

## Estudio comparativo de los efectos de la dronedarona y la amiodarona sobre el automatismo del nódulo sinusal del conejo

DANIELA CELESTINO, EMILIANO MEDEI, SANDRA MORO, MARCELO V. ELIZARI, SERGE SICOURI

### RESUMEN

La amiodarona es un agente antiarrítmico de gran eficacia en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares, posiblemente debido a la combinación de acciones de clases I, II, III y IV, además de su controversial efecto sobre la glándula tiroidea. La dronedarona es un nuevo derivado de la amiodarona libre de yodo.

#### *Objetivo*

Comparar los efectos electrofisiológicos *in vitro* de la amiodarona y la dronedarona sobre células marcapasos del nódulo sinusal.

#### *Métodos*

Se utilizó la técnica de registro con microelectrodos intracelulares para comparar los efectos de la amiodarona y la dronedarona sobre la longitud del ciclo espontáneo, la amplitud del potencial de acción y la pendiente de despolarización diastólica espontánea en preparados de nódulo sinusal del corazón de conejo.

#### *Resultados*

La amiodarona (30  $\mu\text{M}$ , 180 min) y la dronedarona (10  $\mu\text{M}$ , 120 min) prolongaron la longitud del ciclo espontáneo en  $18,3 \pm 3,5\%$  (n = 9) y  $25,4 \pm 4,8\%$  (n = 12), respectivamente (media  $\pm$  SEM), disminuyeron la amplitud del potencial de acción en  $11,2 \pm 4,3\%$  (n = 5) y  $25,5 \pm 5,2\%$  (n = 12), respectivamente, y redujeron la pendiente de despolarización diastólica espontánea en  $24,6 \pm 5,6\%$  (n = 5) y  $33,6 \pm 7,1\%$  (n = 8), respectivamente. El agregado de isoproterenol ( $10^{-2}$   $\mu\text{M}$ ) revirtió los efectos de la dronedarona e indujo una disminución rápida de la longitud del ciclo espontáneo. Las curvas dosis-respuesta en presencia y en ausencia de dronedarona mostraron que la dronedarona (10  $\mu\text{M}$ ) no modifica la intensidad de la respuesta automática ante la exposición a isoproterenol ( $5 \times 10^{-3}$  - 5  $\mu\text{M}$ ).

#### *Conclusión*

La dronedarona, como la amiodarona, produce un efecto depresor de la frecuencia cardíaca y del automatismo sinusal, debido probablemente a un mecanismo de bloqueo cálcico, lo cual sugiere su posible uso en el tratamiento de las arritmias supraventriculares. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 339-350.

*Palabras clave* Amiodarona - Dronedarona - Nódulo sinusal - Fármacos antiarrítmicos - Arritmias supraventriculares

Trabajo presentado al Premio Cossio

Este trabajo fue financiado por Sanofi Recherche y por la Fundación de Investigaciones Cardiológicas Einthoven

Laboratorio de Electrofisiología Celular, División Cardiología, Hospital de Agudos Ramos Mejía. Urquiza 609, (1221) Buenos Aires, Argentina, y Sanofi Recherche, Montpellier, Francia

Trabajo recibido para su publicación: 6/98 Aceptado: 1/99

Dirección para separatas: Dr. Serge Sicouri - Laboratorio de Electrofisiología Celular, División Cardiología - Hospital de Agudos Ramos Mejía. Urquiza 609 - (1221) Buenos Aires, Argentina. - Tel.: (54)-11-4931-4046 - Fax: (54)-11-4956-2102 - E-mail: sicouri@sanofi.com.ar

## INTRODUCCION

La amiodarona es un antiarrítmico potente, eficaz en el tratamiento de un amplio espectro de arritmias supraventriculares y ventriculares. (1-6) La complejidad y la multiplicidad de sus efectos electrofisiológicos podrían explicar no sólo la considerable eficacia antiarrítmica de la amiodarona sino, además, su escasa potencialidad proarrítmica. (7) Si bien inicialmente se incluyó entre las drogas antiarrítmicas de clase III por prolongar el potencial de acción y el período refractario efectivo, (8) es conocida su actividad bloqueante de los canales de sodio (efecto de clase I) (9, 10) y de calcio (efecto de clase IV), (11) así como su actividad antagonista no competitiva de los receptores betaadrenérgicos (efecto de clase II). (12)

Los efectos colaterales no deseados que presenta la amiodarona restringieron ocasionalmente su uso clínico. Las acciones adversas de la amiodarona, que incluyen la interacción con la función tiroidea, (13) están relacionadas con la naturaleza altamente lipofílica y con la presencia de residuos yodados en la molécula.

