparentemente, la dronedarona no afecta los niveles de INR en pacientes recibiendo tratamiento anticoagulante con acenocumarol o warfarina.
- Dronedarona también inhibe al citocromo CYP2D6, por lo que puede causar un aumento discreto de la biodisponibilidad de metoprolol.
- Aunque se considera que el efecto proarrítmico de dronedarona es bajo, debe evitarse la combinación con fármacos que causen prolongación del intervalo QT para evitar el potencial riesgo de causar arritmias ventriculares.

1.B.1.4. Efectos secundarios de la dronedarona

La dronedarona tiene un perfil de seguridad favorable frente a la amiodarona. Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) y cutáneos (erupción) que suelen ser poco importantes.

- Los efectos secundarios cardiovasculares incluyen bradicardia y prolongación del intervalo QT, que podrían ser proarrítmicos en pacientes susceptibles.

- De forma similar a la amiodarona, la dronedarona produce una inhibición del transporte tubular de creatinina que puede aumentar falsamente los niveles de creatinina plasmática sin que haya una reducción de la filtración glomerular.
- Recientemente se han descrito varios casos de hepatotoxicidad severa en relación a tratamiento con dronedarona. Por esta razón debe monitorizarse la función hepática en pacientes en los que se indique tratamiento a largo plazo con dronedarona.

1.B.1.5. Farmacodinámica: Bloqueo de canales iónicos

El efecto farmacológico de la dronedarona está basado en su capacidad para modificar las corrientes iónicas a través de la membrana de las células cardíacas y alterar sus características electrofisiológicas⁶⁴.

De forma similar a lo que ocurre con la amiodarona, la dronedarona tiene capacidad para bloquear múltiples canales iónicos por lo que tiene una gama muy amplia de efectos electrofisiológicos⁶⁵. Estos canales incluyen:

- La corriente de calcio de tipo L (I_{CaL}).
- Los componentes rápido (I_{Kr}) y lento (I_{Ks}) de la corriente rectificadora tardía de potasio.
- El canal de entrada rectificador de potasio (I_{K1}).
- La corriente de potasio dependiente de acetilcolina ($I_{K, ACh}$).
- La corriente de entrada de sodio (I_{Na}).
- La corriente de marcapasos (I_f).
- La corriente de intercambio Na^+/Ca^{2+} (I_{NCX})

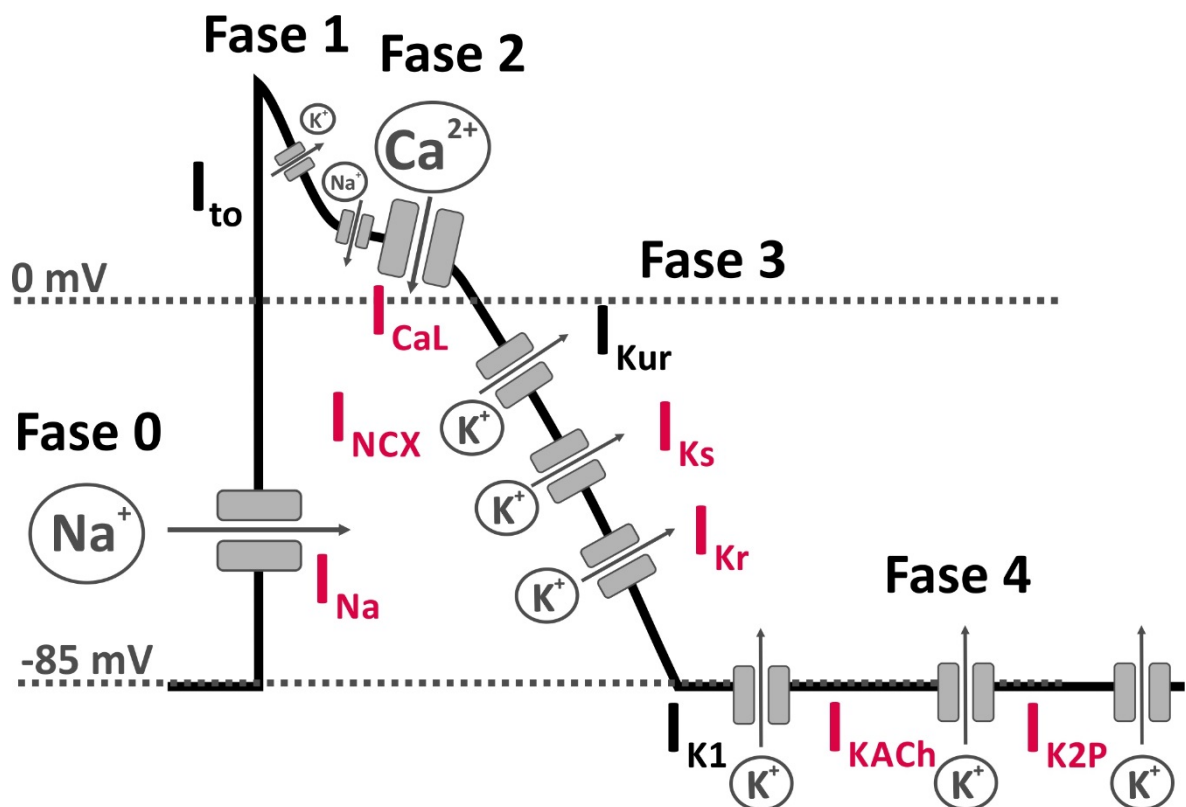


Figura 10. Potencial de acción del miocito auricular con las corrientes iónicas que participan en cada fase. En color rojo, las corrientes iónicas afectadas por el efecto de la dronedarona⁶⁵.

1.B.1.6. Inhibición de la actividad auricular reentrante

La dronedarona tiene un efecto antiarrítmico de clase III gracias a que prolonga la duración del potencial de acción al inhibir múltiples canales de potasio, incluyendo a los componentes rápido (I_{Kr}) y lento (I_{Ks}) de la corriente rectificadora tardía de potasio y a los canales K2P⁶⁶, que están implicados en el mecanismo de la recuperación del potencial de membrana tras la excitación celular.

El retraso en la entrada de potasio hace más lenta la repolarización y prolonga la duración del potencial de acción en las células auriculares. Este efecto hace que la célula tarde más en recuperarse y estar disponible para una nueva despolarización y hace más difícil que se pueda mantener la actividad de un circuito de reentrada⁶⁷, que necesita que el tejido del circuito recupere la excitabilidad antes de la llegada de un nuevo impulso. Sin embargo, la inhibición de las corrientes de potasio también puede hacer que aumente la duración del potencial de acción y se prolongue la repolarización en las células

ventriculares⁶⁸, lo que puede causar la aparición de despolarizaciones ventriculares espontáneas conocidas como postpotenciales precoces que pueden producir extrasístoles ventriculares o disparar arritmias del tipo de la *torsade de pointes* (TdP).

La dronedarona inhibe la corriente despolarizadora de calcio de tipo L (I_{CaL}), por lo que también tiene un efecto como fármaco antiarrítmico de tipo IV. Esta corriente tiene un papel importante en la aparición de los postpotenciales precoces, por lo que su inhibición podría contrarrestar en parte los efectos causados por las alteraciones en las corrientes de potasio e impedir una prolongación excesiva de la repolarización.

Otro efecto de la dronedarona es la inhibición de la corriente de potasio dependiente de acetilcolina ($I_{K, ACh}$). Esta corriente iónica es una corriente activada por la activación parasimpática a través de receptores muscarínicos que acelera la repolarización celular y por tanto puede facilitar el mecanismo de reentrada. En pacientes con FA crónica esta corriente se activa de forma mantenida sin necesidad de activación parasimpática⁶⁹. La entrada mantenida de potasio hace que el potencial basal de membrana pase a un estado hiperpolarizado que hace que la célula sea más excitable⁷⁰. Los canales $I_{K, ACh}$ se expresan selectivamente en el miocardio auricular, por lo que son una diana muy interesante para el desarrollo de fármacos antiarrítmicos con acción frente a la FA que no tengan efectos secundarios a nivel ventricular.

1.B.1.7. Inhibición del automatismo auricular

La actividad ectópica auricular es uno de los mecanismos más importantes en el desarrollo de la FA, ya que la aparición de extrasístoles es un disparador⁷¹ que pone en marcha el mecanismo de reentrada cuando hay un sustrato vulnerable.

La dronedarona es un inhibidor potente de la corriente de entrada de sodio (I_{Na}), por lo que tiene un efecto antiarrítmico de tipo Ic. La corriente de sodio I_{Na} es la principal corriente iónica implicada en la despolarización celular y la aparición del potencial de acción, por lo que su inhibición reduce la excitabilidad celular y reduce la actividad auricular ectópica. Una característica peculiar de la dronedarona es que su efecto de inhibición de I_{Na} es mayor en células parcialmente despolarizadas, lo que hace que tenga un efecto

parcialmente selectivo sobre las células auriculares porque tienen un potencial de membrana menor que las células ventriculares. Sin embargo, también puede producir inhibición de I_{Na} en las células ventriculares, lo que puede ser una de las causas de los resultados negativos de los estudios con dronedarona en pacientes con insuficiencia cardíaca, de forma similar a lo ocurrido a los ensayos con otros fármacos antiarrítmicos de tipo Ic como flecainida o propafenona.

La dronedarona tiene un efecto cronotrópico negativo, ya que reduce el automatismo y la frecuencia de descarga del nodo sinusal al inhibir la corriente de marcapasos I_f . También tiene efecto dromotrópico negativo, ya que enlentece la conducción a través del nodo aurículoventricular, aumenta el intervalo PR en ritmo sinusal y reduce la respuesta ventricular en pacientes con FA.

La dronedarona interfiere con el metabolismo celular del calcio. Este mecanismo es muy interesante ya que las alteraciones en el manejo del calcio tienen un papel importante tanto en el desarrollo como el mantenimiento de la FA⁷².

Las células auriculares de los pacientes con FA tienen una propensión aumentada a dejar escapar calcio de forma espontánea desde el retículo sarcoplasmático. Además, presentan una actividad aumentada de la actividad de la corriente de intercambio Na^+/Ca^{2+} (I_{NCX}). Este canal es electrogénico, ya que introduce 3 cargas de Na^+ por cada Ca^{2+} de 2 cargas que saca de la célula. La liberación no controlada de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático activa la corriente I_{NCX} y por tanto la entrada de un exceso de sodio y de cargas positivas que pueden producir postpotenciales tardíos y la aparición de actividad auricular desencadenada. Además, las alteraciones del metabolismo del calcio se han descrito como uno de los mecanismos implicados en el remodelado auricular⁷³ y por tanto en el mantenimiento a largo plazo de la FA.

Dronedarona inhibe la corriente de calcio I_{CaL} , por lo que puede reducir los problemas causados por la sobrecarga intracelular de calcio al limitar su entrada. Además, dronedarona es un inhibidor de la corriente de intercambio I_{NCX} , lo que puede limitar la

aparición de actividad desencadenada. Sin embargo, la reducción de la concentración intracelular de calcio también tiene un efecto negativo, ya que interfiere con el acortamiento celular y la contracción ventricular. El resultado final es un efecto inotrópico negativo, que puede ser una de las causas de los resultados negativos de dronedarona en pacientes con insuficiencia cardíaca.

1.B.2. Datos derivados de ensayos clínicos

En los últimos 15 años se han realizado una gran cantidad de ensayos clínicos que han evaluado la utilidad de la dronedarona en todo tipo de situaciones clínicas y que se resumen en la Tabla 1.

1.B.2.1. Dronedarona reduce las recurrencias de la fibrilación auricular

El primer ensayo clínico importante con dronedarona fue el estudio DAFNE⁷⁴ (*Dronedarona Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion*, 2003), que se diseñó para valorar la dosis más adecuada para prevenir las recurrencias de FA tras la cardioversión de FA persistente.

El estudio incluyó a 199 pacientes que fueron distribuidos de forma aleatorizada a tomar 400, 600 o 800 mg de dronedarona dos veces al día. A los 6 meses de seguimiento, la dosis de 400 mg/12 horas aumentó de forma significativa el tiempo hasta la primera recurrencia de FA (60 días frente a 5.3 días en el grupo placebo), lo que supone una reducción del 55% de riesgo relativo de reaparición de FA (intervalo de confianza del 95%, 72%-28%; $p=0.001$). Las dosis superiores de dronedarona no aportaron más que una mayor tasa de efectos secundarios. Con estos resultados, la dosis de 400 mg/12 horas de dronedarona quedó establecida como la dosis a emplear tanto en clínica como en toda la investigación posterior.

Investigación clínica con Dronedarona

Estudio	Pacientes (n)	Características de los pacientes	Dosis de dronedarona	Vs placebo	Objetivo primario	Seguimiento (meses)	Resultado	Comentarios
DAFNE	199	FA persistente post cardioversión	400 mg/12h 600 mg/12 h 800 mg/12 h	Si	Tiempo a la primera recurrencia de FA	6	Dronedarona 400 mg/12 h aumenta el tiempo hasta la recurrencia de FA: 60 vs 5.3 días (p=0.026; RR 55% (IC 95% 28-72%; p=0.001)	Las dosis mayores no añadieron beneficio adicional y se asociaron con mayores tasas de abandono del fármaco (7.6% y 22.6%)
EURIDIS	615	FA paroxística o persistente post cardioversión	400 mg/12h	Si	Tiempo a la primera recurrencia de FA	12	Tiempo promedio a la recurrencia de FA 41 días con dronedarona frente a 96 días en el grupo placebo (p=0.01)	La frecuencia ventricular en las recurrencias de FA fue inferior en el grupo de dronedarona
ADONIS	630	FA paroxística o persistente post cardioversión	400 mg/12h	Si	Tiempo a la primera recurrencia de FA	12	Dronedarona retrasa tiempo a la recurrencia de FA (158 días vs 59 con placebo, p=0.002)	La frecuencia ventricular en las recurrencias de FA fue inferior en el grupo de dronedarona
ERATO	174	FA permanente > 6 meses con >80 lpm	400 mg/12h	Si	Frecuencia cardíaca a las 2 semanas	6	La frecuencia cardíaca media fue 12 lpm más baja en el grupo de dronedarona	La frecuencia cardíaca pico durante el ejercicio fue 24 lpm más baja con dronedarona
ANDRÓMEDA	627 (1000 planeados)	Insuficiencia cardíaca con FEVI inferior a 35%	400 mg/12h	Si	Mortalidad de cualquier causa	Medio, 2 meses	Suspendido prematuramente por aumento de mortalidad en el brazo de dronedarona	
ATHENA	4628	FA paroxística o permanente con factores de riesgo	400 mg/12h	Si	Mortalidad de cualquier causa y hospitalizaciones de causa cardiovascular	21± 5	Dronedarona reduce el objetivo primario en un 24% en comparación con placebo (p<0.001)	Dronedarona se asoció a reducción de hospitalización o muerte de causa cardiovascular, de los ingresos por SCA y del riesgo de ictus
DIONYSIOS	504	FA persistente	400 mg/12h	Amiodarona	Recurrencia de FA o abandono prematuro	6	Recurrencia FA menos frecuente con amiodarona (42.0% vs 65.5%, p<0.001)	Menor abandono del fármaco con dronedarona (10.4% vs 13.3%)
PALLAS	3236 (10.800 planeados)	FA permanente con factores de riesgo	400 mg/12h	Si	1. Ictus, infarto, embolia o muerte cardiovascular 2. Hospitalización CV no planeada o muerte	Medio, 3.5 meses	Suspendido prematuramente por aumento de la mortalidad en el brazo de dronedarona	Sólo se obtuvieron datos de 64 eventos cuando se habían previsto 844
HESTIA	112	FA paroxística Marcapasos con detección de FA	400 mg/12h	Si	Carga de FA	12 semanas	Dronedarona reduce la carga de FA en un 54%	
HARMONY	150	FA paroxística Marcapasos con detección de FA	Varias dosis con / sin ranolazina	Si	Carga de FA	12 semanas	Ranolazina 750 mg/12 h asociada a dronedarona 225 mg/12h reduce la carga de FA en un 59%	

Tabla 1. Resumen de los principales ensayos clínicos realizados con Dronedarona.

Posteriormente, dos ensayos con el mismo diseño⁷⁵, realizados en América y Asia (ADONIS *American - Australian - African Trial With Dronedaronone in Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter for the Maintenance of Sinus Rhythm*, 2007) y en Europa (EURIDIS *EUROpean Trial In Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaronone for the maintenance of Sinus Rhythm*, 2007), evaluaron la eficacia de la dronedarona en cohortes más amplias de pacientes. La dronedarona retrasó significativamente el tiempo a la recurrencia de FA. En el estudio europeo, el tiempo promedio hasta la reparación de FA fue de 41 días en el grupo de placebo y de 96 días en el grupo de dronedarona ($p=0.01$). En el estudio no europeo los tiempos correspondientes fueron 59 y 158 días ($p=0.002$). Dronedaronone también redujo la recurrencia de FA. En el análisis combinado, el 62% de los pacientes del grupo tratado con dronedaronone y el 75.2% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron recurrencia de FA (RR 0.75, con intervalo de confianza del 95% 0.65-0.87, $p<0.001$). Finalmente, la dronedaronone también redujo de forma significativa la respuesta ventricular en la recurrencia de FA (103 ± 26 lpm frente a 117 ± 30 lpm), la aparición de síntomas asociados a FA (37.7% frente a 46.0% $p=0.02$, RR 0.71) y el evento combinado de hospitalización o muerte (22.8% frente a 30.9%, RR 0.73; IC 95%, 0.57 a 0.93; $p=0.01$). En el grupo de pacientes tratados con dronedaronone no hubo efectos secundarios a nivel pulmonar, tiroideo o hepático. Estos resultados sugieren que la dronedaronone reduce de forma moderada la recurrencia de FA con un buen perfil de tolerancia en comparación con el placebo.

Un enfoque más reciente y más preciso ha sido aprovechar la capacidad de los marcapasos bicamerales modernos para cuantificar la carga de FA. El estudio HESTIA⁷⁶ (*Effects of Dronedaronone on Atrial Fibrillation Burden in Subjects With Permanent Pacemakers*) comparó la eficacia de dronedaronone frente a placebo en un tratamiento corto de 12 semanas en un grupo de 112 pacientes con FA paroxística o persistente portadores de marcapasos que tenían una carga de FA superior al 1%. Al finalizar las 12 semanas de estudio, la carga de FA disminuyó de forma importante en los pacientes tratados con dronedaronone (54.4%, $p=0.0009$) mientras que aumentó de forma muy discreta en pacientes que recibieron placebo. La carga total de tiempo en FA cayó en el grupo tratado con dronedaronone del 10.14% al 5.5%.

1.B.2.2. Dronedarona reduce las hospitalizaciones en FA no permanente

El estudio ATHENA (*A Trial With Dronedaronone to Prevent Hospitalization or Death in Patients With Atrial Fibrillation*, 2009)^{77,78} es uno de los estudios clínicos más importantes realizados con dronedarona y fue diseñado con el objetivo de evaluar si la dronedarona reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con FA.

El estudio incluyó a 4.628 pacientes con FA paroxística o persistente que además tenían algún factor de riesgo cardiovascular (edad >70 años, HTA que necesita dos o más fármacos, diabetes mellitus, ictus o embolismo previo, aurícula dilatada o función ventricular inferior al 40%) y los distribuyó de forma aleatoria a tratamiento con dronedarona 400 mg dos veces al día o placebo.

Tras un seguimiento promedio de 21 ± 5 meses, se produjo el objetivo primario, definido como la combinación de muerte o de hospitalización de causa cardiovascular en el 31.9% de los pacientes del grupo de dronedarona y en el 39.4% de los pacientes del grupo placebo (RR 0.76, IC 95% 0.69 a 0.84; $p < 0.001$). El tratamiento con dronedarona también se asoció con reducción de la mortalidad de causa cardiovascular (2.7% frente a 3.9%, RR 0.71; IC 95% 0.51 to 0.98; $p = 0.03$) debido fundamentalmente a la reducción de la mortalidad de causa arrítmica.

Un análisis *post hoc* de los datos⁷⁹ demostró que el efecto beneficioso de la dronedarona se produjo fundamentalmente por la reducción del riesgo de hospitalización de causa cardiovascular (RR= 0.74, IC 95% 0.67-0.82, $p < 0.001$). La mitad de los ingresos estuvieron en relación a problemas causados por FA. La dronedarona redujo el riesgo de hospitalización causada por FA (HR 0.626, IC 95% 0.546-0.719) y el tiempo promedio de ingreso ($p < 0.0001$ frente a placebo). Además, y de forma un tanto inesperada, el tratamiento con dronedarona se asoció con una reducción significativa de las hospitalizaciones por síndrome coronario agudo (71 frente a 113, $p = 0.0105$). En un metanálisis⁸⁰ con datos combinados de EURIDIS, ADONIS y ATHENA de 432 pacientes con FA sin cardiopatía de base (192 tratados con placebo y 240 con dronedarona) la dronedarona se asoció a una reducción del 46% de los ingresos de causa cardiovascular, lo que sugiere que el tratamiento reduce las hospitalizaciones en los pacientes de bajo riesgo.