La dronedarona es un nuevo derivado de la amiodarona de desarrollo reciente que no posee los sustituyentes yodados presentes en la amiodarona. En estudios preliminares *in vivo* e *in vitro*, este compuesto mostró un perfil farmacológico y electrofisiológico similar al de la amiodarona y cierto potencial antiarrítmico. (14-16)

Nuestro estudio compara los efectos electrofisiológicos *in vitro* de la amiodarona y la dronedarona sobre el automatismo del nódulo sinusal del corazón de conejo.

## MATERIAL Y METODOS

### Preparados

Los experimentos se realizaron con preparados de nódulo sinusal, obtenidos de corazones de conejos neocelandeses machos (1,8 a 3,0 kg). Los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical. Los corazones fueron removidos por toracotomía y sumergidos en solución de Tyrode. Se expuso el lado endocárdico de la aurícula derecha y se obtuvieron preparados de aproximadamente 1-2 mm de lado de la región delimitada por la crista terminalis y las venas cavas superior e inferior.

### Soluciones y drogas

Los preparados fueron sumergidos en solución de Tyrode normal equilibrada con 95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub>, a pH 7,4 ± 0,1. La composición de la solución es (en mM): NaCl, 137; KCl, 4; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,9; NaHCO<sub>3</sub>, 20; CaCl<sub>2</sub>, 1,8; MgSO<sub>4</sub>, 0,5; dextrosa, 5,5. La temperatura inicial de perfusión se estableció en 25°C y se incrementó gradualmente hasta llegar a 37°C. La tem-

peratura se mantuvo en 37 ± 0,5°C durante el resto del experimento. La solución de Tyrode se perfundió mediante una bomba peristáltica a un flujo de 300 ml/h (LifeCare Pump, modelo 4, Abbott/Shaw).

La dronedarona (10 µM) y la amiodarona (30 µM) se agregaron a la solución de Tyrode en la cámara de experimentación con el empleo de una microbomba peristáltica (LifeCare Micropump, Abbott/Shaw). Ambas drogas fueron disueltas en etanol absoluto (dronedarona: 1.364 mg/ml EtOH; amiodarona: 4.091 mg/ml EtOH). El etanol agregado al medio de perfusión no modificó la actividad eléctrica de los preparados. El isoproterenol (5 × 10<sup>-3</sup> a 5 µM) fue disuelto en la solución de Tyrode.

La amiodarona y la dronedarona fueron provistas por Sanofi Recherche (Montpellier, Francia).

### Técnica de registro

Se obtuvieron registros del potencial de acción intracelular mediante microelectrodos (3 M KCl, 10-40 MΩ resistencia DC) conectados a un amplificador de alta impedancia (WPI, modelo KS-700, New Haven, CT). Las señales fueron monitoreadas en un osciloscopio (Tektronix, modelo 5111 A), digitalizadas (interfase Digidata 1200, Axon Instruments, Inc.), analizadas (Axotape, Clampfit 6 software, Axon Instruments, Inc.) y almacenadas (PC Pentium 166X).

### Protocolo de trabajo

Con el fin de determinar la estabilidad de los preparados, su actividad eléctrica se registró en forma continua hasta lograr una frecuencia de disparo estable durante 60 minutos. La amiodarona (30 µM, 180 min) o la dronedarona (10 µM, 120 min) se agregaron luego al medio de perfusión como se describió previamente. En una serie de experimentos se agregó isoproterenol (5 × 10<sup>-3</sup> a 5 µM) en ausencia o en presencia continua de dronedarona o de amiodarona.

Los parámetros estudiados fueron la longitud del ciclo espontáneo (LCE), la amplitud del potencial de

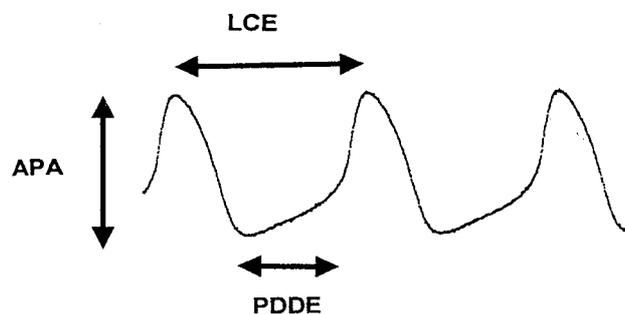


Fig. 1. Representación de los parámetros estudiados. LCE: Longitud del ciclo espontáneo. APA: Amplitud del potencial de acción. PDDE: Pendiente de despolarización diastólica espontánea.

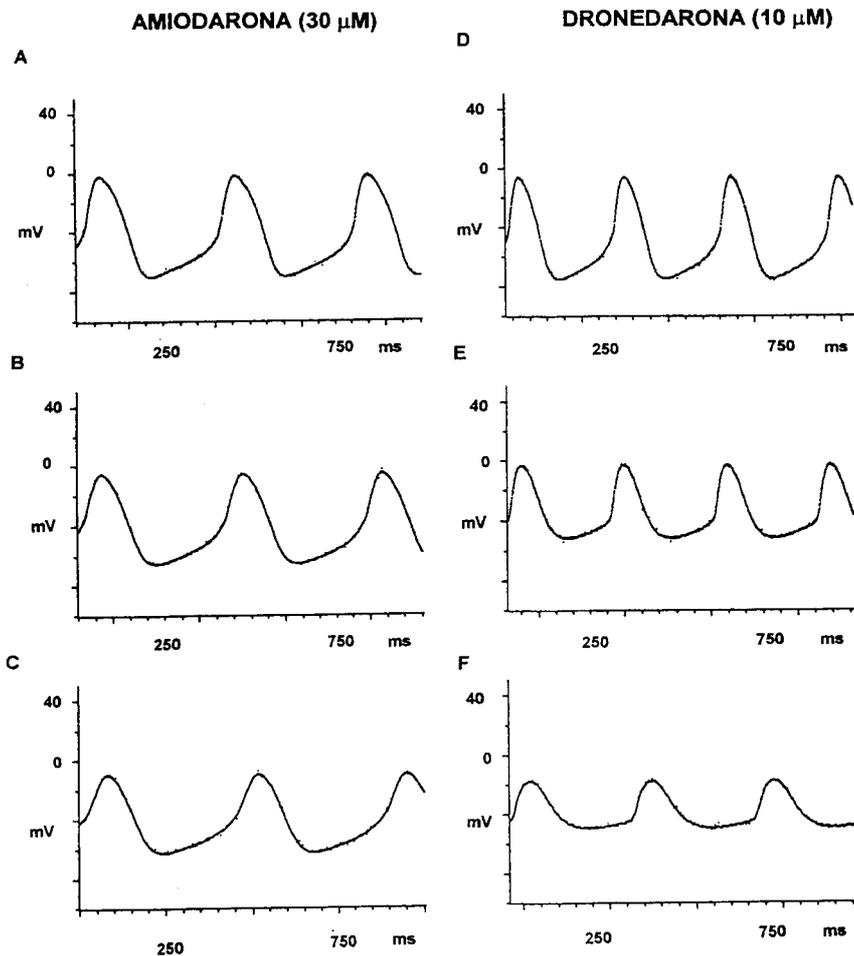


Fig. 2. Efectos de la amiodarona y la dronedarona sobre el potencial de acción del nódulo sinusal de conejo. Se muestra la actividad transmembrana de dos células del nódulo sinusal registrada en situación control (A y D) y después de la exposición a 30  $\mu$ M de amiodarona (120 y 180 min, B y C) o a 10  $\mu$ M de dronedarona (60 y 120 min, E y F). Ambas drogas deprimen marcadamente el automatismo de las células nodales.

acción (APA) y la pendiente de despolarización diastólica espontánea (es decir, la pendiente de la fase 4, PDDE). Estos parámetros se ilustran en la Figura 1.

Para la medición de la LCE se tomó el promedio de 16 segundos de registro. Para las mediciones de la APA y la PDDE se promediaron las mediciones de 4 potenciales de acción. Cada valor se expresa como la media  $\pm$  el desvío estándar (DS).

#### Análisis de los datos

Las señales adquiridas se analizaron mediante el programa Axotape. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó un ANOVA de medidas repetidas de Friedman y la prueba de comparaciones múltiples de Dunnet. Los resultados se expresan como media  $\pm$  error estándar (ESM) o desvío estándar (DS), según lo especificado.