En ATHENA el tratamiento con dronedarona se asoció con un mayor número de efectos secundarios, fundamentalmente gastrointestinales (náuseas y diarrea) y cutáneos (erupciones) y con una mayor frecuencia de bradicardia o prolongación del intervalo QT. Sin embargo, no hubo una mayor incidencia de efectos secundarios graves, ni de efectos secundarios a nivel pulmonar o tiroideo. Tampoco se apreciaron unas tasas diferentes de alteraciones de la analítica hepática (0.5% en ambos grupos) aunque este es un parámetro que no se valoró de forma sistemática en el estudio. El abandono prematuro del fármaco se produjo en el 13% de los pacientes con dronedarona y el 8% de los pacientes que recibieron placebo.

Otro subestudio interesante⁸¹ del ensayo ATHENA valoró las propiedades electrofisiológicas de la dronedarona. La dronedarona retrasó la recurrencia de la FA (de 498 días en el grupo placebo a 737 días, RR 0.749, IC 95% 0.681 a 0.824, $p < 0.001$), la necesidad de cardioversiones repetidas (15% frente a 21% en el grupo placebo, RR 0.684, IC 95% 0.596 a 0.786, $p < 0.001$) y el número de pacientes en los que la FA progresa a FA permanente (7.6% frente a 12.8% en el grupo placebo, $p < 0.001$). Además, los pacientes tratados con dronedarona tuvieron una frecuencia cardíaca menor tanto en ritmo sinusal (61.2 frente a 65.0 lpm) como con la primera recurrencia de arritmia (85.3 frente a 95.5 lpm). Estos datos demuestran que la dronedarona tiene ambos efectos de control de ritmo y control de frecuencia.

Finalmente, uno de los resultados más intrigantes de ATHENA⁸² fue la comprobación de que el tratamiento con dronedarona redujo el riesgo de ictus de 1.8% al año a 1.2% al año (RR 0.66, IC 95% 0.46 a 0.96, $p = 0.027$). Este efecto fue mayor para pacientes con mayor riesgo embólico y fue similar independientemente de que el paciente tuviera tratamiento anticoagulante o no. Este efecto es muy llamativo, ya que nunca antes se había apreciado una reducción de la tasa de ictus con ningún fármaco antiarrítmico

1.B.2.3. Dronedarona aumenta la mortalidad en la insuficiencia cardíaca

La ICC con disfunción ventricular sistólica es un cuadro clínico que presenta frecuentemente complicaciones arrítmicas. El estudio ANDRÓMEDA⁸³ (*Antiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe congestive heart failure Evaluating morbidity*

DecreAse, 2008) fue diseñado para evaluar la utilidad de dronedarona en una cohorte de 1000 pacientes ingresados por ICC y disfunción ventricular izquierda severa, que fueron divididos a tratamiento con la dosis ya habitual de dronedarona 400 mg dos veces al día o placebo.

Sin embargo, el estudio fue interrumpido de forma prematura cuando se llevaban 627 pacientes incluidos (310 en el grupo de dronedarona y 317 en el de placebo) por recomendación del comité de monitorización de seguridad, debido a un aumento llamativo de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con dronedarona. Durante un seguimiento promedio de sólo 2 meses, fallecieron 25 pacientes en el grupo de dronedarona (8.1%) y 12 en el de placebo (3.8%, lo que supone un riesgo relativo para el grupo de dronedarona de 2.13, IC 95% 1.07 a 4.25, $p=0.03$). Este aumento de la mortalidad fue debido fundamentalmente a causas cardiovasculares, en especialmente por empeoramiento de la ICC (10 muertes en el grupo de dronedarona y 2 en el de placebo, 3.2% frente a 0.6%) y por arritmias (6 muertes en el grupo de dronedarona frente a 2 en el grupo placebo, 1.9% frente a 0.6%).

En base a los resultados del estudio ANDRÓMEDA, se considera que la dronedarona no debe ser usada en pacientes con ICC y/o disfunción ventricular severa.

1.B.2.4. Dronedarona aumenta la mortalidad en la FA permanente

El estudio ERATO⁸⁴ (*European Study of Dronedarone in Atrial Fibrillation*, 2008) fue el primero en poner a prueba la utilidad de la dronedarona como fármaco para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con FA crónica.

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria a tomar dronedarona 400 mg dos veces al día ($n=85$) o placebo ($n=89$) durante 6 meses además de su tratamiento habitual. El objetivo primario del estudio fue el cambio de la frecuencia cardíaca valorada con un registro Holter de 24 horas entre el momento de inclusión y el día 14. La dronedarona redujo de forma significativa la frecuencia cardíaca en 11.7 lpm en promedio ($p=0.0001$) en el día 14 y en 8.8 lpm a los 4 meses de seguimiento. El efecto fue incluso más marcado durante el ejercicio, con una reducción de la frecuencia ventricular de 27,4 lpm,

sin una reducción apreciable de la tolerancia al ejercicio. No hubo efectos secundarios importantes ni problemas por proarritmia.

Tras los resultados favorables a dronedarona de ATHENA y de ERATO, se diseñó el estudio PALLAS⁸⁵ (*the Permanent Atrial fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy*, 2011) con el objetivo de valorar si la dronedarona podría ser eficaz para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con FA permanente de alto riesgo.

El estudio incluyó a pacientes de 65 o más años de edad, con FA documentada de al menos 6 meses de evolución y en los que se había elegido una estrategia de control de la frecuencia cardíaca para su manejo. Además, debían tener al menos un factor de riesgo (definidos como enfermedad coronaria, vascular periférica o cerebrovascular, ICC, FEVI inferior a 40% o la combinación de 75 años, HTA y diabetes. Se definieron dos objetivos coprimarios, con un primer objetivo formado por la combinación de incidencia de ictus, infarto de miocardio, embolismo sistémico o muerte de causa cardiovascular y un segundo objetivo compuesto por la combinación de hospitalización de causa cardiovascular no planeada o muerte.

El estudio fue diseñado para incluir 10.800 pacientes, pero fue detenido de forma prematura por razones de seguridad cuando se habían incluido 3.236 pacientes con un seguimiento promedio de 3.5 meses debido a un exceso de eventos incluyendo un aumento de la mortalidad cardiovascular en el grupo de pacientes tratados con dronedarona.

En el grupo de pacientes tratados con dronedarona el primer objetivo coprimario se produjo en 43 pacientes, en comparación con 19 en el grupo de placebo (RR 2.29; IC 95% 1.34 a 3.94; p=0.002). En el grupo de dronedarona hubo un aumento significativo de la mortalidad cardiovascular (21 muertes frente a 10 en el grupo placebo, riesgo relativo, 2.11; IC 95% CI, 1.00 a 4.49; p=0.046), de la mortalidad arrítmica (13 muertes frente a 4 en el grupo placebo, riesgo relativo 3.26; IC 95%, 1.06 a 10.00; p=0.03), de la incidencia de ictus (23 casos frente a 10 en el grupo placebo, riesgo relativo 2.32; IC 95%, 1.11 a 4.88;

p=0.02) y de la hospitalización por ICC (43 ingresos frente a 24 en el grupo placebo, riesgo relativo 1.81; IC 95%, 1.10 a 2.99; p=0.02).

Resulta bastante complejo entender por qué la dronedarona reduce los eventos cardiovasculares en ATHENA y los aumenta en PALLAS. Una de las razones podría ser que en PALLAS había una proporción mayor de pacientes con ICC o disfunción ventricular, que son pacientes en los que la dronedarona ha demostrado causar un aumento de mortalidad y eventos. Otra posible razón es que en PALLAS había una proporción significativamente mayor de pacientes que tenían tratamiento asociado con digoxina y la combinación de podría potenciar la toxicidad de ambos fármacos.

Un estudio *post hoc* de PALLAS⁸⁶ valoró el efecto de la interacción de digoxina y dronedarona en la aparición del exceso de eventos cardiovasculares. De los 1619 pacientes que recibieron dronedarona y los 1617 que recibieron placebo 544 (33.6%) y 526 (32.5%) tenían también tratamiento con digoxina. La concentración de digoxina fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con dronedarona. Entre los pacientes que tenían tratamiento con digoxina, hubo un aumento de la mortalidad cardiovascular al añadir dronedarona (8.6%/año frente a 1.2%/año en el grupo placebo, riesgo relativo ajustado 7.31; IC 95% 1.66- 32.20; p=0.009). Sin embargo, en los pacientes que no tomaban digoxina no hubo un exceso de mortalidad cardiovascular al añadir dronedarona. El exceso de mortalidad cardiovascular en pacientes que recibieron tratamiento combinado con dronedarona y digoxina fue causado fundamentalmente por eventos arrítmicos; la combinación de fármacos no tuvo efecto en la aparición de más episodios de ICC.

Tras la publicación de los resultados de PALLAS, la dronedarona está contraindicada en pacientes con FA permanente. Se debe evitar el tratamiento combinado de dronedarona y digoxina, y en el caso de que fuera necesario, se debe reducir la dosis de digoxina al 50% y mantener los niveles plasmáticos por debajo de 0.8 ng/ml.

1.B.2.5. Dronedarona es menos eficaz que la amiodarona

La dronedarona es un fármaco que se desarrolló con el objetivo de ser una versión mejorada de la amiodarona. Por esta razón, uno de los ensayos más importantes con dronedarona es el estudio DIONISYOS⁸⁷ (*Efficacy & Safety of Dronedaronone Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation*, 2010), que comparó la eficacia relativa de ambos fármacos para mantener el ritmo sinusal.

El estudio incluyó 504 pacientes con FA de más de 72 horas de duración en los que se indicó manejo con control de ritmo que fueron divididos a recibir dronedarona 400 mg dos veces al día (n=249) o amiodarona con una dosis de carga de 600 mg al día durante 28 días seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg al día durante al menos 6 meses. El objetivo primario del estudio fue valorar la incidencia del evento combinado formado por recurrencia de FA o abandono del fármaco por ineficacia o intolerancia.

El seguimiento promedio fue de 7 meses. El evento primario del estudio apareció en un 75.1% de los pacientes en el grupo de dronedarona frente a un 58.8% de los pacientes en el grupo de amiodarona (riesgo relativo 1.59; intervalo de confianza del 95% 1.28-1.98; $p < 0.0001$), debido fundamentalmente a una mayor tasa de recurrencia de FA en los pacientes tratados con dronedarona (63.5% frente a 42.0%). La dronedarona fue discretamente mejor tolerada que la amiodarona, ya que la tasa de abandono precoz del fármaco fue menor (10.4% frente 13.3%) y los efectos secundarios relacionados con el evento de seguridad también fueron ligeramente menos frecuentes (39.3% frente a 44.5%). Los pacientes tratados con dronedarona tuvieron una incidencia menor de problemas tiroideos, neurológicos, cutáneos y oculares, pero más problemas gastrointestinales (náuseas o diarrea). En pacientes tratados con dronedarona hubo una menor incidencia de bradicardia (frecuencia cardíaca <50 lpm), de prolongación importante del intervalo QTc (>500 ms), de pacientes con INR por encima del rango terapéutico y de pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas.

Los resultados obtenidos en DIONISYOS sugieren que la dronedarona queda bastante lejos de su objetivo original, que era superar y reemplazar a la amiodarona, ya que por una parte es menos eficaz para mantener el ritmo sinusal y por otra el mejor perfil de seguridad

a nivel tiroideo o pulmonar pierde atractivo por la mayor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales.

En un metanálisis que hizo una comparación combinada de 39 estudios con los principales fármacos antiarrítmicos utilizados para el control del ritmo en la FA⁸⁸, la amiodarona fue el fármaco más eficaz (OR 0.22, IC 95% 0.16 - 0.29 p<0.0001) y la dronedarona el menos eficaz (OR 0.53, IC 95% 0.40 - 0.72 p=0.0002) para mantener el ritmo sinusal. Sin embargo, la dronedarona fue el fármaco con menor tasa de eventos proarrítmicos incluyendo la bradicardia (OR 1.45, IC 95% 1.02 - 2.08) y el único asociado a reducción del riesgo de ictus (OR 0.69, IC 95% 0.57 - 0.84). La amiodarona fue el fármaco peor tolerado, ya que fue el fármaco asociado a mayor tasa de efectos adversos importantes y el que se tuvo que suspender de forma más frecuente por sus efectos secundarios.

1.B.3. Datos derivados de experiencia en mundo real

1.B.3.1. Análisis de cohortes de pacientes

El mayor estudio sobre seguridad de la dronedarona en la práctica clínica real viene de un gran registro realizado en Suecia con 174.995 pacientes con FA de entre los que 4.856 tenían tratamiento con dronedarona⁸⁹.

Los pacientes tratados con dronedarona eran pacientes más jóvenes (65.5 años frente a 75.7 años, p<0.0001) y tenían menor comorbilidad. La tasa de mortalidad anual en pacientes tratados con dronedarona fue del 1.3%, mucho menor que el 14.0% registrado en el grupo control. No hubo casos de muerte súbita cardíaca ni de muerte por fracaso hepático en pacientes tratados con dronedarona. Tras hacer un ajuste de *propensity score* para intentar compensar la diferente situación clínica basal, los pacientes en tratamiento con dronedarona mantuvieron una menor tasa de mortalidad que el resto de pacientes con FA (riesgo relativo 0.41; IC 95% 0.33 - 0.51) e incluso una menor tasa de mortalidad que la esperada para la población general (ratio de mortalidad estandarizada 0.67; IC 95% 0.55 -

0.78). Los resultados de este estudio se interpretan como una confirmación de la seguridad de la dronedarona cuando se emplea en pacientes por lo demás sanos.

En un estudio retrospectivo reciente⁹⁰ que comparó la eficacia relativa de los diferentes fármacos antiarrítmicos para reducir la hospitalización por FA en una cohorte de 8.562 pacientes jóvenes (edad promedio 56 años) sin enfermedad coronaria ni ICC de base, la dronedarona se asoció con un aumento del riesgo de hospitalización en comparación con los antiarrítmicos clásicos del grupo Ic (riesgo relativo 1.59; IC 95% 1.13-2.24), la amiodarona (riesgo relativo 2.63; 1.77 - 3.89), o el sotalol. Con todas las limitaciones metodológicas de este tipo de estudios, los resultados sugieren que la dronedarona podría ser menos efectivo que el resto de fármacos antiarrítmicos.

1.B.3.2. Notificaciones de eventos adversos tras la comercialización

Tras la comercialización de dronedarona se han reportado varios casos de hepatotoxicidad severa que aparece en los 6 primeros meses del tratamiento⁹¹ y de toxicidad pulmonar importante⁹². Por tanto, la dronedarona no debería ser usada en pacientes con toxicidad previa pulmonar o hepática causada por amiodarona. La dronedarona debe evitarse en pacientes con patología hepática de base y se recomienda que se realicen controles analíticos de la función hepática al menos durante los seis primeros meses de tratamiento para detectar a los pacientes que desarrollen daño hepático, en los que se debe suspender el fármaco.

1.B.3.3. Desarrollos futuros con Dronedarona

Existen datos derivados de modelos animales que sugieren que la ranolazina podría potenciar el efecto de la dronedarona⁹³. Esta combinación sería muy interesante ya que permitiría reducir la dosis de dronedarona y con ello sus efectos secundarios sin perder eficacia. El estudio HARMONY⁹⁴ (*Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation*, 2015) fue diseñado para valorar esta hipótesis.

El estudio comparó la eficacia de ranolazina a dosis intermedias (750 mg dos veces al día) sola, dronedarona a dosis baja (225 mg dos veces al día) y ranolazina combinada con dos dosis reducidas de dronedarona (150 mg dos veces al día o 225 mg dos veces al día) frente a placebo sobre la carga de arritmia en 134 pacientes con FA paroxística y marcapasos definitivo con capacidad de monitorizar el ritmo cardíaco durante un seguimiento de 12 semanas. Ninguno de los dos fármacos administrado por separado, ni el placebo, fue capaz de reducir la carga de arritmia. Sin embargo, la combinación de ranolazina con dronedarona 150 mg/12 horas redujo la carga de FA en un 43% en comparación con el placebo ($p=0.072$) y la de combinación ranolazina con dronedarona 225 mg/12 horas redujo la carga de FA un 59% ($p=0.008$). Ambas combinaciones de fármacos fueron bien toleradas sin diferencias en la tasa de eventos adversos. Los datos del estudio apoyan que la combinación de ranolazina con dronedarona puede ser una estrategia eficaz, pero los datos aún son sólo preliminares.

Otra vía de investigación muy interesante es el descubrimiento de que la respuesta de la FA a fármacos antiarrítmicos puede estar modulada por variantes genéticas. Por ejemplo, se ha descrito un polimorfismo muy frecuente en el cromosoma 4q25 que se asocia de forma muy marcada a la probabilidad de recurrencia⁹⁵. Otro ejemplo es que el riesgo de prolongación del intervalo QT inducido por fármacos está regulado por variantes frecuentes en el gen NOS1AP⁹⁶. Este tipo de observaciones abre la puerta a todo el nuevo desarrollo de la "medicina de precisión" que permita en el futuro elegir el fármaco antiarrítmico más adecuado en función de las características y vulnerabilidades personales de cada paciente.

1.B.4. Efectos pleiotrópicos de la dronedarona

1.B.4.1. Protección frente al síndrome coronario agudo

Uno de los resultados más interesantes del estudio ATHENA⁷⁸ fue la observación de que los pacientes tratados con dronedarona tuvieron una reducción significativa de los ingresos por síndrome coronario agudo. Existen varios mecanismos por los que el fármaco podría causar este resultado.

El primer factor es que la dronedarona reduce la frecuencia cardíaca y la demanda de oxígeno y aumenta la duración de la diástole con lo que también favorece el flujo coronario⁹⁷. Esta reducción de la frecuencia se debe a la inhibición de la corriente de sodio I_f , que es una de las principales responsables del automatismo en el nodo sinusal. La reducción de la frecuencia cardíaca que se consigue con dronedarona es muy similar a la descrita con ivabradina, un bloqueador específico de la corriente I_f , en el ensayo BEATIFUL⁹⁸ (*Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction*, 2008) en el que el tratamiento con ivabradina se asoció a una reducción de la hospitalización por infarto de miocardio o de la necesidad de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria crónica y frecuencia cardíaca superior a 70 lpm. La reducción de la frecuencia cardíaca tiene su lado negativo ya que la bradicardia es uno de los factores implicados en la aparición de *torsade de pointes* y tener un efecto proarrítmico secundario⁹⁹.

Un segundo mecanismo es que la dronedarona es un inhibidor capaz de inhibir a los receptores alfa adrenérgicos, por lo que puede tener un efecto antihipertensivo sistémico y además reducir la vasoconstricción local, que es uno de los mecanismos que pueden producir isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria¹⁰⁰.

Finalmente, es posible que la dronedarona tenga también un efecto cardioprotector directo, como sugiere un trabajo experimental que mostro una reducción significativa del tamaño del infarto en un modelo en cerdos sometidos a isquemia por bajo flujo controlado en la descendente anterior¹⁰¹. El mecanismo no es bien conocido, pero podría estar asociado con la capacidad de dronedarona de reducir una acumulación tóxica de calcio intracelular.

1.B.4.2. Protección frente al ictus

Otro de los subestudios del ensayo ATHENA⁷⁸ sugirió que la dronedarona podría reducir la incidencia de ictus, efecto que no ha sido descrito para ningún otro fármaco antiarrítmico, y que es más que interesante en el contexto del manejo de la FA.

Los mecanismos implicados no se conocen por completo. Uno de los posibles factores es la reducción de la carga de arritmia causada por la dronedarona. También

pueden ser relevantes los cambios hemodinámicos, con reducción de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca que se han comentado en relación a la protección frente al síndrome coronario agudo. Finalmente, la dronedarona podría tener también un efecto protector directo como sugiere un modelo animal en ratas en las que la dronedarona redujo el tamaño del infarto tras la oclusión controlada durante una hora de la arteria cerebral medial¹⁰².

1.2.4.3. Efecto antiparasitario

Un efecto muy interesante de la dronedarona es que podría ser un fármaco útil en la enfermedad de Chagas, ya que, del mismo modo que ocurre con amiodarona, tiene un efecto antiparasitario directo al interferir con el metabolismo del calcio y la síntesis de esteroides de membrana de *Trypanosoma cruzi*¹⁰³. Recientemente se ha descrito que la dronedarona es aún más eficaz para inhibir el crecimiento de *Leishmania mexicana*¹⁰⁴.

1.B.5. Dronedarona en la práctica clínica

Las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología⁸ y del *American Heart/American College of Cardiology*¹⁰⁵ incluyen a la dronedarona como un fármaco de primera línea para mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión en pacientes con FA paroxística o persistente.

La Ficha Europea de Características del Producto recomienda que el tratamiento con dronedarona debe ser supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de fármacos antiarrítmicos y desaconseja su uso en la consulta de atención primaria. En el caso de que en el seguimiento se produzca recaída en FA y no se considere oportuno reintentar volver al ritmo sinusal, se debe considerar que el paciente tiene FA permanente y la dronedarona debe ser suspendida.

Según las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento, y en base a los resultados del estudio ANDROMEDA la dronedarona está contraindicada en pacientes con situación hemodinámica inestable y en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca avanzada (Clase de NYHA III o IV) o disfunción ventricular izquierda. Aunque no existe una

evidencia específica, el uso de dronedarona en pacientes con insuficiencia cardíaca menos severa (NYHA I o II) está fuertemente desaconsejado y sólo se admite para los casos en los que no exista otra opción alternativa.

Antes de comenzar tratamiento con dronedarona se debe valorar con cuidado el resto del tratamiento del paciente para evitar la aparición de interacciones indeseadas. La dronedarona aumenta los niveles plasmáticos de digoxina y dabigatrán y la combinación expone al paciente a complicaciones graves por lo que debe ser evitada. Se debe controlar la función hepática antes del inicio del tratamiento, por lo menos una vez en los 6 primeros meses y después cada año. También se debe hacer un control clínico y con ECG para detectar una posible reaparición de FA o una prolongación importante del intervalo QT. En pacientes que desarrollan FA persistente o ICC la dronedarona debe ser suspendida.

Las Guías⁸ indican que la dronedarona no se ha asociado a efectos proarrítmicos relevantes en los ensayos clínicos y que se ha notificado un número muy pequeño de taquicardia ventricular o de *torsade de pointes* en relación a su uso, por lo que se considera un fármaco seguro en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda o cardiopatía isquémica de base, que serían dos de las situaciones clínicas asociados a mayor riesgo de proarritmia.

1. INTRODUCCIÓN

C. LA RATA SHR: EL MODELO EXPERIMENTAL

1.c.1. La rata SHR

La rata espontáneamente hipertensa (SHR, del inglés *Spontaneously Hypertensive Rat*) en asociación con su control normotenso, la rata Wistar Kyoto (WKY) es el modelo animal de enfermedad cardiovascular más empleado, con más de 18.000 referencias a trabajos de investigación disponibles en PubMed.

La rata SHR deriva de la cepa Wistar, una colonia albina de ratas de laboratorio ampliamente utilizada en experimentación animal. Fue desarrollada a principios de los años 60¹⁰⁶ mediante la selección y el cruce endogámico de los descendientes con presión arterial elevada de una rata macho Wistar en la que apareció hipertensión arterial de forma espontánea. Las ratas WKY fueron establecidas en 1971 como una colonia de control normotenso por el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos. Esta cepa¹⁰⁷ es otro derivado de las ratas Wistar desarrollado a partir del cruce endogámico de individuos normotensos. Existe una diferencia genética importante entre las ratas WKY y las ratas SHR, que es comparable a la máxima divergencia posible que puede existir entre personas no emparentadas^{108,109}.

Como ocurre en humanos, existe una diferencia de género en el desarrollo de la hipertensión, que aparece de forma más rápida y se hace más severa en machos que en hembras¹¹⁰. Además, existen datos que sugieren que las hembras tienen una mayor capacidad de adaptación miocárdica que retrasa la aparición de las alteraciones cardíacas causadas por la HTA. Por estas razones es la rata SHR macho la que se usa como modelo animal de HTA.

1.c.2. El modelo experimental

La característica más importante de las ratas SHR macho es que siguen de forma espontánea un modelo de enfermedad con varias etapas bien definidas^{111,112,113}.

- Durante los primeros 1-2 meses de su vida, las ratas SHR son animales prehipertensos con una tensión arterial sistólica de 100-120 mm Hg. En esta fase

las SHR tienen un gasto cardíaco aumentado con resistencias vasculares sistémicas normales.

- Durante los siguientes 3-4 meses, desarrollan de forma progresiva hipertensión arterial con cifras de tensión sistólica superiores a 150 mm Hg. A las 11 y 27 semanas de edad las ratas SHR tienen una presión arterial media de 135 y 150 mm Hg, en contraste con la presión de 100 y 105 mm Hg en las ratas normotensas WKY¹¹⁴. Progresivamente se produce un remodelado de los vasos sanguíneos que produce aumento de las resistencias periféricas y el gasto cardíaco se normaliza.
- Durante la mayor parte de su esperanza de vida de 2-2.5 años las ratas SHR permanecen en un estado de HTA crónica caracterizada por el desarrollo de HVI como mecanismo compensador. La rata SHR adulta presenta hipercontractilidad con aumento de la función ventricular izquierda debido al aumento progresivo de la hipertrofia ventricular¹¹⁵.
- La rata SHR también presenta, como ocurre en el humano, alteraciones en el metabolismo miocárdico, con supresión del consumo normal de ácidos grasos que es desplazado hacia un aumento del consumo de glucosa¹¹⁶. Esta alteración se considera una consecuencia de la hipertrofia, ya que aparece después del desarrollo de las alteraciones estructurales del miocardio¹¹⁷.
- A los 12-24 meses de edad, aproximadamente 2 de cada 3 ratas SHR desarrollan ICC¹¹⁸ con disminución de la actividad, del autocuidado y del cepillado, taquipnea y respiración dificultosa. En esta etapa las ratas SHR presentan un aumento del volumen y una reducción de la contracción del ventrículo izquierdo y desarrollan hipertrofia ventricular derecha y derrame pleural y pericárdico.

1.c.3. **Ventajas del modelo**

Este patrón de enfermedad tiene varias características que convierten a la rata SHR en un excelente modelo de investigación:

- La HTA en humanos es un problema complejo en el que intervienen múltiples factores genéticos y ambientales con múltiples efectos que interaccionan entre sí de forma mal conocida. Sin embargo, cada colonia de ratas SHR tiene una carga genética relativamente uniforme y un desarrollo dentro de un ambiente controlado, lo que reduce la variabilidad interindividual y la influencia de factores externos¹¹⁹. Esto facilita el estudio de la influencia de factores genéticos en el desarrollo de la HTA, que en humanos causa entre el 30 y el 50% de la variabilidad de la presión arterial en la hipertensión arterial esencial¹²⁰.
- La enfermedad cardiovascular que desarrollan las ratas SHR es muy similar al cuadro clínico producido por la HTA en humanos, en la que existe una predisposición genética a una elevada presión arterial, una fase prehipertensiva, una fase prolongada de HTA controlada y una fase final de descompensación por insuficiencia cardíaca¹²¹.
- Cada fase tiene una duración predecible de varios meses, lo que permite hacer estudios específicos para cada estado de la enfermedad.
- El modelo animal permite estudiar una gran variedad de parámetros: cardíacos anatómicos, funcionales, hemodinámicos, biológicos, genéticos, etc.
- La HTA en ratas SHR responde a la medicación antihipertensiva de forma similar a la HTA en humanos. Y es posible estudiar la respuesta de los diferentes parámetros para cada tipo de medicación.
- La evolución natural de la enfermedad hace que, al contrario de otros modelos de HTA en ratas como la ligadura de la aorta o la creación de una estenosis de la arteria renal, los animales no necesiten un manejo complicado, lo que simplifica el diseño de los protocolos de estudio y facilita el bienestar animal.

1.C.4. Inconvenientes del modelo

Las posibles limitaciones del modelo incluyen:

- Permite estudiar una gama relativamente limitada de factores que influyen en el desarrollo de la patología.
- El marco temporal para el desarrollo de la enfermedad es prolongado, sobre todo para los investigadores interesados en la valoración de las fases finales de la enfermedad, lo que puede aumentar los costes del estudio.
- La HTA en ratas SHR no es exactamente igual a la de los humanos, ya que aparece en adultos jóvenes en vez de en la etapa media de la vida.
- A pesar de llevar 50 años trabajando con ratas SHR, el motivo por el que desarrollan HTA sigue sin haber sido identificado.

1. INTRODUCCIÓN

D. JUSTIFICACIÓN

Tras el análisis previo de la literatura encontramos que:

- La HTA es una patología muy frecuente y una de las principales causas de daño de diferentes órganos diana y de morbilidad por problemas cardiovasculares.
- El corazón es uno de los principales órganos diana para la HTA. La HTA mantenida produce un proceso de remodelado patológico cardíaco conocido como cardiopatía hipertensiva que empieza con la hipertrofia del ventrículo izquierdo, que favorece el desarrollo de FA, y que a la larga lleva a la ICC por disfunción ventricular.
- El tratamiento antihipertensivo puede reducir e incluso normalizar la hipertrofia ventricular. Y también puede prevenir o retrasar la aparición de FA.
- El tratamiento antiarrítmico es una de las bases del tratamiento de la FA. Sin embargo, los fármacos antiarrítmicos no impiden por completo la reaparición de la FA y son difíciles de manejar por la aparición de efectos secundarios.
- El riesgo aumentado de desarrollar un efecto proarrítmico hace que prácticamente todos los fármacos antiarrítmicos, con la excepción de la amiodarona, estén contraindicados en pacientes con cardiopatía de base.
- La dronedarona es un fármaco derivado de la amiodarona diseñado para mantener su eficacia con una tasa menor de efectos secundarios. Es uno de los antiarrítmicos que tiene menos efecto proarrítmico por lo que se puede usar en ciertas formas de cardiopatía de base, como la hipertrofia ventricular causada por la HTA.

En trabajos publicados por nuestro grupo de investigación se ha demostrado que es posible conseguir la regresión de la hipertrofia ventricular con fármacos antihipertensivos incluso con tratamientos de corta duración. La seguridad de la dronedarona en los pacientes con hipertrofia ventricular causada por cardiopatía hipertensiva nos ha llevado a preguntar ¿Tendrá efecto la dronedarona sobre las alteraciones estructurales causadas por la HTA que pueden ser el sustrato de la fibrilación auricular?

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Nuestra hipótesis de trabajo es que la administración de dronedarona (100 mg/kg por vía oral durante 14 días) produce regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (H_1), enfrentada a la hipótesis nula (H_0) que correspondería al hecho de que la dronedarona no tuviera efecto sobre la hipertrofia ventricular.

2.2. Objetivos

1. Principal:

Estudiar el efecto de un ciclo de 14 días de tratamiento con dronedarona en ratas SHR con cardiopatía HTA sobre la evolución de la masa ventricular izquierda.

2. Secundarios:

Estudiar el efecto de un ciclo de 14 días de tratamiento con dronedarona en ratas SHR con cardiopatía HTA sobre los siguientes parámetros de la anatomía y función del ventrículo izquierdo:

- 2.1. La función cardíaca sistólica y diastólica.
- 2.2. El metabolismo miocárdico de la glucosa.
- 2.3. La estructura histológica del miocardio, evaluada a través del tamaño de los miocardiocitos y del contenido de colágeno del miocardio.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Protocolo de estudio

3.1.1. Diseño del estudio

Nuestro estudio es un trabajo de intervención experimental diseñado, en la línea de investigación de nuestro grupo^{122,123,124} para comparar el efecto de dronedarona administrada por vía oral frente a placebo en la estructura, metabolismo y función del ventrículo izquierdo en un modelo animal de cardiopatía hipertensiva.

Nuestro modelo de experimentación está formado por la rata genéticamente hipertensa SHR y su control normotenso, la rata WKY. Las ratas SHR se dividieron de forma aleatoria en dos grupos, un grupo de intervención que recibió tratamiento con dronedarona durante un periodo de 14 días y un grupo de control que recibió los mismos cuidados incluyendo la administración simulada de la medicación y que únicamente recibió suero fisiológico. Se formó un tercer grupo con ratas WKY. Finalmente se obtuvieron 3 grupos de animales: un grupo de ratas hipertensas SHR tratadas (SHR-D), un grupo control de ratas hipertensas que recibieron placebo (SHR-C), y un segundo grupo control con ratas normotensas (WKY). Durante la administración del fármaco, se controlaron los parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca y tensión arterial). Una vez finalizado el tratamiento con dronedarona, a los animales se les realizó un ecocardiograma transtorácico para valorar la morfología y función cardíaca y un estudio isotópico con PET/CT del metabolismo cardíaco de la glucosa¹²⁵. Finalmente, las ratas fueron sacrificadas por decapitación y se obtuvo el corazón para realizar estudios histológicos.

Todos los procedimientos se realizaron cumpliendo las estipulaciones de la Guía para el uso y cuidado de animales de laboratorio (Directiva 2010/63 de la Unión Europea y Real Decreto 53/2013) y fueron aprobados por el Comité de Ética de Experimentación Animal (CEEA) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

3.2. Material

3.2.1. Animal de experimentación

Los animales de estudio son ratas macho de 10 meses de edad de las cepas SHR (SHR/NHsd, Laboratorio Harlan S.A. Barcelona) y WKY (WKY/NHsd, Laboratorio Harlan S.A., Barcelona).



Imagen 1. Ejemplar de rata SHR.

Ambas cepas fueron criadas y estabuladas en el Animalario de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (número de Registro EX/021-U). Los animales permanecieron en condiciones controladas de luz (ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad), temperatura (24º) y humedad (40%) y fueron alimentadas con *pellets* de pienso standard y agua disponibles *ad libitum*.

El proyecto se realizó en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Esta Unidad dispone de un animalario (nº de registro: ES280790000087) y de las instalaciones adecuadas para realizar las pruebas previstas, incluyendo un equipo de imagen nuclear específicamente dedicado a la realización de estudios en animal pequeño. La Unidad está incluida en el Registro Oficial de

Establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales para la experimentación y otros fines científicos de la Comunidad de Madrid según la Orden de 4 de agosto de 1989 (BOCM de 24 de agosto).



Imagen 2. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Gregorio Marañón.

Se emplearon en total 27 ratas distribuidas en los grupos SHR tratados con dronedarona (SHR-D) SHR control (SHR-C) y WKY.

Distribución de animales por grupos experimentales

Grupo	WKY	SHR-C	SHR-D
Tipo de animal	Ratas Wistar-Kyoto	Ratas SHR	Ratas SHR
Función	Control normotenso	Evolución natural de HTA	Grupo tratado
Compuesto administrado	Placebo	Placebo	Dronedarona
Número de animales	9	9	9

Ratas SHR, ratas espontáneamente hipertensas

Tabla 2. Distribución del número de animales por grupos experimentales.

3.2.2. Fármaco

El fármaco de estudio fue la Dronedarona (Multaq[®], Sanofi Aventis, Francia) administrado disuelto en suero fisiológico a la dosis de 100 mg/kg por vía oral una vez al día durante un periodo de 14 días.

Las ratas de los grupos control SRC-C y WKY recibieron placebo en la forma de suero fisiológico por vía oral en la cantidad equivalente a que se hubiera requerido para administrar el fármaco.

3.2.3. Equipo anestésico

Los animales fueron sedados durante la realización de las pruebas de estudio. El equipo utilizado incluyó:

- Fármacos Anestésicos:
 - Ketamina 80 mg/Kg (Ketolar[®] 50 mg/ml; Parke-Davis, España).
 - Diazepam 10 mg/Kg (Valium[®] 10mg/ml; Roche Pharmaceuticals, España).
 - Sevoflurano (Sevorane[®], Abbott, España).
- Equipo de anestesia
 - Respirador SA 2 (Dräger Medical AG, Alemania).
 - Vaporizador adaptado al respirador (Dräger Medizintechnik GMBH, Alemania).

3.2.4. Material para el estudio fisiológico

Durante la realización del estudio se midió el peso de los animales, la frecuencia cardíaca y su tensión arterial. El equipo utilizado incluyó:

- Balanza de tres barras (OHAUS[®], U.S.A.) calibrada para uso en pequeños animales.
- Estufa para animal pequeño (JP Selecta S.A., España).

- Dispositivo para medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca: NIPREM 645[®] (CIBERTEC S.A., España).

3.2.5. Material para el ecocardiograma

El ecocardiograma se realizó usando un sistema comercial de ecocardiografía VIVIDq[®] (GE Healthcare, Alemania) equipado con una sonda neonatal de 11 MHz (12S-RS).

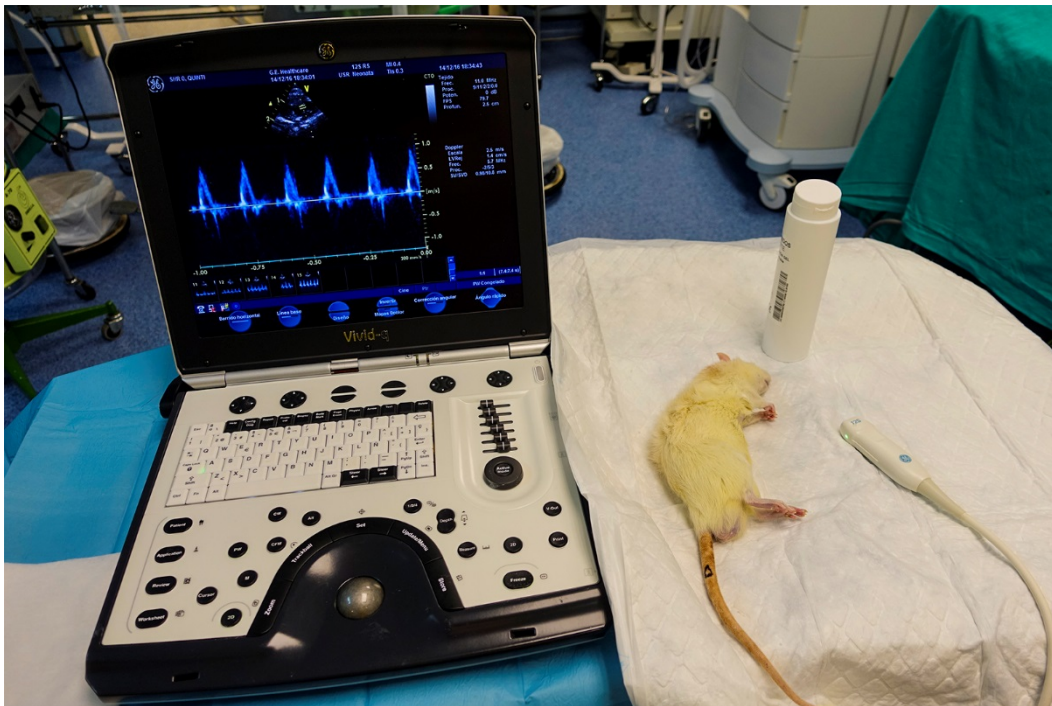


Imagen 3. Equipo de ecocardiografía.

3.2.6. Material para el estudio del metabolismo miocárdico de la glucosa

El estudio del metabolismo miocárdico de la glucosa se realizó con un equipo Argus PET/TC[®], que es un equipo dedicado para pequeños animales que incluye un sistema PET y un sistema TC completamente funcionales.

- El subsistema PET está basado en un sistema detector de doble capa en el que se sitúan 36 elementos detectores que incluyen 12.168 cristales sensibles de tipo LYSO (Ortosilicato de Lutecio-Ytrio). El sistema tiene una resolución espacial 2D de 1.1

mm, una resolución volumétrica de 1.1 mm³ y una sensibilidad del 6.5% para el rango de 100 a 700 keV.

- El subsistema TC tiene una fuente microfocal de rayos X con ánodo fijo y usa un panel plano con la tecnología CMOS. El sistema necesita un tiempo de adquisición de 90 segundos y ofrece una resolución máxima de 50 micrómetros.



Imagen 4. Equipo de PET/TC dedicado al estudio de pequeños animales.

Para la realización del estudio se utilizaron también:

- Radiofármaco: Fluorodesoxigludosa (18FDG, 2[18F]-fluoro-2-desoxy-D-glucosa, Molypharma, España).
- Activímetro (CURIEMENTOR© 4, PTW-Freiburg, Alemania) como calibrador de la dosis del radiofármaco.
- Sistema para el control de la glucemia Accu-Chek Performa©, Roche.
- Monitorización de la radiación ambiental.
- Control de la temperatura y monitorización de los animales.

3.2.7. Material para el estudio morfométrico del ventrículo izquierdo

Los equipos utilizados para el procesamiento histológico fueron:

- Baño termostático Selecta Mod Precisdig.
- Dispensador de parafina “Dispenser” para temperaturas regulables desde ambiente +5 hasta 100 °C. (Cód. 4000490).
- Estufa “Heraeus” (C.R. MARES, S.A, Madrid).
- Microtomo mecánico Leica modelo JUNG RM 2025.
- DePeX (Gurr, England, Prod. 361254D).
- Portas (Menzel-Glaser 24 x 32 mm, 24 x 40 mm).
- Microscopio óptico (Leica DMLB).
- Cámara de vídeo de alta resolución (Sony CCD IRIS).
- Monitor de vídeo (Sony TRINITRON KX-14CP1).