#### RESULTADOS

El nódulo sinusal del corazón de conejo se utilizó ampliamente como modelo experimental en el estudio del automatismo cardíaco, ya que se caracteriza por la estabilidad de sus parámetros electrofisiológicos. En los preparados disecados se observaron cé-

lulas con potenciales de acción típicamente nodales y otras células perinodales con características electrofisiológicas ligeramente diferentes. En las primeras, la amplitud fue de alrededor de 60 mV y la transición entre la fase 4 y la fase 0 fue suave, mientras que en las últimas la amplitud alcanzó los 100 mV y la transición entre la fase 4 y la fase 0 fue más abrupta. Estos parámetros se mantuvieron estables en situación control durante más de 4 horas. En la Figura 2 se muestra el efecto de la amiodarona (30  $\mu$ M, A-C) y de la dronedarona (10  $\mu$ M, D-F) sobre dos células nodales típicas. Ambas drogas inducen un aumento de la longitud del ciclo espontáneo (LCE) y una disminución de la amplitud del potencial de acción (APA) y de la pendiente de la fase 4 (PDDE). En estos ejemplos, la LCE aumentó de 386 a 437 mseg con la amiodarona y de 307 a 354 mseg con la dronedarona. La APA disminuyó de 69 a 54 mV con la amiodarona y de 71 a 33 mV con la dronedarona. La PDDE disminuyó de 144 a 81 mV/seg con la amiodarona y de 191 a 44 mV/seg con la dronedarona. El efecto depresor sobre la LCE, la APA y la PDDE indica que la dronedarona, como la amiodarona, deprime marcadamente el automatismo del nódulo sinusal.

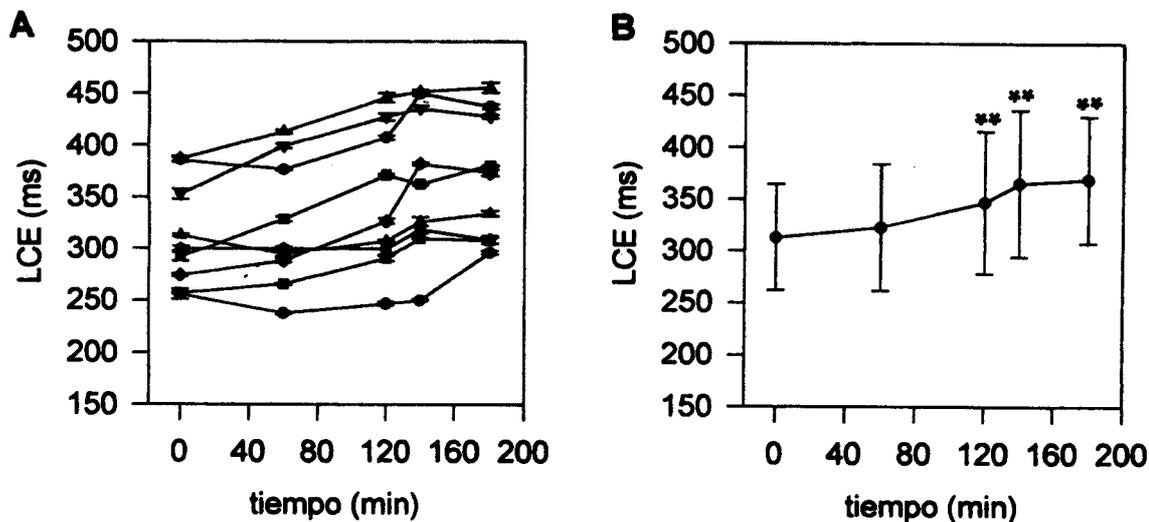
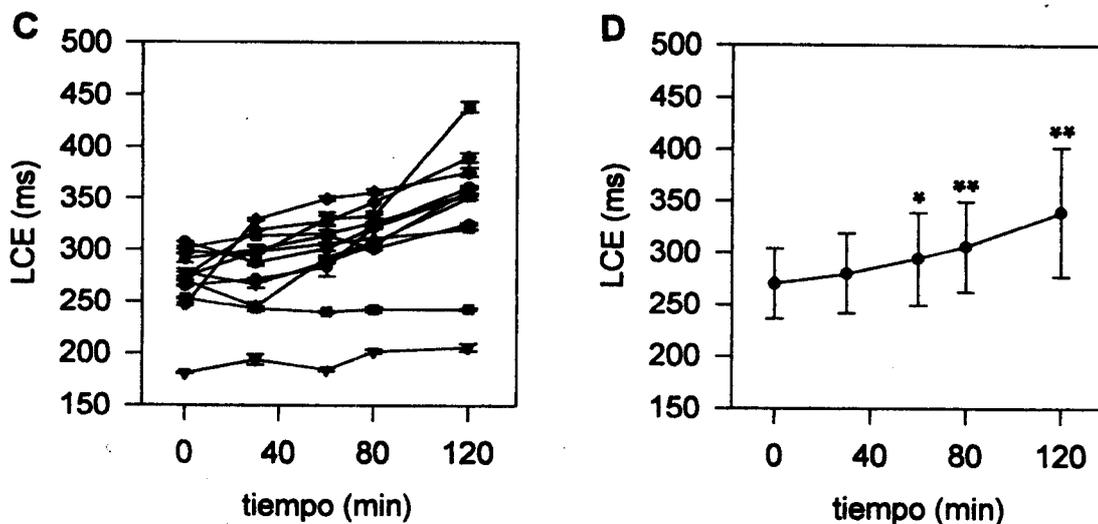
**AMIODARONA (30  $\mu$ M)****DRONEDARONA (10  $\mu$ M)**