Las soluciones y reactivos utilizados para el procesamiento histológico fueron:

- Tampón de formalina al 4%.
- Etanol 70°, 96° y absoluto.
- Acetato de butilo.
- Xilol.
- Parafina
 - Parafín M.P 55-58°C (Panreac, Ref. 256993)
 - Paraplast Plus, Tissue Embedding Medium (McCormick Scientific, Ref 502004).

Las soluciones y reactivos utilizados para la tinción de Hematoxilina-Eosina:

- Xileno.
- Etanol 70°, 96° y absoluto.
- Hematoxilina de Carazzi (Quimipur, Merck, Panreac).
- Eosina alcohólica: eosina 1g, etanol 96° 100 ml (Quimipur, Merck, Panreac).

Las soluciones y reactivos utilizados para la tinción de Rojo Sirio- ácido pícrico:

- Rojo Sirio 0,5 gr.
- Ácido Pícrico.

- Solución saturada de Ácido Pítrico.
- Solución de trabajo: se mezcla Rojo Sirio 0,5 gr. en 100 ml de Ácido Pítrico saturado.
- Ácido clorhídrico 0,1 M (0,1 N).
- Batería para Hematoxilina-Eosina.

3.3. Método

3.3.1. Mediciones fisiológicas

En todos los animales se midió el peso, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. La medida del peso se obtuvo con una báscula dedicada calibrada para su uso en animales de pequeño tamaño.

La medición de la presión arterial se realizó de forma no invasiva en la arteria caudal de la rata siguiendo las recomendaciones para la medición de la presión arterial en animales de experimentación¹²⁶.

El sistema está basado en un sensor fotoeléctrico que se coloca en la cola de la rata y es capaz de detectar la radiación infrarroja asociada al aumento de la temperatura que produce el pulso y convertirla en una señal eléctrica que se puede procesar con un software específico. Para hacer la medición se utiliza una banda elástica que comprime el tejido de la cola de la rata hasta que desaparece por completo el flujo de la arteria. La presión en la banda neumática se reduce de forma controlada hasta que reaparece la onda de pulso, que es el momento que equivale a la presión arterial sistólica y a la presión en la banda de compresión. La frecuencia de las ondas del pulso permite medir la frecuencia cardíaca.

La medición de la presión cardíaca se hizo con el animal consciente colocado en un cepo que deja la cola libre. Para mejorar el registro de la señal, los animales fueron colocados en cajas termostáticas a una temperatura de 35º para conseguir vasodilatación de la arteria de la cola. Después se colocaron la banda neumática y el transductor fotoeléctrico. Se realizaron múltiples mediciones y el resultado se consideró válido cuando

se obtuvo una serie de 10 medidas consecutivas con una señal de buena calidad y un resultado dentro del rango de 10 mm Hg.

3.3.2. Ecocardiograma

El ecocardiograma transtorácico se hizo con los animales bajo anestesia (diazepam 10 mg/kg y ketamina 80 mg/kg). Tras el rasurado de la piel fueron colocados en decúbito lateral izquierdo.

El estudio se hizo siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía¹²⁷ y las mediciones se obtuvieron como el promedio de los valores obtenidos en tres ciclos cardíacos consecutivos. El protocolo de imagen se ajustó para obtener una profundidad de campo inferior a 3 cm y la máxima ampliación posible en los registros obtenidos. Tanto el ecocardiograma como la medición de los parámetros de estudio se realizaron de forma ciega con respecto al grupo en el que estaba incluido cada animal.

Se utilizaron dos técnicas ecocardiográficas para obtener dos tipos de imagen:

- Imagen con modo M del ventrículo izquierdo sobre la base del plano paraesternal de eje corto a nivel de los músculos papilares. Esta imagen permite obtener las medidas de la cavidad ventricular y el espesor de la pared.
- Registro con Doppler pulsado del flujo de la válvula mitral para valorar las ondas de flujo, que están relacionadas con la función diastólica.

Tras obtener las imágenes se realizaron las siguientes medidas:

1. DdVI: Diámetro de la cavidad del ventrículo al final de la diástole, definido como el espacio entre los ecos producidos por la pared ventricular en el punto en el que están más separados.
2. DsVI: Diámetro de la cavidad del ventrículo al final de la sístole, definido como el espacio entre los ecos producidos por la pared ventricular en el punto en el que están más separados.

3. SIVd: Espesor del septo interventricular medido en telediástole cuando el espesor es mínimo.
4. PPd: Espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo medido en telediástole cuando el espesor es mínimo.
5. E: Velocidad pico de la onda de llenado rápido del ventrículo izquierdo
6. A: Velocidad pico de la onda de llenado tardío ventricular izquierdo.
7. TDe: Tiempo de desaceleración del flujo de la onda E. Tiempo transcurrido entre el pico de la onda E y el punto donde la curva de flujo intercepta el cero.

A partir de las mediciones originales se calcularon los siguientes parámetros:

- Parámetros para estudiar la estructura y geometría ventricular
 - Masa ventricular izquierda (MVI): Calculada según el método de Devereux¹²⁸ como:

$$\mathbf{MVI} = 0.8[1.04 (SIVd+ DdVI+PPd)^3 - (DdVI)^3]+0.6$$

- La masa ventricular se ajustó para el peso corporal del animal calculando el índice de masa corporal (MVI_{index})¹²⁹:

$$\mathbf{MVI}_{index} = \frac{\mathbf{MVI}}{\mathbf{Peso\ corporal}}$$

- Grosor parietal relativo (GPR): Relación entre el espesor de la pared y el tamaño ventricular

$$\mathbf{GPR} = \frac{\mathbf{SIVd + PPd}}{\mathbf{DdVI}}$$

- Parámetros para estudiar la función sistólica global del ventrículo izquierdo:
 - Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTD)

$$\mathbf{VTD} = 1.047 \times (\text{DdVI})^3$$

- Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTS)

$$\mathbf{VTS} = 1.047 \times (\text{DsVI})^3$$

- Fracción de acortamiento (AF, %)

$$\mathbf{AF} = \frac{\text{DdVI} - \text{DsVI}}{\text{DsVI}} \times 100$$

- Fracción de eyección (FE, %)

$$\mathbf{FE} = \frac{\text{VTD} - \text{VTS}}{\text{VTD}} \times 100$$

- Parámetros para estudiar la función diastólica del ventrículo izquierdo:
 - Relación E/A: Cociente entre la velocidad pico de la onda E y la velocidad pico de la onda A del flujo mitral.

3.3.3. Estudio del metabolismo de la glucosa con PET/TC

3.3.3.1. Adquisición del estudio

Los animales estuvieron en ayunas durante un periodo de 6-8 horas antes del estudio, en el que sí tuvieron acceso al agua y fueron anestesiados con sevoflurano (5% para la inducción y 2% para el mantenimiento) mezclado con oxígeno puro administrado con un cono nasal.

Se canalizó la vena de la cola. Los animales fueron colocados en decúbito prono en la plataforma del aparato PET/TC y conectados a un respirador para mantener la anestesia manteniendo la respiración espontánea. Se administró una dosis de aproximadamente 1 mCi del radiotrazador fluorodesoxiglucosa (2[18F]-fluoro-2-desoxy-D-glucosa) en una inyección de 15 segundos seguida de lavado con suero fisiológico. Tras un periodo de captación de 45 minutos se hizo la captura de las imágenes durante un periodo de

escaneado de 45 minutos adicionales. Se midieron los niveles de glucosa antes y después de la adquisición de las imágenes del PET.

3.3.3.2. Reconstrucción de las imágenes

Las imágenes se reconstruyeron usando el algoritmo 2D-OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*) lo que proporciona una resolución espacial de 1.45 mm con un tamaño de vóxel de 0.3875 x 0.3875 x 0.7750 mm³. Se aplicaron correcciones para corregir la caída de la actividad del radiotrazador

3.3.3.3. Medición de la captación de glucosa

La cuantificación del metabolismo cardíaco de la glucosa se hizo mediante el cálculo del *Standardized Uptake Volume (SUV)*, un método semicuantitativo en el que se calcula la actividad captada en un foco de interés como relación frente a la actividad que se capta en otra zona de referencia y que tiene en cuenta la dosis de radiofármaco empleado y el peso del animal¹³⁰.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Captación de radioactividad en el corazón}}{(\text{Dosis total FDG} / \text{Peso del animal})}$$

Las imágenes fueron analizadas en la consola de trabajo del equipo PET utilizando regiones de interés (ROI) colocadas en los planos axial, coronal y sagital en el corazón, que es la zona de estudio y en el músculo periférico, que se empleó como zona de referencia. Finalmente se calcularon la SUV para corazón (SUV_{corazón}) y músculo (SUV_{músculo}) y la relación entre ambas (SUV_{corazón/músculo}) que fueron los datos que se utilizaron en el análisis.

3.3.4. Análisis morfométrico del ventrículo izquierdo

Tras la realización del ecocardiograma y el PET-TC, el animal fue sacrificado y el corazón extraído, pesado y fijado con una solución del 4% de formaldehído durante 48 horas. Los corazones se tallaron con un corte transversal o ecuatorial, subvalvular en el ventrículo izquierdo. A continuación, se procesaron para su deshidratación en concentraciones crecientes de etanol y paso por acetato de butilo, fueron incluidos en parafina y preparados en cortes de 4 micras de espesor para realizar dos tipos de estudio.

3.3.4.1. Evaluación del tamaño de los cardiomiocitos

Tras tinción de las muestras con hematoxilina y eosina, se midió el área seccional de los cardiomiocitos en subendocardio y subepicardio. Se analizaron aproximadamente 25 cardiomiocitos en cada imagen y tres imágenes por región para un total de 150 cardiomiocitos medidos en cada ventrículo izquierdo¹³¹.

Método de Hematoxilina-Eosina: Desparafinar en la estufa a 60 °C se pasa a Xilol. Se procede a la hidratación de las preparaciones en concentraciones decrecientes de alcoholes. Tinción con Hematoxilina y Eosina y posterior deshidratación en concentraciones crecientes de alcoholes hasta llegar a Xilol para montar las preparaciones con DePeX para estudio.

3.3.4.2. Evaluación del contenido de colágeno

Evaluación del contenido de colágeno. Tras tinción de las muestras con rojo de picrosirio se obtuvo la fracción de volumen de colágeno como la relación entre la superficie de colágeno con respecto a toda la superficie del miocardio analizada¹³².

Método de trabajo: Desparafinar en la estufa a 60 °C, y pasar a Xilol. Posteriormente se procede a la hidratación de las preparaciones en concentraciones decrecientes de alcoholes. Lavar con agua destilada o agua corriente. Colocación de los cortes en cámara oscura con unas gotas de la tinción rojo de picrosirio durante 1 hora, tras la cual se lavan en agua corriente. Inmersión en Ácido clorhídrico 0,1 N. Lavar con agua corriente. Tinción con Hematoxilina y posterior deshidratación en concentraciones crecientes de alcoholes hasta llegar a Xilol para montar las preparaciones con DePeX para estudio.

3.3.5. Método estadístico

El estudio fue diseñado con el objetivo de evaluar la hipótesis principal, es decir, evaluar la capacidad del tratamiento con dronedarona de producir regresión de la hipertrofia ventricular izquierda valorada con el ecocardiograma. El método utilizado siguió el diseño de nuestro trabajo previo sobre el efecto del esmolol en el mismo modelo experimental.

3.3.5.1. Tamaño de la muestra

Según estudios previos sobre los efectos de los fármacos betabloqueantes en el remodelado ventricular¹³³, se espera que en el grupo de ratas tratadas con dronedarona se produzca al menos una reducción de 0,1 mm en el espesor promedio de pared. Asumiendo que se produzca esa diferencia y que exista una varianza media de 0,007 y una desviación conjunta de 0,134 mm se calculó un mínimo necesario de 8 ratas en cada grupo para poder demostrarla de forma efectiva.

3.3.5.2. Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas continuas se expresaron utilizando la media como parámetro de tendencia central acompañada de la desviación estándar para valorar su dispersión.

3.3.5.3. Estadística Inferencial

En el caso de las variables continuas el primer paso fue analizar si la variable seguía una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. En los casos donde no se cumpliera el modelo de normalidad se usaron pruebas de hipótesis no paramétricas.

Los parámetros (fisiológicos, ecocardiográficos, PET e histológicos) fueron comparados utilizando el análisis de la varianza (ANOVA) con un único factor (grupo animal). En todas las pruebas de hipótesis se usó un nivel de significación del 5% y un valor de potencia del 80%. En la comparación posterior entre pares de muestras se aplicó una corrección *post hoc* usando el método de Bonferroni para ajustar el valor de p y resolver los problemas causados por las comparaciones múltiples.

Los datos fueron analizados con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, versión 20.0 (IBM Corp, USA).

4. RESULTADOS

4.1. Parámetros fisiológicos y hemodinámicos

La tabla 3 recoge los datos obtenidos en las mediciones de peso corporal, frecuencia cardíaca y tensión arterial y peso del corazón aislado.

Las ratas WKY (normotensas control Wistar Kyoto) tuvieron un peso mayor que las SHR-C (hipertensas control) y SHR-D (hipertensas tratadas con dronedarona). La tensión arterial sistólica fue significativamente mayor en las ratas SHR-C ($p < 0.01$), que también tuvieron un mayor peso del corazón ($p < 0.01$). El grupo tratado con dronedarona SHR-D tuvo una frecuencia cardíaca más baja que los grupos control SHR-C y WKY ($p < 0.001$). En este grupo de ratas tratadas, tanto la presión arterial sistólica ($p < 0.01$) como el peso del corazón aislado ($p < 0.01$) fueron más bajos que en el grupo hipertenso SHR-C con valores comparables a las del grupo normotenso WKY.

Parámetros fisiológicos en los grupos WKY y SHR				
	WKY (n=9)	SHR-C (n=9)	SHR-D (n=9)	Valor P ANOVA
Peso del animal (gr)	467.40 ± 4.37	398.93 ± 8.43**	363.46 ± 4.57***	< 0.001
Peso del corazón (gr)	1.59 ± 0.07	1.91 ± 0.09*	1.46 ± 0.07**	0.003
Frecuencia cardíaca (lpm)	414 ± 10	410 ± 18	279 ± 19****	< 0.001
Presión arterial sistólica (mm Hg)	130 ± 10	181 ± 11**	142 ± 10**	< 0.001

Diferencias significativas entre grupos (* $p < 0.05$ vs WKY; ** $p < 0.01$ vs. WKY; *** $p < 0.001$ vs. WKY; ** $p < 0.01$ vs. SHR-C; **** $p < 0.001$ vs. SHR-C). Los valores se muestran como media ± desviación standard

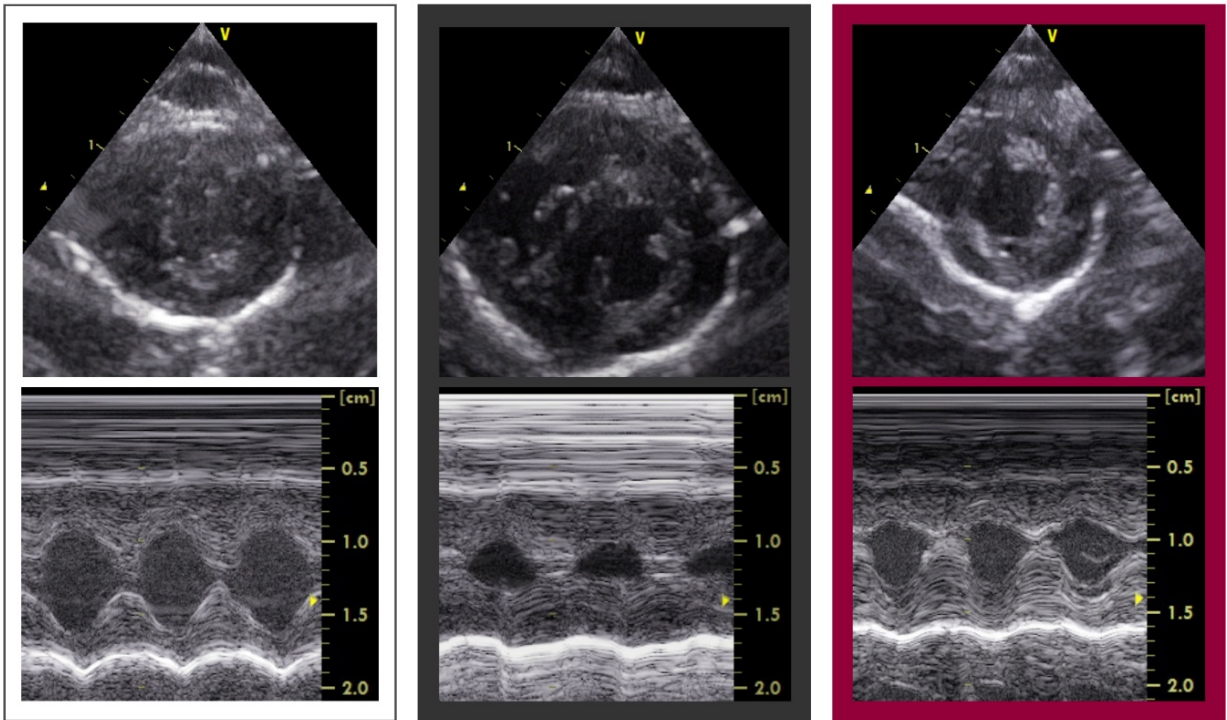
Tabla 3 Parámetros fisiológicos en cada grupo de estudio tras el periodo de tratamiento.

4.2. Estructura y función del ventrículo izquierdo

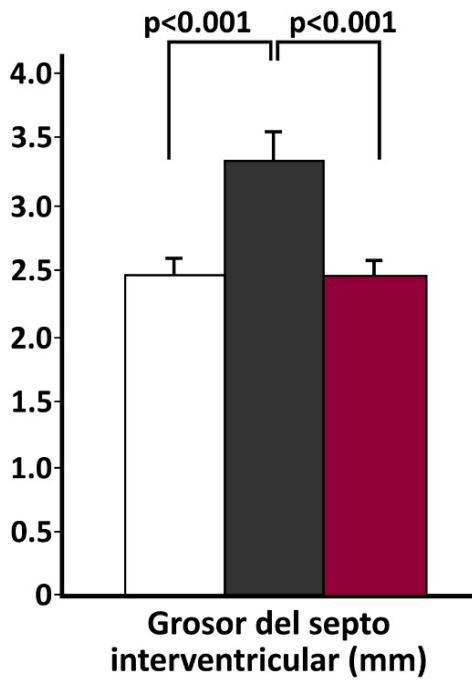
4.2.1. Dimensiones, masa y geometría ventricular

La figura 11 y las tablas 4, 5 y 6 resumen las medidas de tamaño y estructura del ventrículo izquierdo realizadas con ecocardiografía en modo M.

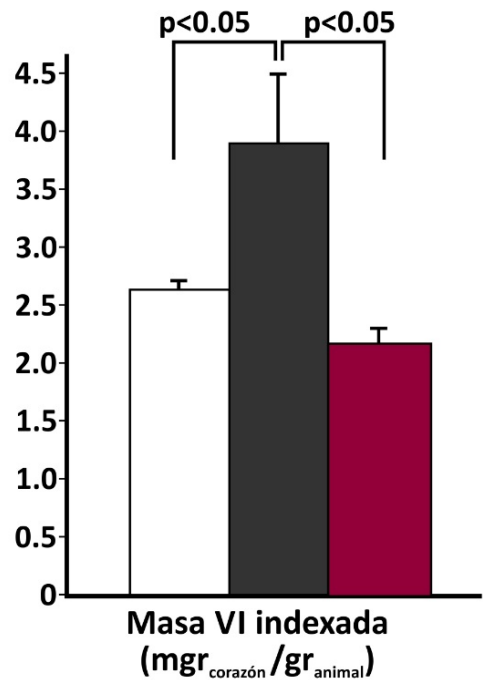
A



B



C



□ **Grupo WKY**
Control normotenso
n=9 animales

■ **Grupo SHR-C**
Ratas HTA no tratadas
n=9 animales

■ **Grupo SHR-D**
Ratas HTA tratadas con dronedarona
n=9 animales

Figura 11. Evaluación de las dimensiones y la geometría del ventrículo izquierdo. A) Imágenes obtenidas con el ecocardiograma en modo 2D (hilera superior) y en modo M (hilera inferior) en los tres grupos de estudio. Las imágenes 2D se usaron como referencia y las medidas se hicieron sobre las imágenes en modo M. B) Medidas del septo interventricular. C) Medidas de la masa ventricular indexada para el peso del animal. Los valores se muestran en media \pm desviación standard.

El tamaño del ventrículo izquierdo, medido en diástole y en sístole fue similar en los tres grupos de estudio, sin diferencias significativas entre los grupos (tabla 4). Sin embargo, en ratas hipertensas SHR-C el espesor de la pared ventricular, medido en el septo y en la pared posterior, fue significativamente más alto ($p < 0.001$) que en ratas normotensas WKY. Las ratas hipertensas tratadas con dronedarona SHR-D tuvieron un espesor de pared significativamente menor al de su control hipertenso SHR-C ($p < 0.01$), sin diferencias con respecto a los valores obtenidos en ratas normotensas WKY.

Dimensiones y espesor del ventrículo izquierdo				
	WKY (n=9)	SHR-C (n=9)	SHR-D (n=9)	Valor P ANOVA
DdVI (mm)	5.06 \pm 0.17	5.50 \pm 0.43	5.89 \pm 0.33	0.232
DsVI (mm)	2.44 \pm 0.13	2.07 \pm 0.34	2.43 \pm 0.35	0.602
SIVd (mm)	2.46 \pm 0.09	3.38 \pm 0.14***	2.43 \pm 0.08+++	< 0.001
PP (mm)	2.20 \pm 0.11	3.18 \pm 0.11***	2.50 \pm 0.14++	< 0.001

DdVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DsVI, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. SIVd, grosor del septo interventricular en telediástole. PP, grosor de la pared posterior en telediástole. Diferencias significativas entre grupos (*** $p < 0.001$ vs. WKY; ++ $p < 0.01$ vs. SHR-C; +++ $p < 0.001$ vs. SHR-C.). Los valores se muestran como media \pm desviación standard.

Tabla 4. Medidas de diámetro diastólico, diámetro sistólico, grosor del septo y de la pared posterior realizadas con ecocardiograma en modo M en cada grupo de estudio tras el periodo de tratamiento.

Las ratas hipertensas SHR-C tuvieron una masa ventricular y un grosor parietal relativo más altos (tabla 5) que las de las ratas normotensas WKY ($p < 0.05$). En las ratas tratadas SHR-D tanto la masa como el grosor parietal relativo fueron menores que las de

las ratas hipertensas SHR-C ($p < 0.05$), con valores superponibles a las del grupo normotenso WKY.

Masa y geometría del ventrículo izquierdo				
	WKY (n=9)	SHR-C (n=9)	SHR-D (n=9)	Valor P ANOVA
MVI _{index} (mg/g)	2.68 ± 0.02	3.91 ± 0.57*	2.15 ± 0.13 ⁺	0.015
GPR	0.92 ± 0.04	1.24 ± 0.09*	0.86 ± 0.06 ⁺⁺	0.002

MVI_{index} masa del ventrículo izquierdo indexada para el peso del animal. GPR, grosor parietal relativo. Diferencias significativas entre grupos (* $p < 0.05$ vs. WKY; ⁺ $p < 0.05$ vs. SHR-C, ⁺⁺ $p < 0.01$ vs. SHR-C). Los valores se muestran como media ± desviación standard.

Tabla 5. Valores calculados para la masa ventricular indexada y el grosor parietal relativo a partir de las medidas del ecocardiograma para cada grupo de estudio tras el periodo de tratamiento.

4.2.2. Función sistólica del ventrículo izquierdo

Los dos parámetros empleados para valorar la función sistólica del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección y la fracción de acortamiento, calculados a partir de las medidas realizadas en el ecocardiograma, tuvieron valores discretamente más elevados en ratas SHR en comparación con las WKY, pero sin diferencias significativas entre los tres grupos de estudio.

Función sistólica del ventrículo izquierdo				
	WKY (n=9)	SHR-C (n=9)	SHR-D (n=9)	Valor P ANOVA
FEVI (%)	77.04 ± 1.20	85.17 ± 2.83	82.40 ± 3.08	0.088
AF (%)	55.22 ± 1.26	63.53 ± 4.00	58.32 ± 4.20	0.086

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AF, fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. Los valores se muestran como media ± desviación standard.

Tabla 6. Parámetros de función sistólica calculados a partir de las medidas del ecocardiograma en modo M en cada grupo de estudio tras el periodo de tratamiento.

4.2.3. Función diastólica del ventrículo izquierdo

La tabla 7 recoge los datos obtenidos del estudio de la función diastólica del ventrículo izquierdo utilizando el patrón de flujo mitral obtenido con ecocardiograma Doppler. No hubo diferencias reseñables en ninguno de los parámetros analizados, incluyendo el pico de las ondas E y A, la relación E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E, con valores superponibles para los tres grupos.

Medidas del flujo mitral				
	WKY (n=9)	SHR-C (n=9)	SHR-D (n=9)	Valor P ANOVA
Onda E (cm/s)	0.77 ± 0.06	0.69 ± 0.07	0.54 ± 0.05	0.063
Onda A (cm/s)	0.46 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.37 ± 0.04	0.194
Relación E/A	1.72 ± 0.10	1.52 ± 0.25	1.57 ± 0.20	0.760
Desac E (ms)	40 ± 8	31 ± 1	42 ± 4	0.352

Onda E, velocidad pico de la onda de llenado precoz. Onda A, velocidad pico de la onda de llenado auricular. Desac E, Tiempo de desaceleración de la onda E. Los valores se muestran como media ± desviación standard.

Tabla 7 Parámetros de función diastólica obtenidos del patrón de flujo mitral con Doppler pulsado para cada grupo de estudio tras el periodo de tratamiento.

4.3. Análisis del metabolismo cardíaco de la glucosa

Las figuras 11 y 12 y la tabla 8 recogen los datos obtenidos en el estudio del metabolismo cardíaco de la glucosa con PET/TC.

Las ratas del grupo hipertenso SHR-C tuvieron una captación significativamente superior de ¹⁸F-FDG en comparación con las ratas normotensas WKY (p<0.05). Las ratas tratadas con dronedarona SHR-D tuvieron una captación significativamente menor que las ratas hipertensas SHR-C (p<0.001) con valores sin diferencias con los del grupo control normotenso WKY. Tras normalizar los valores de captación de ¹⁸F-FDG utilizando la captación del músculo periférico como referencia, de nuevo las ratas hipertensas SHR-C tuvieron valores de captación significativamente más altos que los de las ratas

normotensas WKY ($p < 0.05$) y las ratas tratadas SHR-D tuvieron una captación menor que la de las ratas hipertensas SHR-C ($p < 0.05$) similar a la de las ratas normotensas WKY.

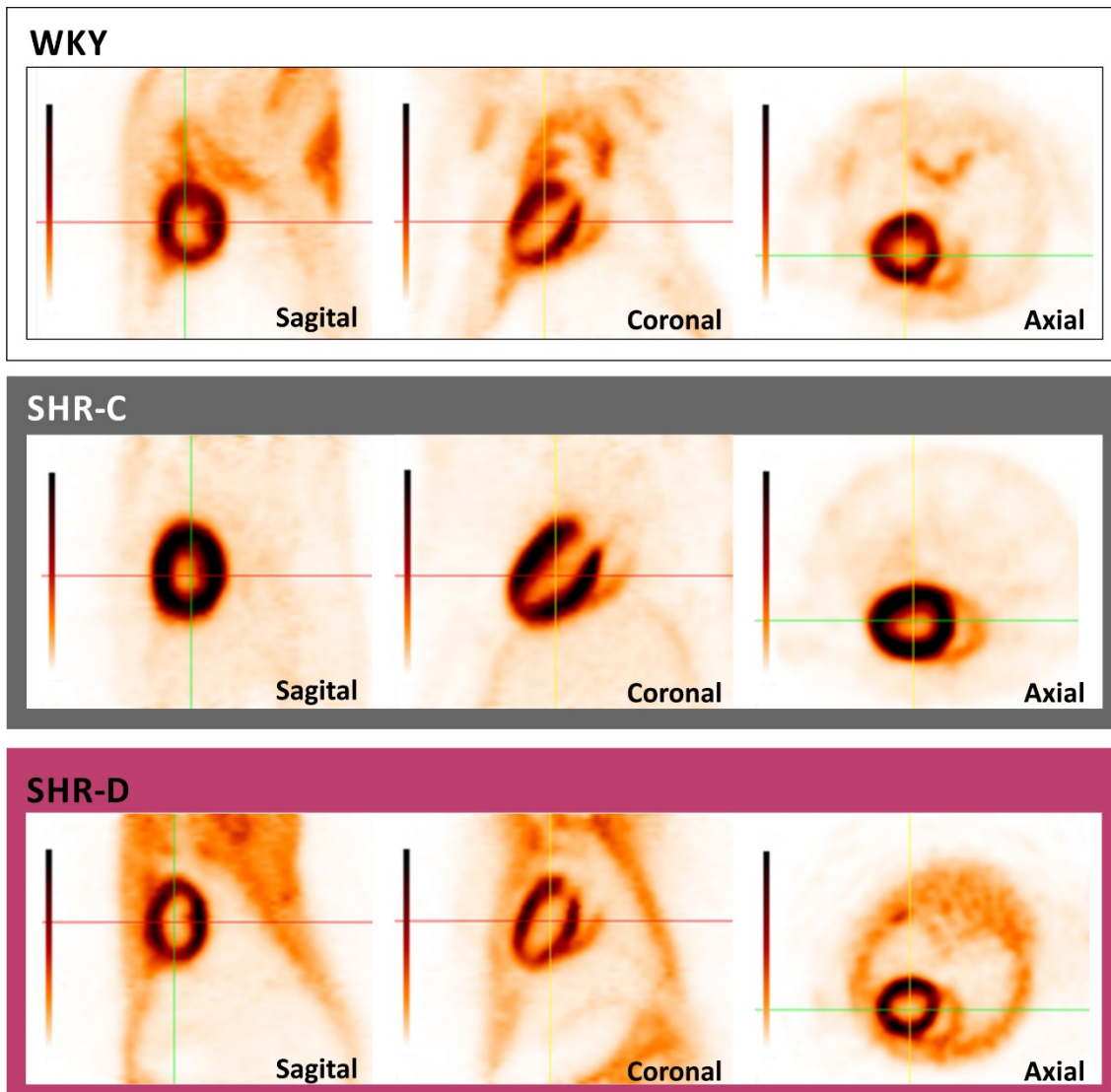


Figura 12. Ejemplos representativos de las imágenes obtenidas en los estudios de metabolismo de la glucosa con PET/TC. En cada línea se muestra un ejemplo de los resultados para cada grupo de estudio. La fila superior corresponde al resultado de un estudio realizado en una rata WKY normotensa. La fila central corresponde a una rata hipertensa SHR-C control no tratada. Y la fila inferior es un estudio de una rata hipertensa SHR-D tratada con dronedarona. La columna de la izquierda muestra imágenes del plano sagital, la columna central corresponde al plano coronal y la columna de la derecha a imágenes en plano axial

Estudio del metabolismo de la glucosa

	WKY (n=6)	SHR-C (n=6)	SHR-D (n=6)	Valor P ANOVA
SUV corazón	10.27 ± 0.83	15.16 ± 1.28*	7.51 ± 0.89 ⁺⁺⁺	<0.001
SUV músculo	1.51 ± 0.19	1.01 ± 0.17	1.27 ± 0.19	0.232
SUV corazón/musculo	7.06 ± 0.54	17.44 ± 3.86*	7.32 ± 2.00 ⁺	<0.013

SUV, valor de captación estandarizado (*standardized uptake value*). Se muestran las diferencias significativas entre grupos (*p<0.05 vs. WKY; ⁺p<0.05 vs. SHR-C; ⁺⁺⁺p<0.001 vs. SHR-C). Los valores se muestran como media ± desviación standard.

Tabla 8. Estudio del metabolismo de la glucosa por medio de la captación de ¹⁸F-FDG valorada con PET para cada grupo de estudio tras el periodo de tratamiento.

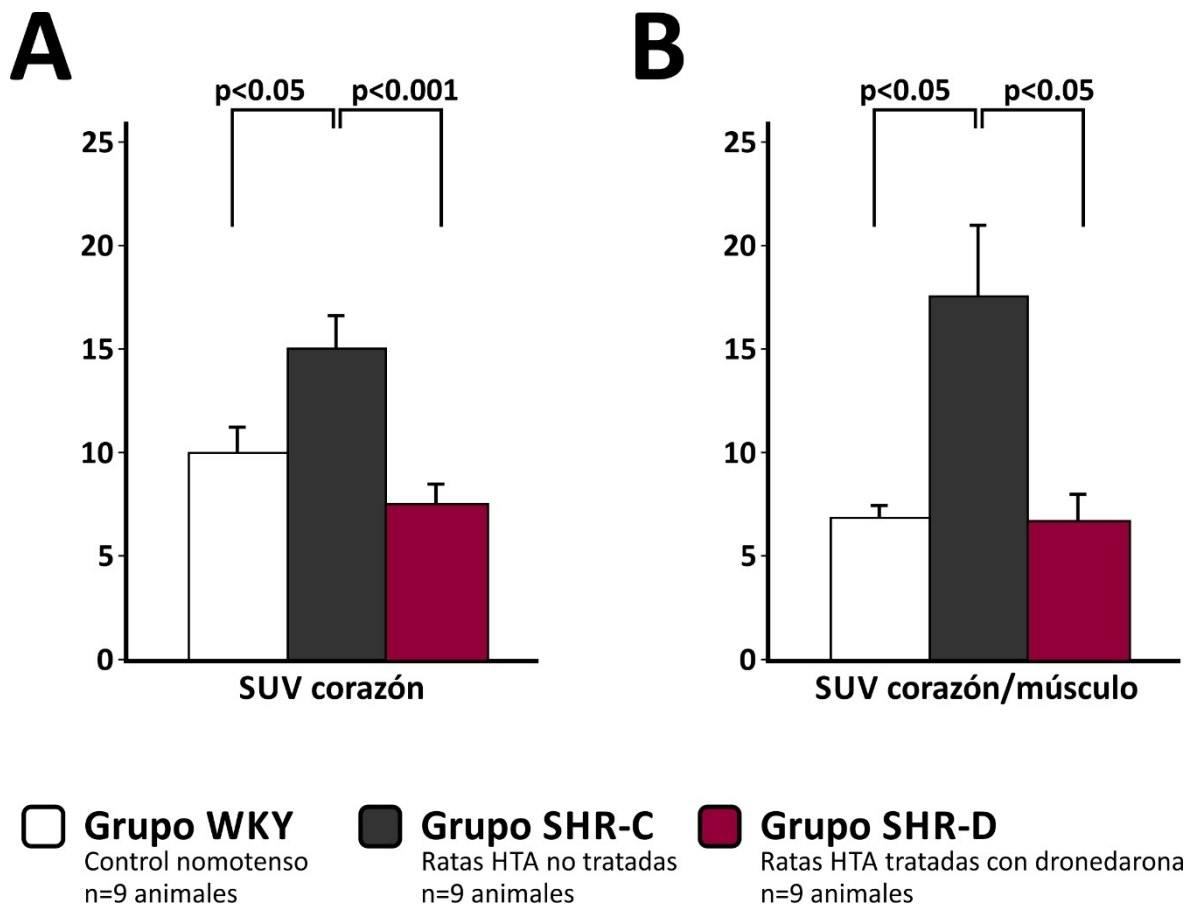


Figura 13. Representación gráfica de los valores obtenidos en el estudio del metabolismo de la glucosa. A) Valor estandarizado SUV de captación de ¹⁸F-FDG. B) Valores SUV normalizados por la captación en músculo periférico.

4.4. Estudio histológico

Las figuras 14 y 15, junto con la tabla 9, recogen los datos obtenidos en el estudio histológico del ventrículo izquierdo.

El tamaño de los miocardiocitos, medido tanto en el subendocardio como en el subepicardio como el valor promedio del área de la sección transversal de múltiples células, fue significativamente mayor en ratas hipertensas SHR-C ($p < 0.001$). En ratas tratadas SHR-D el área seccional de los miocitos fue menor al de las ratas hipertensas SHR-C ($p < 0.001$), con unos valores similares a los obtenidos en ratas normotensas WKY.

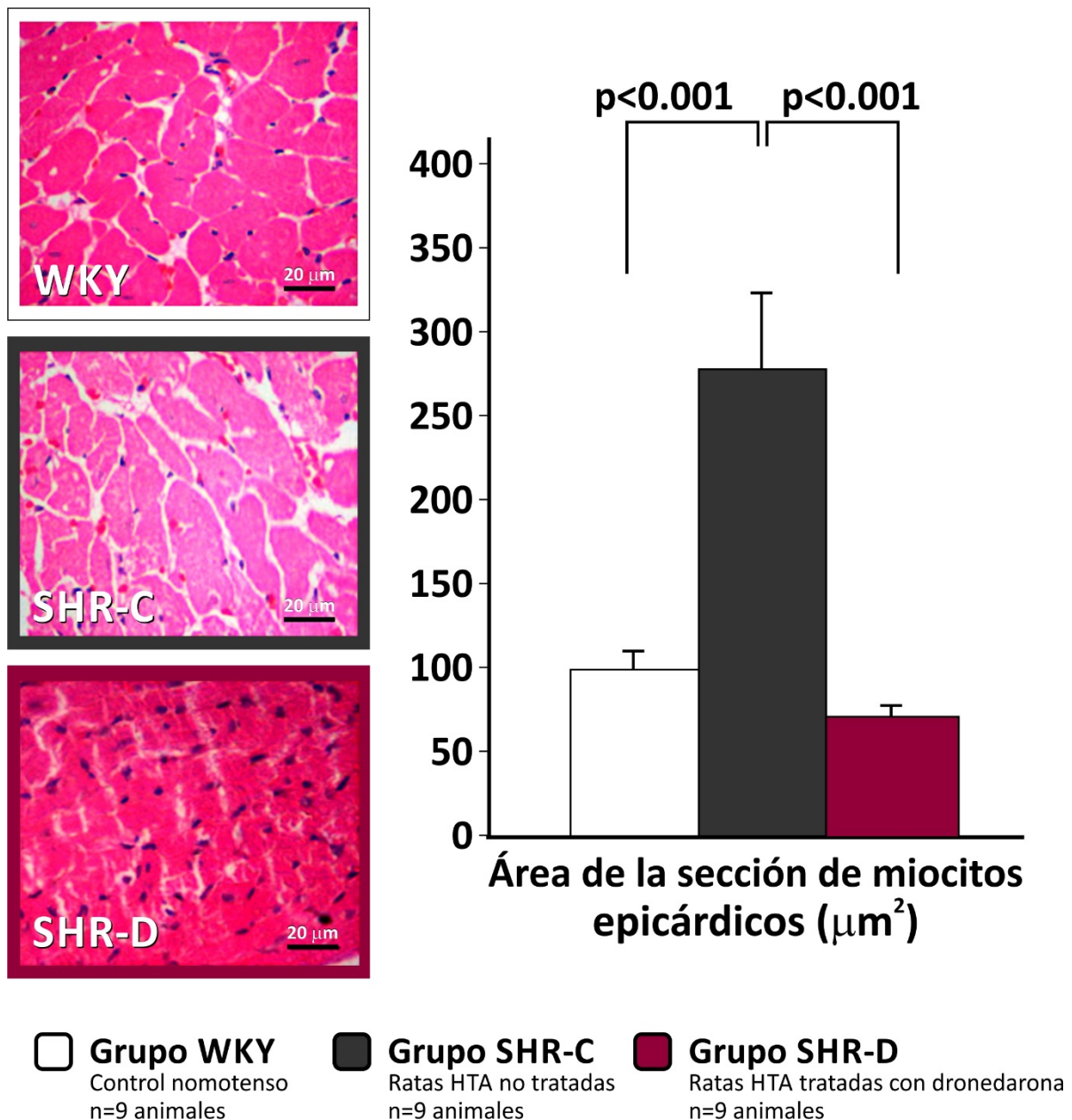
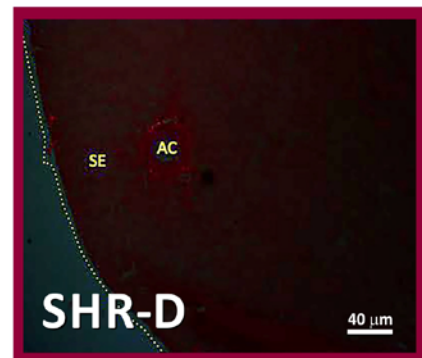
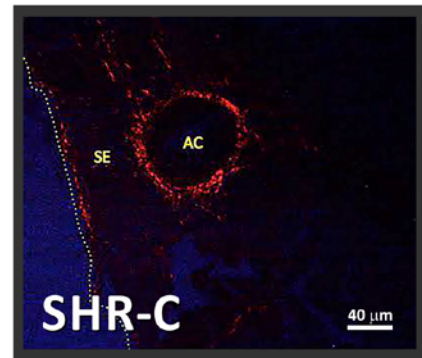
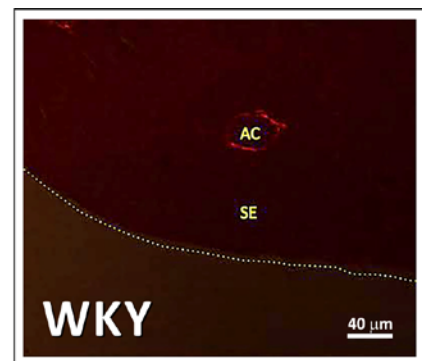
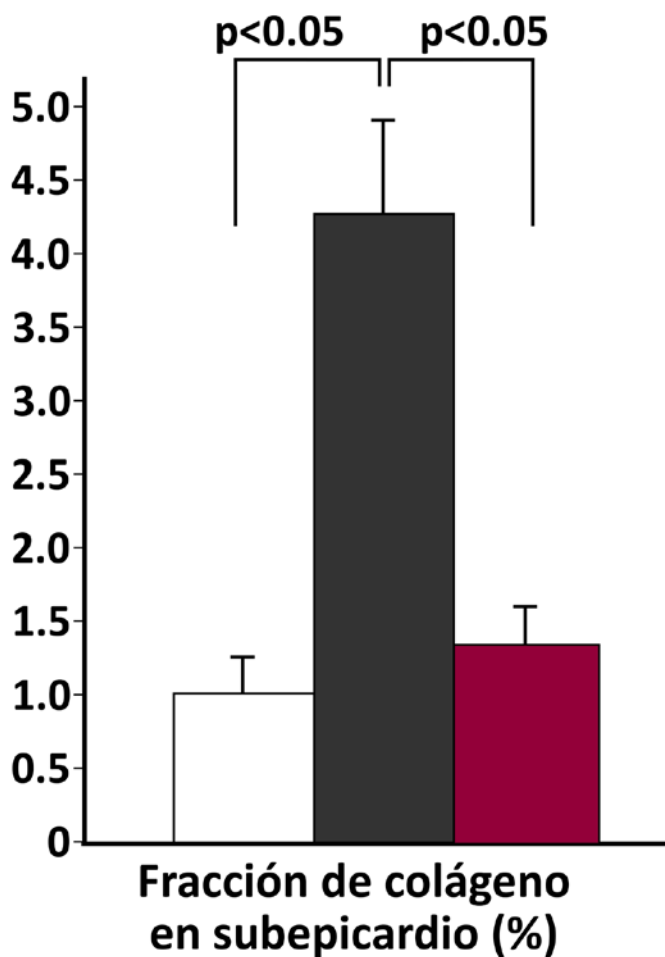


Figura 14. Estudio histológico del ventrículo izquierdo. Tinción de Hematoxilina-Eosina a 400 aumentos. Imágenes representativas de los hallazgos encontrados en los tres grupos de estudio. Comparación del tamaño de los miocitos medido con el área de la sección en subepicardio.