Fig. 3. Curso temporal del efecto de la amiodarona y la dronedarona sobre la longitud del ciclo espontáneo (LCE) del nódulo sinusal. Paneles A y B: Efecto de la exposición de 9 células nodales (9 preparados) a 30  $\mu$ M de amiodarona (60, 120, 140, 180 min) (A) y datos promediados (B). Paneles C y D: Efecto de la exposición de 12 células nodales (12 preparados) a 10  $\mu$ M de dronedarona (30, 60, 80, 120 min) (C) y datos promediados (D). Cada valor en A y C representa la media  $\pm$  DS. Cada valor en B y D representa los datos promediados  $\pm$  ESM. La amiodarona y la dronedarona disminuyen significativamente la LCE. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

**Efectos sobre la longitud del ciclo espontáneo (LCE)**

En la Figura 3 se observa el curso temporal de la LCE de 9 células tratadas con amiodarona (A y B) y de 12 células tratadas con dronedarona (C y D). En todas las células se observó un aumento de la LCE. El efecto máximo se registró alrededor de los 180 minutos para la amiodarona y de los 120 minutos

para la dronedarona. La amiodarona (30  $\mu$ M, 180 min) aumentó significativamente la LCE  $56,3 \pm 10,0$  mseg (media  $\pm$  ESM) (desde  $312,9 \pm 17,1$  mseg hasta  $368,9 \pm 20,3$  mseg) ( $p < 0,01$ ), mientras que la dronedarona (10  $\mu$ M, 120 min) aumentó la LCE de forma significativa  $69,5 \pm 13,1$  mseg (desde  $270,1 \pm 9,7$  mseg hasta  $339,6 \pm 18,0$  mseg) ( $p < 0,01$ ).