El contenido tisular de colágeno, medido con la fracción de volumen de colágeno también fue significativamente mayor en ratas hipertensas SHR-C que en ratas normotensas WKY ($p < 0.001$). Las ratas hipertensas tratadas del grupo SHR-D tuvieron una fracción de colágeno significativamente inferior a la de su control hipertenso SHR-C ($p < 0.001$) con cifras superponibles a las del control normotenso WKY.



□ **Grupo WKY**
Control normotenso
n=9 animales

■ **Grupo SHR-C**
Ratas HTA no tratadas
n=9 animales

■ **Grupo SHR-D**
Ratas HTA tratadas con dronedarona
n=9 animales

Figura 15. Estudio histológico del ventrículo izquierdo. Tinción de Rojo Sirio a 400 aumentos. Luz polarizada. Imágenes representativas de los hallazgos encontrados en los tres grupos de estudio. Comparación de la fracción de volumen de colágeno.

Estudio histológico del ventrículo izquierdo				
	WKY (n=6)	SHR-C (n=6)	SHR-D (n=6)	Valor P ANOVA
CSA (μm^2) subepicardio	100 \pm 8	275 \pm 50***	70 \pm 7+++	<0.001
CSA (μm^2) subendocardio	119 \pm 12	283 \pm 35***	100 \pm 14+++	<0.001
Frac colágeno (%) en subepicardio	1.05 \pm 0.21	4.31 \pm 0.63***	1.34 \pm 0.24+++	<0.001

CSA, área transversal de los cardiomiocitos. Frac colágeno, fracción correspondiente al volumen ocupado por colágeno. Se muestran las diferencias significativas entre grupos (**p<0.001 vs. WKY; +++p<0.001 vs. SHR-C). Los valores se muestran como media \pm desviación standard.

Tabla 09. Estudio de la estructura del miocardio, valorada a través de la medición del tamaño de los miocitos y de la cantidad de contenido de colágeno.

5. DISCUSIÓN

5.1. Introducción

La HVI es uno de los marcadores clásicos de la afectación cardíaca por la HTA y es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de eventos cardiovasculares.

Nuestro grupo de investigación ha centrado una de sus líneas de trabajo en la búsqueda de nuevas terapias en la cardiopatía hipertensiva usando el modelo experimental de rata espontáneamente hipertensa (SHR), que es uno de los modelos más utilizados en la literatura en investigación básica sobre HTA primaria e hipertrofia ventricular. Esta línea arrancó en 2011 con un trabajo en el que describimos cómo la administración de cuatro dosis del fármaco experimental *Liver Growth Factor* produjo en las ratas SHR una regresión parcial de la HVI mediante un efecto antifibrótico y antiproliferativo¹²². Más recientemente hemos comprobado que el tratamiento con un ciclo corto de tan sólo 48 horas con esmolol también es capaz de producir regresión de la HVI¹²³ y reducir el remodelado patológico vascular causado por la HTA¹²⁴.

En nuestro trabajo actual hemos estudiado el efecto de la dronedarona en las alteraciones producidas por la cardiopatía HTA. Para dar consistencia a los resultados hemos abordado el problema desde varios puntos de vista complementarios: el estudio de la masa y la función cardíaca, el estudio del metabolismo cardíaco de la glucosa y, finalmente el estudio de la estructura del miocardio.

5.2. Efectos de la dronedarona en la hipertrofia ventricular

El ecocardiograma es la herramienta empleada más frecuentemente tanto en clínica como en los modelos experimentales para valorar la morfología del ventrículo izquierdo, ya que permite valorar tanto la masa como la geometría ventricular.

Las ratas SHR presentan durante su fase de evolución de HTA compensada HVI con hipertrofia concéntrica, en la que el aumento de la masa del miocardio se hace a expensas de un mayor espesor de las paredes ventriculares sin aumento del tamaño de la cavidad¹³⁴. En nuestro estudio, el grupo de ratas hipertensas SHR-C mostró un aumento de la masa

ventricular izquierda indexada, aumento de los espesores parietales y aumento del grosor parietal relativo con relación al control normotenso WKY, es decir, desarrolló cardiopatía hipertensiva de acuerdo a lo esperado para el modelo experimental. Este patrón de hipertrofia concéntrica se considera la forma de respuesta típica a la HTA.

El tratamiento con dronedarona redujo la frecuencia cardíaca y la presión arterial en las ratas tratadas SHR-D a cifras similares a las del control normotenso WKY. Este cambio en los parámetros hemodinámicos es una forma sencilla de comprobar que la administración de la dronedarona fue correcta ya que existe un efecto farmacológico evidente que reproduce el efecto esperable en humanos. En el grupo tratado con dronedarona SHR-D tanto la masa cardíaca como el espesor parietal del miocardio se redujeron, con valores superponibles a los del grupo normotenso WKY. El grosor parietal relativo también disminuyó, mostrando una normalización de la geometría ventricular izquierda.

La reducción de la HVI es un objetivo terapéutico muy importante en clínica, ya que disminuye los eventos cardiovasculares y la mortalidad de los pacientes¹³⁵. Existen muchos trabajos en la literatura que han mostrado la capacidad de los cinco grandes grupos de fármacos antihipertensivos para reducir la masa ventricular izquierda: IECAs, ARBs, betabloqueantes, antagonistas y diuréticos^{136,137}.

También existen muchos trabajos que han mostrado la capacidad para reducir la HVI en el modelo experimental de rata espontáneamente hipertensa de una gama amplia de fármacos antihipertensivos que incluyen tratamiento con valsartán durante 4 semanas¹³⁸, captopril durante 5 semanas¹³⁹, lisinopril durante 12 semanas¹⁴⁰, perindopril durante 12 semanas¹⁴¹, amlodipino durante 1 semana¹⁴², espironolactona durante 5 semanas, bisoprolol durante 3 semanas¹⁴³, atenolol durante 6 semanas¹⁴⁴, carvedilol durante 18 semanas¹⁴⁵. Y, como nuestro grupo ha publicado, con esmolol administrado durante sólo 48 horas.

En nuestro trabajo el tratamiento con dronedarona en ratas SHR se asoció a reducción de la HVI con unos resultados comparables a los obtenidos en los estudios con

fármacos antihipertensivos. El mecanismo por el que la dronedarona induce regresión de la hipertrofia ventricular es desconocido. Seguramente exista un componente hemodinámico debido a la reducción de la frecuencia y la presión arterial. Sin embargo, el tratamiento con fármacos hipotensores puros como la nitroglicerina o la hidralazina no consigue reducir la HVI¹⁴⁶ y, varios trabajos que han mostrado reducción de la HVI con fármacos antihipertensivos han mostrado el resultado intrigante de que puede haber reducción de la HVI independientemente del grado de reducción de la HTA³². Esto sugiere que el componente hemodinámico por sí sólo no es suficiente y probablemente exista un efecto específico de la dronedarona que participe en la regresión de la hipertrofia ventricular.

El mecanismo por el que la dronedarona puede tener un efecto directo sobre el desarrollo de la HVI es básicamente desconocido. Se ha descrito que la dronedarona es capaz de activar la vía del óxido nítrico en el endotelio coronario en un modelo animal de corazón aislado¹⁴⁷ y este podría ser uno de los factores implicados, ya que la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico es un estímulo para el desarrollo de HVI^{148,149}. Sin embargo, esta es sólo una de las posibles vías de trabajo para una pregunta no resuelta.

5.3. Efecto de la dronedarona en la función cardíaca

La rata SHR presenta diferencias en la función cardíaca con respecto al control normotenso WKY. Un estudio realizado con medidas invasivas de presión y volumen ventricular mostró que las ratas SHR de 10 meses tienen función sistólica por encima de lo normal, disfunción diastólica por alteración de la relajación y aumento de la rigidez ventricular¹⁵⁰.

La hipercontractilidad del ventrículo izquierdo en la rata SHR se ha explicado como un mecanismo de compensación frente al aumento de la carga hemodinámica producido por el aumento de la presión arterial. Existen trabajos, como nuestra propia experiencia con esmolol en ratas SHR, que han sido capaces de demostrar esta diferencia en la función sistólica del ventrículo izquierdo de forma no invasiva usando el ecocardiograma. En nuestro trabajo actual hemos encontrado un aumento muy discreto de la función sistólica en las ratas hipertensas control SHR-C con respecto al control normotenso WKY, expresado

como un aumento de la fracción de eyección y de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo que no alcanzan la significación estadística. En ratas tratadas SHR-D tampoco hubo cambios significativos en la función sistólica con respecto a las ratas hipertensas SHR-C. La explicación más probable es que nuestro estudio, que está diseñado para buscar diferencias en la masa ventricular, sencillamente tenga datos de un número de animales limitado para tener una potencia estadística suficiente.

La valoración de la función diastólica con el ecocardiograma en ratas SHR es todo un reto técnico. El motivo es que la comparación de las ondas E y A del patrón de flujo mitral obtenido con ecocardiograma Doppler es sólo un abordaje indirecto con muchas limitaciones incluso en humanos, ya que depende de muchos factores incluyendo la situación hemodinámica y la frecuencia cardíaca. En ratas SHR la frecuencia cardíaca habitual es de 300-400 latidos por minuto, lo que hace que las ondas E y A puedan aparecer fusionadas¹⁵¹ y el patrón de flujo no sea valorable. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, la relación E/A es un parámetro diastólico ampliamente utilizado en la valoración no invasiva de la función diastólica en este modelo animal¹⁵².

Los valores normales para la relación E/A son distintos para el humano y la rata. En humanos se considera normal una onda E mayor que la onda A con una relación E/A entre 1 y 2, mientras que el valor normal en ratas es al menos 2¹⁵³. En las ratas SHR a partir del tercer mes de edad aparece un patrón de alteración prolongada con disminución de la onda E, que tiene un tiempo de desaceleración más prolongado, aumento de la onda A y reducción de la relación E/A que disminuye, pero sin hacerse inferior a 1 como ocurre con el patrón de alteración de la relajación en humanos¹⁵⁴. A los 6 meses de edad, la disfunción diastólica en la rata SHR está claramente establecida y es debida al aumento de la rigidez ventricular causada por los cambios estructurales del miocardio¹⁵⁵. La transición a la ICC causa un aumento de la onda E, descenso de la onda A y la “pseudonormalización” de la relación E/A.

En nuestro estudio tampoco hemos encontrado diferencias en los parámetros de función diastólica. La relación E/A tuvo un valor inferior a 2 en los tres grupos de animales estudiados, incluyendo el grupo normotenso WKY. Este valor reducido de la relación E/A

podría estar, como ocurre en humanos, en relación con los cambios estructurales producidos por la edad. En ratas hipertensas SHR-C encontramos un valor ligeramente inferior de la relación E/A que no alcanza la significación estadística. El grupo tratado SHR-D no mostro tampoco cambios en la relación entre las ondas E y A.

Existen estudios clínicos que han demostrado la capacidad de los betabloqueantes para mejorar la función diastólica, con un efecto que está relacionado con su capacidad para reducir la frecuencia cardíaca¹⁵⁶. Sin embargo, aunque la dronedarona redujo la frecuencia cardíaca de forma notable en el grupo SHR-D, no encontramos cambios en los parámetros de función diastólica. Tampoco encontramos cambios en los parámetros en la función diastólica en nuestro trabajo previo con esmolol en el mismo modelo animal. Estos resultados probablemente reflejen la dificultad de obtener un trazado de buena calidad del registro del flujo mitral y, sobre todo, la dificultad de medir los cambios evolutivos de las ondas del flujo mitral en un animal con una frecuencia cardíaca por encima de los 300 latidos por minuto.

Un factor importante a tener en cuenta es la posibilidad de que los fármacos anestésicos utilizados para poder realizar el ecocardiograma pueden producir alteraciones en la función cardíaca que interfieran con el modelo experimental¹⁵⁷. En este estudio utilizamos la ketamina, que es el fármaco más empleado para realizar ecocardiogramas en ratas, combinada con diazepam para mejorar la relajación muscular y facilitar la anestesia. En un estudio realizado en ratones, la combinación de ketamina con una benzodiacepina produjo depresión miocárdica que se recuperó a los 15 minutos la administración, lo que sugiere que, tras la fase inicial de estabilización, la combinación de fármacos tiene un efecto neutro sobre la función cardíaca. Sin embargo, el efecto de los anestésicos puede variar dependiendo del tiempo transcurrido desde la administración, del fármaco empleado y de la cepa del animal estudiado. En nuestro modelo, las condiciones anestésicas fueron las mismas para los tres grupos de trabajo, incluyendo un control hipertenso y un control normotenso, lo que nos permite descartar un efecto de la anestesia sobre los resultados.

5.4. Efecto de la dronedarona en el metabolismo miocárdico

El corazón adulto normal utiliza el metabolismo de los ácidos grasos como su principal fuente de energía (aproximadamente 60%), con una participación minoritaria de la glucosa (30%), el lactato (10%), aminoácidos y cuerpos cetónicos¹⁵⁸. Sin embargo, la posibilidad de utilizar diferentes sustratos hace que el corazón tenga un metabolismo energético muy flexible y capaz de adaptarse a todo tipo de alteraciones.

En la cardiopatía HTA el aumento de presión en la pared ventricular y la hipertrofia hacen que el miocardio tenga una carga de trabajo y unas necesidades metabólicas mucho más elevadas, lo que provoca un cambio en el metabolismo energético que va a depender cada vez más de la glucosa como sustrato. En estudios realizados con SPECT de la captación del ácido graso ¹²³I-BMIPP (ácido β-metil-p-[¹²³I]-iodofenil-pentadecanoico), se ha demostrado que las ratas SHR de 7 meses de edad tienen una reducción del metabolismo de los ácidos grasos. Y varios trabajos, incluyendo uno realizado por nuestro grupo¹²⁵, realizados con PET con ¹⁸F-Fluorodeoxiglucosa han comprobado que el metabolismo de la glucosa aumenta de forma notable en ratas SHR en comparación con las WKY.

En condiciones fisiológicas, el metabolismo de los ácidos grasos es la forma más eficiente de obtener energía. Sin embargo, la glucólisis anaerobia es una fuente más rápida. Habitualmente, la glucosa entra en el miocito utilizando transportadores específicos conocidos como GLUT (*glucosa transporters*), se metaboliza por el proceso de glucólisis anaerobia a piruvato y finalmente se procesa en la mitocondria a través de la oxidación del ciclo de Krebs¹⁵⁹. El miocardio hipertrófico se caracteriza por un aumento marcado de la glucólisis anaerobia. Aparentemente, el desencadenante es la reducción de la reserva energética, con descenso del ATP y aumento de la concentración de AMP libre intracelular que activa una proteína quinasa específica que a su vez activa toda una vía metabólica que incluye el aumento de la expresión de los transportadores de glucosa GLUT-1 independientes de insulina, el aumento de hasta 3 veces la captación de glucosa y la activación de la enzima fosfofructoquinasa, que es el paso metabólico limitante en la glicólisis anaerobia¹⁶⁰. Paradójicamente el metabolismo de la glucosa es menos eficiente,

ya que el aumento de la glucólisis está asociado a una reducción o “desacople” de la fase final de oxidación de la glucosa¹⁶¹.

En nuestro trabajo las ratas hipertensas SHR-C tuvieron una captación de glucosa, tanto en valor absoluto como en valor normalizado con la referencia del músculo esquelético, claramente superior a las del grupo control normotenso WKY. Las ratas tratadas con dronedarona SHR-D tuvieron unos valores significativamente inferiores y similares a las de las ratas normotensas WKY. La captación cardíaca de ¹⁸F-Fluorodeoxiglucosa es una técnica que se ha utilizado en múltiples trabajos para evaluar el metabolismo del miocardio en modelos experimentales de hipertrofia ventricular, incluyendo modelos intervencionistas como la constricción de la aorta ascendente¹⁶² y no intervencionistas como las ratas Dahl sensibles a la sal¹⁶³. Nuestros resultados son concordantes con los trabajos publicados en la literatura, que han mostrado que en ratas SHR la captación de la glucosa duplica la captación en ratas controles WKY¹⁶⁴ y completamente superponibles a los obtenidos en nuestro trabajo previo con esmolol en el mismo modelo experimental. La normalización del metabolismo de la glucosa en el grupo de ratas tratadas con dronedarona SHR-D es concordante con la reducción de la masa ventricular apreciada en el ecocardiograma.

5.5. Efecto de la dronedarona en la estructura del miocardio

El estudio histológico es la principal técnica de referencia para valorar las alteraciones producidas en el miocardio de las ratas SHR y los cambios inducidos por el tratamiento¹⁶⁵.

En nuestro trabajo las ratas hipertensas SHR-C presentaron hipertrofia de los miocitos y aumento de la fibrosis intersticial, de acuerdo de nuevo a lo esperado para el modelo de cardiopatía HTA. Sin embargo, en ratas tratadas durante 14 días con dronedarona SHR-D la estructura del miocardio fue normal. Estos datos son congruentes con la evolución descrita de la “normalización” de la estructura del miocardio con fármacos antihipertensivos en ratas SHR. En un trabajo realizado con amlodipino se comprobó que la tensión arterial se estabilizaba a las 48 horas del tratamiento, se podía encontrar una reducción de las cifras de BNP a partir del día 4, la masa ventricular se reducía a partir del

día 7 con apoptosis de los fibroblastos “excesivos” y la reducción de la hipertrofia de los miocitos era evidente a partir de los 14 días de evolución¹⁶⁶.

La “normalización” de la estructura del miocardio en ratas tratadas con dronedarona supone una confirmación histológica para los datos obtenidos sobre normalización de la masa, estructura y metabolismo ventricular. Los resultados de nuestro estudio sugieren que la dronedarona es capaz de revertir las alteraciones causadas por la cardiopatía HTA en nuestro modelo experimental. Existen muchos trabajos, tanto clínicos como experimentales, que han mostrado que el tratamiento antihipertensivo puede revertir la HVI. Sin embargo, es la primera vez en la que se describe este efecto para un fármaco diseñado de forma primaria como antiarrítmico. La dronedarona es un fármaco complejo, con múltiples efectos a nivel electrofisiológico y para la que se han descrito también múltiples efectos “pleiotrópicos” que no están directamente relacionados con su mecanismo de acción primario. Nuestra investigación sugiere que la dronedarona puede tener un efecto pleiotrópico adicional, la capacidad de influir en el proceso de remodelado causado por la HTA.

5.6. Implicaciones clínicas

El tratamiento de la FA con fármacos antiarrítmicos es un problema difícil para cualquier clínico, ya que su capacidad para mantener el ritmo sinusal es limitada y su uso se asocia con frecuencia a efectos secundarios que pueden ser graves.

La complicación más temida de los fármacos antiarrítmicos utilizados en la FA es que, paradójicamente, todos ellos tienen potencial proarrítmico a nivel ventricular. La manipulación del potencial de acción, y en especial la prolongación de la repolarización, que se manifiesta en el ECG de superficie como prolongación del intervalo QT y clínicamente como síndrome de QT largo adquirido, produce las condiciones para la aparición de una forma característica de arritmia ventricular conocida como *Torsade de Pointes* (TdP) que habitualmente es muy mal tolerada y es causa de muerte súbita.

Existen múltiples mecanismos implicados en el riesgo de proarritmia¹⁶⁷. Uno de los más importantes es la presencia de dispersión de la repolarización, es decir, de diferencias en la duración del potencial de acción en diferentes zonas del miocardio, que hacen que pueda haber diferencias locales de voltaje entre distintos grupos celulares que hace vulnerable al miocardio a la aparición de nuevas corrientes de activación¹⁶⁸. En condiciones fisiológicas no existe dispersión de la repolarización, pero puede aparecer en múltiples situaciones que incluyen el tratamiento crónico con antiarrítmicos¹⁶⁹. Otro mecanismo implicado es la modificación de la forma de la curva de voltaje del potencial de acción ventricular que pasa de una forma “rectangular” con repolarización rápida a una forma “triangular” con repolarización prolongada y con una reducción muy lenta y progresiva del voltaje transmembrana¹⁷⁰. Esta morfología del potencial de acción puede hacer que los canales de calcio se reactiven¹⁷¹ y permitan la entrada de calcio en cantidad suficiente para provocar una nueva despolarización celular espontánea conocida como postpotencial precoz que puede disparar la aparición de la TdP.

La presencia de cardiopatía de base, y en especial la presencia de ICC es otro factor muy importante asociado al riesgo de arritmias¹⁷². La HVI, que hace a los cardiomiocitos más vulnerables a los postpotenciales precoces¹⁷³, y la bradicardia son factores asociados a alto riesgo de desarrollar TdP en relación a QT largo¹⁷⁴. La presencia de cardiopatía de base puede inducir múltiples alteraciones electrofisiológicas que incluyen regulación a la baja de los canales de potasio, aumento del tono simpático, anomalías en el manejo intracelular del calcio y aparición de postpotenciales precoces¹⁷⁵. Además, estos pacientes tienen con frecuencia factores de riesgo adicionales como la edad, tratamiento con otros fármacos que prolongan el QT o alteraciones electrolíticas. En este sustrato complejo, el efecto de un fármaco antiarrítmico puede ser completamente impredecible.

Los fármacos antiarrítmicos son el grupo farmacológico con el mayor riesgo de producir efectos adversos proarrítmicos. El perfil de seguridad proarrítmico es el principal motivo por el que se considera que sólo determinados grupos de fármacos antiarrítmicos sean aplicables en el tratamiento de la FA. Los posibles efectos proarrítmicos han hecho que los antiarrítmicos de clase Ia como la quinidina directamente hayan desaparecido del tratamiento de la FA¹⁷⁶, y que los antiarrítmicos del grupo Ic, como la flecainida o la

propafenona, que son ampliamente utilizados, estén contraindicados en presencia de cardiopatía estructural de base¹⁷⁷. Entre los antiarrítmicos utilizados en clínica, los fármacos de clase III (el grupo que actúa prolongando el potencial de acción inhibiendo las corrientes repolarizadoras de potasio) y en especial el sotalol, son en teoría los fármacos más peligrosos, ya que son los que se asocian con más frecuencia a proarritmia¹⁷⁸. La amiodarona se considera relativamente segura, con un efecto neutro¹⁷⁹. Sólo los betabloqueantes (que entran en la clasificación de fármacos antiarrítmicos como clase II) han mostrado ser capaces de reducir la mortalidad sin aumentar el riesgo de arritmia¹⁸⁰.

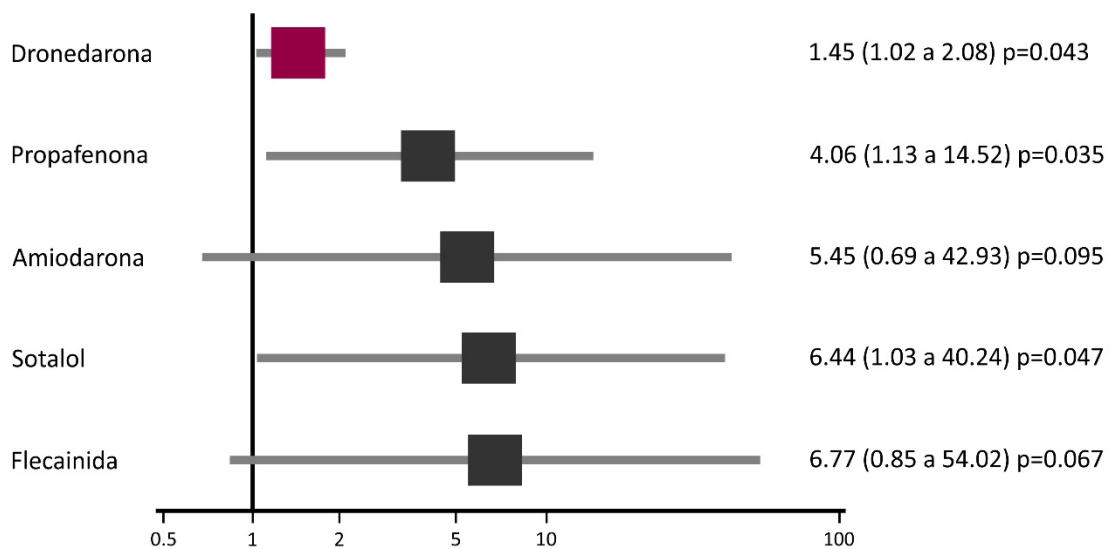


Figura 16 Efectos proarrítmicos de los antiarrítmicos utilizados en el tratamiento de la FA. Adaptado de *Freemantle et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone*⁸⁸.

Una de las características más interesantes de la dronedarona es que es uno de los antiarrítmicos con un mejor perfil de seguridad desde el punto de vista proarrítmico. Existen trabajos en modelos animales que han mostrado que la administración de dronedarona no produce dispersión en la repolarización, no altera la forma “cuadrada” con repolarización rápida del potencial de acción y reduce los postpotenciales precoces¹⁸¹. Estos efectos se han puesto en relación con el efecto electrofisiológico complejo de la dronedarona, que además de inhibir los canales de potasio reduce la actividad de los canales de sodio y calcio. También existen datos clínicos que muestran un riesgo

proarrítmico bajo con dronedarona, resumidos en un metanálisis que incluyó 39 trabajos realizados sobre fármacos antiarrítmicos en el manejo de la FA, que mostró que la dronedarona fue el fármaco con la menor tasa de efectos proarrítmicos (OR 1.45, 95% IC 1.02-2.08)⁸⁸. Se debe tener en cuenta que el riesgo de proarritmia con dronedarona también existe, con 37 casos de *Torsade de pointes* reportados a la FDA en los 2 primeros años tras su comercialización¹⁸².

La baja incidencia de efectos proarrítmicos reportados con dronedarona hace que las Guías de Práctica Clínica consideren al fármaco relativamente seguro en pacientes con cardiopatía estructural (siempre que no haya ICC o disfunción ventricular), incluyendo la hipertrofia ventricular izquierda causada por HTA⁸.

La investigación realizada con dronedarona ha puesto el foco en sus efectos antiarrítmicos y en su eficacia para influenciar la aparición de la FA, es decir, sobre el evento clínico que está al final de todo el proceso fisiopatológico. En nuestro trabajo hemos adoptado un enfoque alternativo, valorar la capacidad de la dronedarona para influenciar la evolución de la cardiopatía hipertensiva, que es la causa más frecuente en clínica de FA.

Nuestro trabajo sugiere que la dronedarona podría interferir con el proceso de remodelado patológico causado por la HTA y reducir la hipertrofia y la fibrosis del miocardio ventricular. La fibrosis es la vía final común del daño miocárdico¹⁸³. Sin embargo, en sus fases iniciales es un proceso intersticial reactivo difuso que es potencialmente reversible con el tratamiento de la patología de base, ya que aún no se ha producido pérdida de miocitos¹⁸⁴. La reducción de la hipertrofia celular y la fibrosis intersticial producida por la dronedarona en el miocardio ventricular podría reducir las alteraciones electrofisiológicas, hacer más homogénea la conducción y reducir la dispersión de la repolarización que es el sustrato para la aparición de arritmias ventriculares. Los datos de nuestro trabajo nos permiten plantear la hipótesis de que la baja incidencia de efectos proarrítmicos descrita para dronedarona podría estar asociada a su capacidad de reducir el remodelado patológico ventricular causado por la HTA. Si esta hipótesis se confirma, aportaría una base fisiopatológica a las observaciones realizadas en clínica y daría un apoyo

soporte adicional a la utilización de dronedarona como tratamiento antiarrítmico en pacientes con FA y cardiopatía HTA de base.

5.7. Limitaciones del estudio

Tras el análisis de nuestro trabajo experimental, encontramos las siguientes limitaciones, que pueden afectar a la interpretación de los resultados:

- En primer lugar, la dosis de dronedarona empleada en las ratas ha sido calculada a partir de la utilizada en la práctica clínica en humanos. Sin embargo, podrían existir diferencias en el comportamiento farmacológico de la dronedarona entre roedores y humanos que podrían hacer que los resultados obtenidos en la rata SHR no sean completamente extrapolables al hombre.
- En nuestro trabajo demostramos la regresión de la HVI tras 14 días de tratamiento con dronedarona. Sin embargo, no tenemos datos sobre si este efecto se mantiene más allá del periodo de tratamiento, si la hipertrofia reaparece al suspender el fármaco ni cuál es la duración óptima del tratamiento con dronedarona.
- No sabemos con precisión a qué momento evolutivo de la cardiopatía HTA en humanos se corresponde el de las ratas SHR empleadas en el estudio. No sabemos si la regresión de la cardiopatía HTA es un efecto que también aparece en casos con HTA de larga evolución y con daño extenso establecido en el miocardio, que son los que en humanos se asocian con más frecuencia con el desarrollo de FA.
- Se debe tener en cuenta que es posible que el modelo animal no se corresponda exactamente con la fisiopatología de la HTA esencial en humanos, por lo que podría haber factores desconocidos que hagan que el efecto beneficioso de la dronedarona sobre el remodelado causado por la cardiopatía HTA en ratas SHR sea diferente en humanos.
- Por tanto, serán necesarios nuevos datos obtenidos en la investigación clínica para determinar si este posible efecto pleiotrópico de la dronedarona ofrece ventajas en el tratamiento de la FA.

5.8. Dónde estamos y a dónde vamos

En este trabajo hemos demostrado que la dronedarona es capaz de producir la regresión del remodelado del ventrículo izquierdo en un modelo experimental de HTA valorado a través de 1) la masa ventrículo izquierdo y función cardiaca estudiada con el ecocardiograma, 2) el metabolismo miocárdico de la glucosa estudiada con PET y 3) la estructura del ventrículo izquierdo mediante técnicas de histología y microscopía óptica.

A partir de los resultados del estudio que describimos en esta tesis doctoral, nuestro grupo de investigación está trabajando en nuevos proyectos encaminados a determinar el mecanismo por el que la dronedarona produce la regresión de la HVI. Para ello, se están estudiando biomarcadores relacionados con el metabolismo de la L-Arginina-NO (ADMA, DDAH1, DDAH2) en colaboración con el equipo del Dr. Rainer H Böger, del Instituto de Farmacología Hamburg-Eppendorf (Alemania), que es el grupo de referencia en el estudio de estos marcadores de riesgo cardiovascular desde hace más de 20 años.

También pretendemos estudiar la permanencia en el tiempo de los efectos observados en el ventrículo izquierdo tras la finalización del tratamiento con dronedarona, siguiendo el ejemplo de varios trabajos que ya existen en la literatura sobre con IECAs y betabloqueantes que han demostrado que la regresión del remodelado cardiovascular se mantiene tras la suspensión del fármaco^{185,186,187}.

Finalmente, otra de las líneas en las que estamos trabajando en estos momentos es en una serie de nuevos experimentos con el objetivo de estudiar el efecto de la dronedarona sobre el remodelado vascular a nivel de las arterias intramiocárdicas, en las arterias coronarias epicárdicas y en la aorta.

6. CONCLUSIONES

Nuestro trabajo ha estudiado el efecto de un tratamiento de 14 días con dronedarona en las alteraciones causadas por la cardiopatía HTA en el modelo experimental formado por la rata hipertensa SHR y su control normotenso WKY y ha permitido comprobar que:

- El tratamiento con dronedarona revierte el aumento causado por la HTA de la masa del ventrículo izquierdo evaluada con el ecocardiograma en Modo M.
- No se han apreciado cambios significativos ni en la función sistólica, valorada con el ecocardiograma en modo M, ni en la función diastólica del ventrículo izquierdo evaluada con el patrón de flujo mitral obtenido con el ecocardiograma Doppler.
- El tratamiento con dronedarona revierte las alteraciones causadas por la HTA en el metabolismo del ventrículo izquierdo valoradas con el estudio PET/TC del metabolismo de la glucosa.
- El tratamiento con dronedarona revierte las alteraciones causadas por la HTA en la estructura del miocardio del ventrículo izquierdo, con reducción del tamaño de los miocardiocitos y del contenido en colágeno intersticial, de tal modo que los valores obtenidos en las mediciones son superponibles a los obtenidos en las ratas normotensas control WKY.

7. BIBLIOGRAFÍA

-
- 1 Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, Permanyer-Miralda G, Chorro FJ, Anguita M, Roig E; OFRECE study collaborators. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67:259-69.
 - 2 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-1046.
 - 3 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
 - 4 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11-19.
 - 5 Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69:572-8.
 - 6 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840-844.
 - 7 Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2012 Feb; 30 (2):239-52.
 - 8 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7; 37(38):2893-2962.
 - 9 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113:359-364.
 - 10 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988.

-
- 11 Penado S, Cano M, Acha O, Hernández JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003; 114:206-210.
 - 12 Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119:448 e1-e19.
 - 13 von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig KH. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis-data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015; 17:354-1362.
 - 14 Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7:433-437.
 - 15 Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4:313-320.
 - 16 Atrial fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449-1457.
 - 17 Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, Pritchett EL. Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators. Asymptomatic or 'silent' atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003; 107:1141-1145.
 - 18 Morales C, Hita A, Gelpi RJ. Fisiología integrada de la hipertrofia cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67:377-388.
 - 19 Díez J, Laviades C, Varo N, Querejeta R, López B. Diagnóstico bioquímico de la fibrosis miocárdica hipertensiva. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53 (Supl 1):8-13.
 - 20 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Liu L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952.
 - 21 Saadeh A, Evans S, James M, Jones J. QTc dispersion and complex ventricular arrhythmias in untreated newly presenting hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13:665-669.

-
- 22 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(3):233-70.
- 23 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121-2158.
- 24 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352.
- 25 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-1566.
- 26 Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 97:959-963.
- 27 Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T, Nakao K. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial. *J Hypertens* 2009; 27:1705-1712.
- 28 Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto M, Arenare F, Quarti-Trevano F, Capra A, Giannattasio C, Dell'Oro R, Grassi G, Sega R, Mancia G. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in- and out-of office blood pressure values. *J Hypertens*. 2009 Dec;27(12):2458-64.
- 29 Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011; 91(1):265-325.
- 30 Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006; 8:943-949.

-
- 31 Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786-1793
- 32 Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, Bosch J, Sussex B, Probstfield J, Yusuf S; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615-1621.
- 33 Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350-2356.
- 34 Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16:895-899.
- 35 Barrios V, Calderón A. La protección cardíaca es la estrategia prioritaria de prevención cardiovascular en hipertensión arterial. *Hipertensión* 2004; 21:187-196.
- 36 Liu K, Colangelo LA, Daviglius ML, Goff DC, Pletcher M, Schreiner PJ, Sibley CT, Burke GL, Post WS, Michos ED, Lloyd-Jones DM. Can Antihypertensive Treatment Restore the Risk of Cardiovascular Disease to Ideal Levels? The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(9): e002275.
- 37 Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1998; 11:1394-1404.
- 38 Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54:1084-1091.
- 39 Miller AB, Reichek N, St John Sutton M, Iyengar M, Henderson LS, Tarka EA, Bakris GL. Importance of blood pressure control in left ventricular mass regression. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4:302-310.
- 40 Sen S, Tarazi RC, Khairallah PA, Bumpus FM. Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1974; 35:775-781.

-
- 41 Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108: 684-690.
 - 42 Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012;30: 802-810.
 - 43 Katholi R, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens*. 2011; 2011:495349.
 - 44 Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54:1084-1091.
 - 45 The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal Advance Access published August 2016* doi:10.1093/eurheartj/ehw210
 - 46 Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019 -1026.
 - 47 Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99:295-304
 - 48 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825-33.
 - 49 Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-1840.
 - 50 Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:719-728.
 - 51 Sullivan SD, Orme ME, Morais E, Mitchell SA. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013 May 10;165(2):229-36.

-
- 52 Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2005; 293:2634–2640.
- 53 Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse G, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines S; on behalf of the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational research programme: the atrial fibrillation ablation pilot study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14:1094-1103.
- 54 Savelieva I, Camm AJ. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007; 154:403-406.
- 55 Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55 (21): 2299-307.
- 56 Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106:331-336.
- 57 Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152: 217-222.
- 58 Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99:1544-1548.
- 59 Investigators GISSI-AF, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:1606-1617.
- 60 Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:457-462.
- 61 Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW, PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized controlled trials. *BMJ* 2011 ;342: d1250.

-
- 62 Roldán Rabadán I, Anguita Sánchez M, Marín F, Quesada MA, Camacho Siles J, Peinado R, Bertomeu V, Cequier Fillat Á, Badimón L, Muñiz J. Tratamiento antiarrítmico actual de la fibrilación auricular no valvular en España. Datos del Registro FANTASIA. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69:54-60.
- 63 Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedaron. *Circulation*. 2009;120(7):636-44.
- 64 Tadros R, Nattel S, Andrade JG. Dronedaron: Basic Pharmacology and Clinical Use. *Card Electrophysiol Clin*. 2016 Jun; 8(2):453-65.
- 65 Heijman J, Heusch G, Dobrev D. Pleiotropic effects of antiarrhythmic agents: dronedaron in the treatment of atrial fibrillation. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013 11; 7:127-40.
- 66 Schmidt C, Wiedmann F, Schweizer PA, Becker R, Katus HA, Thomas D. Novel electrophysiological properties of dronedaron: inhibition of human cardiac two-pore-domain potassium (K2P) channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2012; 385(10):1003-16.
- 67 Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. 2011;121(8):2955-68.
- 68 Dobrev D, Carlsson L, Nattel S. Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(4):275-91.
- 69 Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G protein-gated potassium current $I_{K_{ACh}}$ is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(24):3697-706.
- 70 Pandit SV, Berenfeld O, Anumonwo JM, et al. Ionic determinants of functional reentry in a 2-D model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. *Biophys J*. 2005;88(6):3806-21.
- 71 Heijman J, Voigt N, Dobrev D. New directions in antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2013;9(1):71-88.
- 72 Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^+-Ca^{2+} exchanger function underlies delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125(17):2059-70.
- 73 Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73.
- 74 Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003; 24:1481-7.

-
- 75 Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007; 357(10):987-99.
- 76 Ezekowitz MD, Ellenbogen KA, DiMarco JP, Kaszala K, Boddy A, Geba GP, Koren A. A placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter study to assess the effects of dronedarone 400 mg twice daily for 12 weeks on atrial fibrillation burden in subjects with permanent pacemakers. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015 Mar;42(2):69-76.
- 77 Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns HJ, Page RL, Seiz W, Torp-Petersen C. Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiEnts with Atrial fibrillation/atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19(1):69-73.
- 78 Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 360(7):668-78.
- 79 Torp-Pedersen C, Crijns HJ, Gaudin C, Page RL, Connolly SJ, Hohnloser SH; ATHENA Investigators. Impact of dronedarone on hospitalization burden in patients with atrial fibrillation: results from the ATHENA study. *Europace.* 2011; 13(8):1118-26.
- 80 Duray GZ, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, et al. Ef-fects of dronedarone on clinical outcomes in patients with lone atrial fibrillation: pooled post hoc analysis from the ATHENA/EURIDIS/ADONIS studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:770-6.
- 81 Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial). *Am J Cardiol* 2011; 107:1019-22.
- 82 Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Anal-ysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009; 120:1174-80.
- 83 Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2678-87.