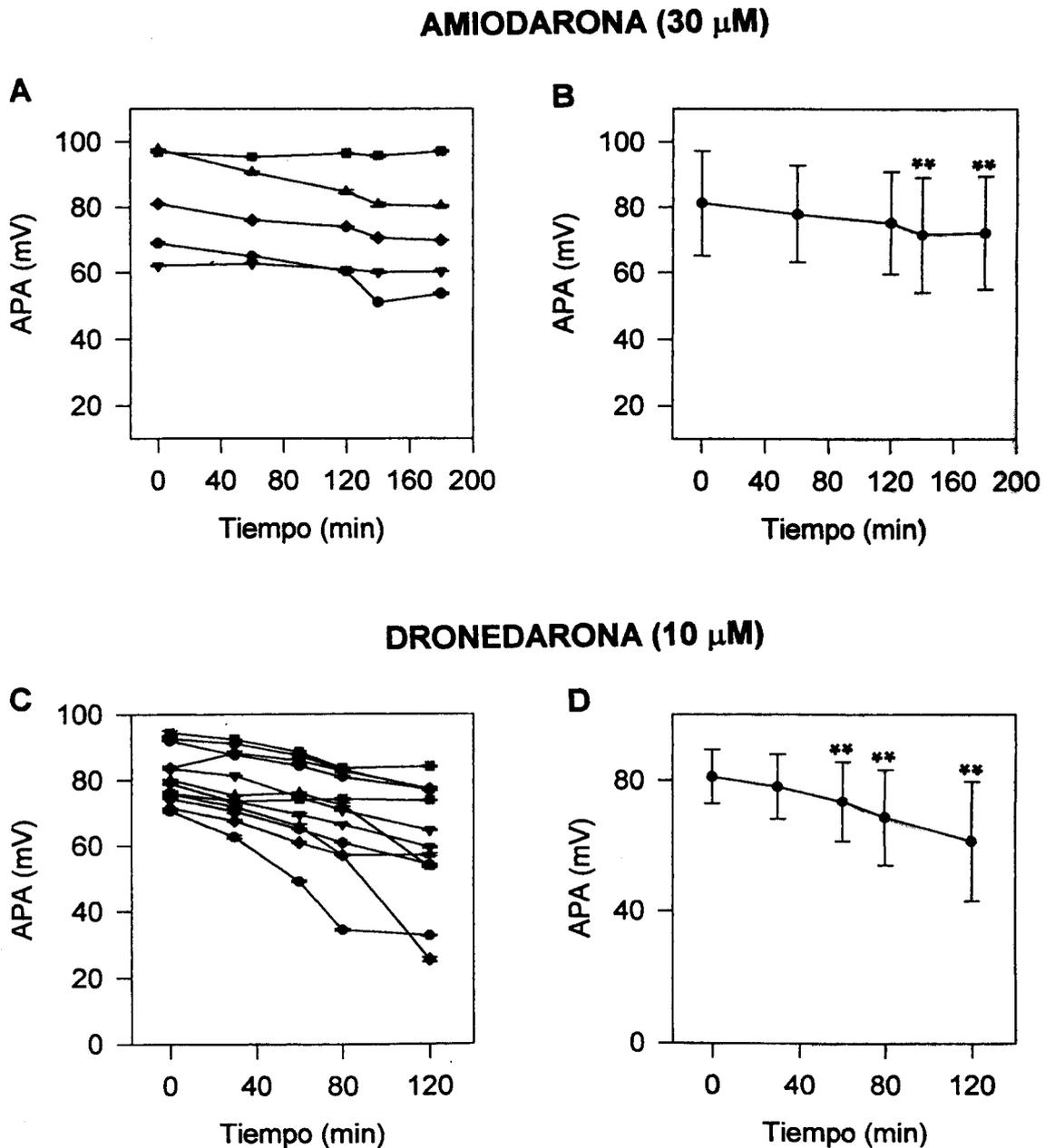


Fig. 4. Curso temporal del efecto de la amiodarona y la dronedarona sobre la amplitud del potencial de acción (APA) del nódulo sinusal. Paneles A y B: Efecto de la amiodarona. Paneles C y D: Efecto de la dronedarona. Cada valor en A y C representa la media  $\pm$  DS. Cada valor en B y D representa los datos promediados  $\pm$  ESM. Ambas drogas disminuyen la APA, con un efecto más pronunciado de la dronedarona. Los mismos preparados que en la Figura 3. \*\*  $p < 0,01$ .

#### Efectos sobre la amplitud del potencial de acción (APA)

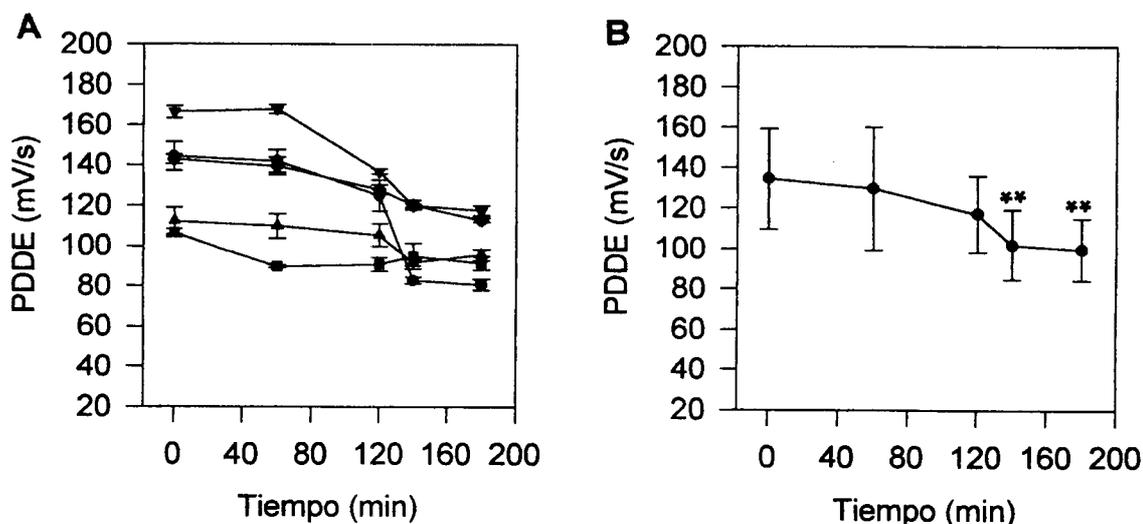
La amplitud de potencial de acción está relacionada estrechamente con el mecanismo cálcico del potencial de acción de las células nodales. La Figura 4 muestra los efectos de la amiodarona y la dronedarona sobre la APA. La amiodarona indujo una disminución significativa de la APA de  $9,0 \pm 8,0$  mV (desde  $81,3 \pm 7,2$  mV hasta  $72,3 \pm 7,7$  mV) ( $p < 0,01$ )

mientras que la dronedarona indujo un descenso significativo de  $19,8 \pm 3,6$  mV (desde  $81,1 \pm 2,4$  mV hasta  $61,3 \pm 5,3$  mV) ( $p < 0,01$ ).

#### Efectos sobre la pendiente de despolarización diastólica espontánea (PDDE)

La pendiente de la fase 4 representa otra medida del grado de automatismo del nódulo sinusal. La Figura 5 muestra que la amiodarona redujo de ma-

### AMIODARONA (30 $\mu$ M)



### DRONEDARONA (10 $\mu$ M)

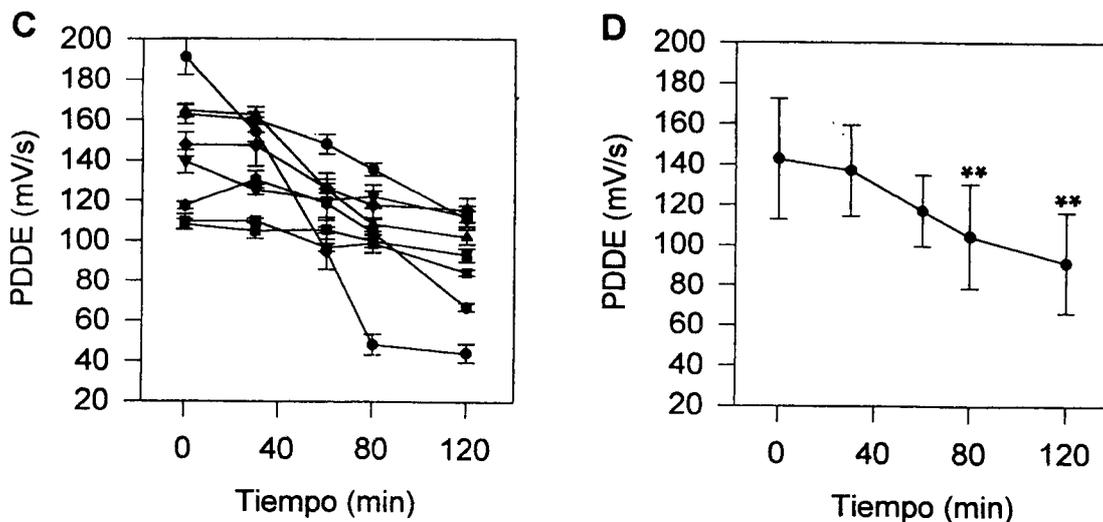


Fig. 5. Curso temporal del efecto de la amiodarona y la dronedarona sobre la pendiente de despolarización diastólica espontánea (PDDE) del nódulo sinusal. Paneles A y B: Efecto de la amiodarona. Paneles C y D: Efecto de la dronedarona. Cada valor en A y C representa la media  $\pm$  DS. Cada valor en B y D representa los datos promediados  $\pm$  ESM. Ambas drogas disminuyen la PDDE, con un efecto más pronunciado de la dronedarona. Los mismos preparados que en la Figura 3. \*\*  $p < 0,01$ .

nera significativa la PDDE en  $3,47 \pm 9,4$  mV/seg (desde  $134,4 \pm 11,1$  mV/seg hasta  $99,6 \pm 6,9$  mV/seg) ( $p < 0,01$ ) y la dronedarona la redujo significativamente en  $51,5 \pm 14,8$  mV/seg (desde  $142,5 \pm 10,5$  mV/seg hasta  $91,0 \pm 8,8$  mV/seg) ( $p < 0,01$ ).