-
- 84 Davy JM, Herold M, Hognlund C, 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.
- 85 Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:2268-76.
- 86 Hohnloser SH, Halperin JL, Camm AJ, et al. Interaction between digoxin and dronedarone in the PALLAS trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7: 1019-25.
- 87 Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et al. 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.
- 88 Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13:329-45.
- 89 Friberg L. Safety of dronedarone in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2376-84.
- 90 Allen LaPointe NM, Dai D, Thomas L, et al. Comparisons of hospitalization rates among younger atrial fibrillation patients receiving different antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8:292-300.
- 91 Joghtaei N, Weirich G, Huber W, et al. Acute liver failure associated with dronedarone. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:592-3.
- 92 Hernandez Voth AR, Catalan JS, Benavides Manas PD, et al. A 73-year-old man with interstitial lung disease due to dronedarone. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:201-2.
- 93 Burashnikov A, Sicouri S, Di Diego JM, et al. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1216-24.
- 94 Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, et al. The HARMONY trial: combined ranolazine and dronedarone in the management of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic and therapeutic synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8(5):1048-56.
- 95 Parvez B, Vaglio J, Rowan S, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):539-45.

-
- 96 Jamshidi Y, Nolte IM, Dalageorgou C, et al. Common variation in the NOS1AP gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):841-50.
- 97 Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol*. 2008;153(8):1589-601.
- 98 Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372 (9641):807-16.
- 99 Bauman JL. Torsade de pointes due to dronedarone: *deja vu*? *Pharmacotherapy*. 2012;32(8):764-6.
- 100 Heusch G, Baumgart D, Camici P, et al. α -adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation*. 2000;101(6): 689-94.
- 101 Skyschally A, Heusch G. Reduction of myocardial infarct size by dronedarone in pigs - a pleiotropic action? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25(3): 197-201.
- 102 Engelhorn T, Schwarz MA, Heusch G, Doerfler A, Schulz R. Reduction of cerebral infarct size by dronedarone. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25(6): 523-9.
- 103 Benaim G, Hernandez-Rodriguez V, Mujica-Gonzalez S, et al. In vitro anti-*Trypanosoma cruzi* activity of dronedarone, a novel amiodarone derivative with an improved safety profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):3720-5.
- 104 Gustavo Benaim, Paola Casanova, Vanessa Hernandez-Rodriguez, Sheira Mujica-Gonzalez, Nereida Parra-Gimenez, Lourdes Plaza-Rojas, Juan Luis Concepcion, Yi-Liang Liu, Eric Oldfield, Alberto Paniz-Mondolfi, Alirica I. Suarez. Dronedarone, an Amiodarone Analog with Improved Anti-*Leishmania mexicana* Efficacy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 April; 58(4): 2295–2303.
- 105 January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (21): e1-76.
- 106 Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously primary hypertensive rats. *Japan Circ J* 1963; 27:282-293.

-
- 107 Kurtz TW, Morris RC. Biological variation in WKY rats: implications for research with the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1987; 10:127-131.
- 108 St Lezin E, Simonet L, Pravenec M, Kurtz TW. Hypertensive strains and normotensive 'control' strain. How closely are they related? *Hypertension* 1992;19: 419-424.
- 109 Johnson ML, Ely DL, Turner ME. Genetic divergence between the Wistar-Kyoto rat and the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1992; 19:425-427.
- 110 Ganten U, Schrödes G, Witt M, Zimmermann F, Ganten D, Stock G. Sexual dimorphism of blood pressure in spontaneously hypertensive rats: effects of anti-androgen treatment. *J Hypertens* 1989; 7:721-726.
- 111 Doggrell SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1998; 39:89-105.
- 112 Smith TL, y Hutchins PM. Central hemodynamics in the developmental stage of spontaneous hypertension in the unanesthetized rat. *Hypertension* 1979; 1:508-517.
- 113 Folkow B. Early structural changes in hypertension: pathophysiology and clinical consequences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22 (Suppl 1): S1-S6.
- 114 Alex P. Carll, Monte S. Willis, Robert M. Lust, Daniel L. Costa, Aimen K. Farraj. Merits of Non-Invasive Rat Models of Left Ventricular Heart Failure. *Cardiovascular Toxicology*. June 2011, Volume 11, Issue 2, pp 91-112.
- 115 Cingolani OH, Yang XP, Cavasin MA, Carretero OA. Increased systolic performance with diastolic dysfunction in adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2003; 41:249-254.
- 116 Christe ME, Rodgers RL. Altered glucose and fatty acid oxidation in hearts of the spontaneously hypertensive rat. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26:1371-1375.
- 117 Purushothaman S, Renuca Nair R, Harikrishnan VS, Fernandez AC. Temporal relation of cardiac hypertrophy, oxidative stress, and fatty acid metabolism in spontaneously hypertensive rat. *Moll Cell Biochem* 2011; 351:59-64.
- 118 Bing OHL, Brooks WW, Robinson KG, et al. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27: 383-396.
- 119 Lindpaintner K, Kreutz R, Ganten D. Genetic variation in hypertensive and 'control' strains. What are we controlling for anyway? *Hypertension* 1992; 19:428-430.

-
- 120 Garcia EA, Newhouse S, Caulfield MJ. Genes and hypertension. *Curr Pharm Des* 2003; 9:1679-1689.
- 121 Dornas WC1, Silva ME. Animal models for study of arterial hypertension. *J Biosci.* 2011; 36(4):731-7.
- 122 Conde MV, Gonzalez MC, Quintana-Villamandos B, Abderrahim F, Briones AM, Condezo-Hoyos L, Regadera J, Susin C, Gomez de Diego JJ, Delgado-Baeza E, Diaz-Gil JJ, Arribas SM. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301(3):H1153-65. Liver growth factor treatment restores cell-extracellular matrix balance in resistance arteries and improves left ventricular hypertrophy in SHR.
- 123 Quintana-Villamandos B, Delgado-Martos MJ, Sánchez-Hernández JJ, Gómez de Diego JJ, Fernández-Criado Mdel C, Canillas F, Martos-Rodríguez A, Delgado-Baeza. Early regression of left ventricular hypertrophy after treatment with esmolol in an experimental rat model of primary hypertension. *Hypertens Res.* 2013; 36(5):408-13.
- 124 Arnalich-Montiel A, González MC, Delgado-Baeza E, Delgado-Martos MJ, Condezo-Hoyos L, Martos-Rodríguez A, Rodríguez-Rodríguez P, Quintana-Villamandos B. Short-term esmolol improves coronary artery remodeling in spontaneously hypertensive rats through increased nitric oxide bioavailability and superoxide dismutase activity. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 531087.
- 125 Quintana-Villamandos B, Delgado-Martos MJ, Fernandez-Riveira C, Fernández Criado MC, Martos-Rodríguez A, Canillas F, Delgado-Baeza E. Can 18F-FDG-PET show differences in myocardial metabolism between Wistar Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats? *Lab Anim.* 2013; 47(4):320-3.
- 126 Kurtz T, Griffin A, Bidani A, Davisson R, Hall J. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. *Hypertension* 2005; 25:299-310.
- 127 Slama M, Ahn J, Peltier M, Maizel J, Chemla D, Varagic J, et al. Validation of echocardiographic and Doppler indexes of left ventricular relaxation in adult hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1131-H1136.
- 128 Devereuz RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. *Hypertension* 1987;9 (Suppl 2):19-26.
- 129 Asai T, Kushiro T, Fujita H, Kanmatsuse K. Different effects on inhibition of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats by monotherapy and combination therapy of adrenergic receptor antagonists and/or the angiotensin II Type 1 receptor blocker under comparable blood pressure reduction. *Hypertens Res* 2005; 28:79-87.

-
- 130 Graham MM, Peterson LM, Hayward RM. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 647-655.
- 131 Der Sarkissian Marchand EL, Duguay D, Hamet P, de Blois D. Reversal of interstitial fibroblast hyperplasia via apoptosis in hypertensive rat heart with valsartan or enalapril. *Cardiovas Res* 2003; 57: 775-783.
- 132 Sevilla MA, Voces F, Carrón R, Guerrero EI, Ardanaz N, San Román L, Arévalo MA, Montero MJ. Amlodipine decreases fibrosis and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats: persistent effects after withdrawal. *Life Sci* 2004; 75: 881-891.
- 133 Mougenot N, Médiani O, Lechat P. Bisoprolol and hydrochlorothiazide effect on cardiovascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res* 2005; 51:359-365.
- 134 Kokubo M, Uemura A, Matsubara T, Murohara T. Noninvasive evaluation of the time course of change in cardiac function in spontaneously hypertensive rats by echocardiography. *Hypertens Res* 2005; 28:601-609.
- 135 Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Painsi A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43:731-738.
- 136 Ferreira-Filho C, Abreu LC, Valenti VE, Ferreira M, Meneghini A, Silveira JA, Riera AR, Colombari E, Murad N, Santos-Silva PR, Silva LJ, Vanderlei LC, Carvalho TD, Ferreira C. Anti-hypertensive drugs have different effects on ventricular hypertrophy regression. *Clinics* 2010; 65:723-728.
- 137 Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54:1084-1091.
- 138 Der Sarkissian S, Marchand EL, Duguay D, Hamet P, deBlois D. Reversal of interstitial fibroblast hyperplasia via apoptosis in hypertensive rat heart with valsartan or enalapril. *Cardiovasc Res.* 2003; 57(3):775-83.
- 139 Simko F, Pechanova O, Pelouch V, Krajcirovicova K, Mullerova M, Bednarova K, Adamcova M, Paulis L. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2009;27 (Suppl 6): S5-S10.
- 140 Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1991; 83:1771-1779.

-
- 141 Onodera T, Okazaki f, Miyazaki H, Minami S, Ito T, Seki S, Taniguchi M, Taniguchi I, Mochizuki S. Perindopril reverses myocyte remodelling in the hypertensive heart. *Hypertens Res* 2002; 25:85-90.
- 142 Duguay D, Pesant S, Deschepper CF, deBlois D. Fibroblast apoptosis precedes cardiomyocyte mass reduction during left ventricular remodelling in hypertensive rats treated with amlodipine. *J Hypertens* 2007; 25:1291-1299.
- 143 Mougnot N, Médiani O, Lechat P. Bisoprolol and hydrochlorotiazide effects on cardiovascular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res* 2005;51:359-365.
- 144 Asai T, Kushiro T, Fujita H, Kanmatsuse K. Different effects on inhibition of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats by monotherapy and combination therapy of adrenergic receptor antagonists and/or the angiotensin II Type 1 receptor blocker under comparable blood pressure reduction. *Hypertens Res* 2005; 28:79-87.
- 145 Barone FC, Willette R, Nelson AH, Ohlstein EH, Brooks DP, Coatney RW. Carvedilol prevents and reverses hypertrophy-induced cardiac dysfunction. *Pharmacol* 2007; 80:166-176.
- 146 Tea BS, Dam TV, Moreau P, Hamet P, deBlois D. Apoptosis during regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Temporal regulation and spatial heterogeneity. *Hypertension* 1999; 34:229-235.
- 147 Guiraudou P, Pucheu SC, Gayraud R, Gautier P, Roccon A, Herbert JM, Nisato D. Involvement of nitric oxide in amiodarone and dronedarone induced coronary vasodilation in guinea pig heart. *Eur J Pharmacol.* 2004; 496(1-3):119-27.
- 148 Cappola TP, Cope L, Cernetich A, Barouch LA, Minhas K, Irizarry RA, et al. Deficiency of different nitric oxide synthase isoforms activates divergent transcriptional programs in cardiac hypertrophy. *Physiol Genomics.* 2003 Jun 24;14(1):25-34.
- 149 Wollert KC, Drexler H. Regulation of cardiac remodeling by nitric oxide: focus on cardiac myocyte hypertrophy and apoptosis. *Heart Fail Rev.* 2002 Oct;7(4):317-25.
- 150 Cingolani OH, Yang XP, Cavasin MA, Carretero OA. Increased systolic performance with diastolic dysfunction in adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2003; 41: 249-254.
- 151 Sjaastad I, Sejersted OM, Llebekk A, Bjornerheim R. Echocardiographic criteria for detection of post infarction congestive heart failure in rats. *J Appl Physiol* 2000; 89:1445-1454.

-
- 152 Slama M, Ahn J, Peltier M, Maizel J, Chemla D, Varagic J, et al. Validation of echocardiographic and Doppler indexes of left ventricular relaxation in adult hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1131-H1136.
- 153 Masuyama T, Yamamoto K, Sakata Y, et al: Evolving changes in Doppler mitral flow velocity pattern in rats with hypertensive hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2333-2338.
- 154 Kokubo M, Uemura A, Matsubara T, Murohara T. Noninvasive evaluation of the time course of change in cardiac function in spontaneously hypertensive rats by echocardiography. *Hypertens Res* 2005; 28:601-609.
- 155 Norton GR, Tsotetsi J, Trifunovic B, Hartford C, Candy GP, Woodiwiss AJ. Myocardial stiffness is attributed to alterations in cross-linked collagen rather than total collagen or phenotypes in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1997; 96:1991-1998.
- 156 Jurkevicius R, Sakalyte G, Kavoliuniene A. Effects of beta blockers on left ventricular diastolic function: the importance of optimal heart rate reduction. *Acta Cardiol* 2007; 62:269-274.
- 157 Yang XP, Liu YH, Rhaleb NE, Kurihara N, Kim HE, Carretero OA. Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;277:H1967-H1974.
- 158 Reutter BW, Huesman RH, Brennan KM, Boutchko R, Hanrahan SM, Gullberg GT. Longitudinal evaluation of fatty acid metabolism in normal and spontaneously hypertensive rat hearts with dynamic microSPECT imaging. *Int J Mol Imaging* 2011; 2011:ID893129.
- 159 Kolwicz SC Jr, Tian R. Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2011; 90:194-201.
- 160 Nascimben L, Ingwall JS, Lorell BH, Pinz I, Schultz V, Tornheim K, Tian R. Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophied rat heart. *Hypertension*. 2004; 44(5):662-7.
- 161 Allard MF, Henning SL, Wambolt RB, Granleese SR, English DR, Lopaschuk GD. Glycogen metabolism in the aerobic hypertrophied rat heart. *Circulation* 1997;96: 676–682.
- 162 Kagaya Y, Kanno Y, Takeyama D, Ishide N, Maruyama Y, Takahashi T, Ido T, Takishima T. Effects of long-term pressure overload on regional myocardial glucose and free fatty acid uptake in rats. *Circulation* 1990; 81:1353-1361.
- 163 Veress AI, Weiss JA, Huesman RH, Reutter BW, Taylor SE, Sitek A, Feng B, Yang Y, Gullberg GT. Measuring regional changes in the diastolic deformation of the left ventricle of SHR rats using microPET technology and hyperelastic warping. *Ann Biomed Eng* 2008; 36:1104-1117.

-
- 164 Gullberg G, Huesman R, Qi J, Reutter B, Sitek A, Yang Y. Evaluation of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats using metabolic rate of glucose estimated from dynamic microPET image data. Soc. Mol. Imaging, Sept. 9–12, 2004, St. Louis, MO, Mol. Imaging 2004;3:225.
- 165 Anversa P, Zhang X, Li P, Capasso JM. Chronic coronary artery constriction leads to moderate myocyte loss and left ventricular dysfunction and failure in rats. J Clin Invest 1992; 89:618-629.
- 166 Duguay D, Pesant S, Deschepper CF, deBlois D. Fibroblast apoptosis precedes cardiomyocyte mass reduction during left ventricular remodeling in hypertensive rats treated with amlodipine. J Hypertens. 2007; 25(6):1291-9.
- 167 Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. Nat Rev Cardiol. 2016;13(1):36-47.
- 168 Antzelevitch, C. Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes. Heart Rhythm 2005; 2 (Suppl) S9–S15.
- 169 Sicouri, S. & Antzelevitch, C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. Circ. Res 1991; 68:1729-1741.
- 170 Milberg, P. et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002; 303: 218-225.
- 171 Volders, P. G. et al. Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes: time to revise current concepts. Cardiovasc Res. 2000; 46: 376-392.
- 172 Eckardt, L. et al. Arrhythmias in heart failure: current concepts of mechanisms and therapy. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2000; 11: 106-117.
- 173 Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. Am J Cardiol 2003;91(6A):15D-26D.
- 174 Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. Heart 2003; 89 (11): 1363-72.
- 175 Tsuji, Y. et al. Pacing-induced heart failure causes a reduction of delayed rectifier potassium currents along with decreases in calcium and transient outward currents in rabbit ventricle. Cardiovasc. Res 2000; 48: 300-309.

-
- 176 Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16.
- 177 Echt, D. S. et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 781-788.
- 178 Elming, H. et al. A benefit-risk assessment of class III antiarrhythmic agents. *Expert Opin. Drug Saf* 2004; 3:559-577.
- 179 van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, de Groot SH, Leunissen JD, van Der Hulst FF, Molenschot MM, Wellens HJ, Vos MA. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation*. 2001;104(22):2722-7.
- 180 Chatterjee. S. et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346: f55.
- 181 Milberg, P. et al. Electrophysiologic profile of dronedarone on the ventricular level: beneficial effect on postrepolarization refractoriness in the presence of rapid phase 3 repolarization. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2012; 59:92-100.
- 182 Kao DP, Hiatt WR, Krantz MJ. Proarrhythmic potential of dronedarone: emerging evidence from spontaneous adverse event reporting. *Pharmacotherapy* 2012; 32:767-71.
- 183 Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83:1849-65.
- 184 Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105:2512-7.
- 185 Guerrero EI, Ardanaz N, Sevilla MA, Arévalo MA, Montero MJ. Cardiovascular effects of nebivolol in spontaneously hypertensive rats persist after treatment withdrawal. *J Hypertens.* 2006 Jan;24(1):151-8.
- 186 Hale TM, Robertson SJ, Burns KD, deBlois D. Short-term ACE inhibition confers long-term protection against target organ damage. *Hypertens Res.* 2012 Jun;35(6):604-10.
- 187 Hale TM, Bushfield TL, Woolard J, Pang JJ, Rees-Milton KJ, Adams MA. Changes critical to persistent lowering of arterial pressure in spontaneously hypertensive rat occur early in antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 2011 Jan; 29(1):113-22.



8. FIGURAS, IMÁGENES Y TABLAS



Índice de figuras

Número	Descripción	Página
Figura 01	Tipos clínicos de fibrilación auricular.	27
Figura 02	Representación esquemática de la historia natural de la fibrilación auricular.	28
Figura 03	Patrones de geometría del ventrículo izquierdo en función de la masa y del grosor parietal relativo.	32
Figura 04	Fisiopatología de la relación entre HTA y FA.	34
Figura 05	Bases del tratamiento de la FA.	39
Figura 06	Factores de riesgo incluidos en el score de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc.	39
Figura 07	Indicaciones de tratamiento anticoagulante crónico en la FA.	40
Figura 08	Indicaciones para el uso de fármacos antiarrítmicos	44
Figura 09	Estructura química de la dronedarona.	49
Figura 10	Potencial de acción del miocito auricular con las corrientes iónicas que participan en cada fase.	53
Figura 11	Resultados obtenidos en la evaluación de las dimensiones y la geometría del ventrículo izquierdo.	102
Figura 12	Ejemplos representativos de las imágenes obtenidas en los estudios de metabolismo de la glucosa con PET/TC.	106
Figura 13	Representación gráfica de los valores obtenidos en el estudio del metabolismo de la glucosa	107
Figura 14	Resultados obtenidos en el estudio histológico del ventrículo izquierdo.	109
Figura 15	Efectos proarrítmicos de los antiarrítmicos utilizados en el tratamiento de la FA.	121

Índice de imágenes

Número	Descripción	Página
Imagen 01	Ejemplar de rata SHR.	86
Imagen 02	Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Gregorio Marañón.	87
Imagen 03	Equipo de ecocardiografía.	89
Imagen 04	Equipo de PET/TC dedicado al estudio de pequeños animales.	90

Índice de tablas

Número	Descripción	Página
Tabla 01	Resumen de los principales ensayos clínicos realizados con Dronedarona.	57
Tabla 02	Distribución del número de animales por grupos experimentales.	87
Tabla 03	Parámetros fisiológicos en cada grupo de estudio tras el periodo de tratamiento.	101
Tabla 04	Medidas de dimensiones y espesor del ventrículo izquierdo obtenidos con ecocardiograma en modo M.	103
Tabla 05	Medidas de masa y geometría del ventrículo izquierdo obtenidos con ecocardiograma en modo M.	104
Tabla 06	Medidas de función sistólica del ventrículo izquierdo obtenidos con ecocardiograma en modo M.	106
Tabla 07	Parámetros de función diastólica obtenidos del patrón de flujo mitral con Doppler pulsado.	105
Tabla 08	Estudio del metabolismo de la glucosa por medio de la captación de ¹⁸ F-FDG valorada con PET.	107
Tabla 09	Resultados obtenidos en el estudio histológico de la estructura del miocardio	108