La Tabla 1 compara los efectos de las dos drogas sobre estos tres parámetros. Si bien ambas drogas deprimieron el automatismo, el efecto sobre la LCE, la APA y la PDDE tiende a ser más intenso en presencia de dronedarona. Se observó una prolongación

de la LCE del  $18,3 \pm 3,5\%$  y del  $25,5 \pm 4,8\%$  en presencia de amiodarona y de dronedarona, respectivamente. La amiodarona disminuyó la APA un  $11,2 \pm 4,3\%$ , mientras que la dronedarona la redujo un  $25,5 \pm 5,2\%$ . La amiodarona redujo la PDDE un  $24,6 \pm 5,6\%$ , en tanto que la dronedarona lo hizo un  $33,6 \pm 7,1\%$ .

#### Efectos del isoproterenol

Con el fin de determinar el efecto betaadrenérgico de la dronedarona, los preparados previamente tra-

**Tabla 1**  
Efectos electrofisiológicos de la amiodarona (30  $\mu\text{M}$ , 180 min) y la dronedarona (10  $\mu\text{M}$ , 120 min) sobre preparados del nódulo sinusal del corazón de conejo

		LCE	APA	PDDE
Amiodarona	Control	312,9 $\pm$ 17,1 mseg	81,3 $\pm$ 7,2 mV	134,4 $\pm$ 11,1 mV/seg
	AM	368,9 $\pm$ 20,3 mseg**	72,3 $\pm$ 7,7 mV**	99,6 $\pm$ 6,9 mV/seg**
	% cambio	+18,3 $\pm$ 3,5% (n = 9)	-11,2 $\pm$ 4,3% (n = 5)	-24,6 $\pm$ 5,6% (n = 5)
Dronedarona	Control	270,1 $\pm$ 9,7 mseg	81,1 $\pm$ 2,4 mV	142,5 $\pm$ 10,5 mV/seg
	DR	339,6 $\pm$ 18,0 mseg**	61,3 $\pm$ 5,3 mV**	91,0 $\pm$ 8,8 mV/seg**
	% cambio	+25,5 $\pm$ 4,8% (n = 12)	-25,5 $\pm$ 5,2% (n = 12)	-33,6 $\pm$ 7,1% (n = 8)

AM: Amiodarona. DR: Dronedarona. LCE: Longitud del ciclo espontáneo. APA: Amplitud del potencial de acción. PDDE: Pendiente de despolarización diastólica espontánea.

\*\*  $p < 0,01$  versus control. Los valores se expresan como media  $\pm$  ESM.

tados con dronedarona se expusieron a concentraciones crecientes de isoproterenol y se compararon con los no tratados con dronedarona. En la Figura 6 se observa la actividad eléctrica de una célula de nódulo sinusal en situación control (Figura 6A) y después de 120 minutos de exposición a la dronedarona 10  $\mu\text{M}$  (Figura 6B). El agregado de isoproterenol 10<sup>-2</sup>  $\mu\text{M}$  revierte el efecto depresor del automatismo de la dronedarona, mientras que una concentración mayor del agonista betaadrenérgico (0,1  $\mu\text{M}$ ) aumenta aun más el automatismo. La Figura 7 muestra las variaciones de la LCE de preparados de nódulo sinusal expuestos a isoproterenol en concentraciones de  $5 \times 10^{-3}$  a 1  $\mu\text{M}$  en presencia de amiodarona (30  $\mu\text{M}$ ) o de dronedarona (10  $\mu\text{M}$ ). Las Figuras 7A y B muestran las curvas dosis-respuesta en ausencia y en presencia de amiodarona y las Figuras 7C y D muestran las curvas dosis-respuesta en ausencia y en presencia de dronedarona. En ambos casos, el isoproterenol aumenta el automatismo del

nódulo sinusal de manera dependiente de la dosis. En la Figura 8 se grafican los datos como porcentaje de cambio de la LCE con respecto al control. El efecto máximo alcanzado es del 42%, del 47% y del 52% en ausencia y en presencia de amiodarona y de dronedarona, respectivamente. Se observa que la presencia de amiodarona o de dronedarona no modifica la acción agonista betaadrenérgica del isoproterenol (Tabla 2), siendo los valores de  $EC_{50}$  de 10<sup>-2</sup>  $\mu\text{M}$  tanto en ausencia como en presencia de las drogas.

## DISCUSION

Los datos presentados en este trabajo muestran que tanto la amiodarona como la dronedarona, un derivado de la amiodarona sin los sustituyentes yodados, inducen *in vitro* una reducción marcada del automatismo del nódulo sinusal: esta depresión se expresa por una disminución en la frecuencia de disparo espontánea, la amplitud del potencial de acción y la pendiente de la fase 4.

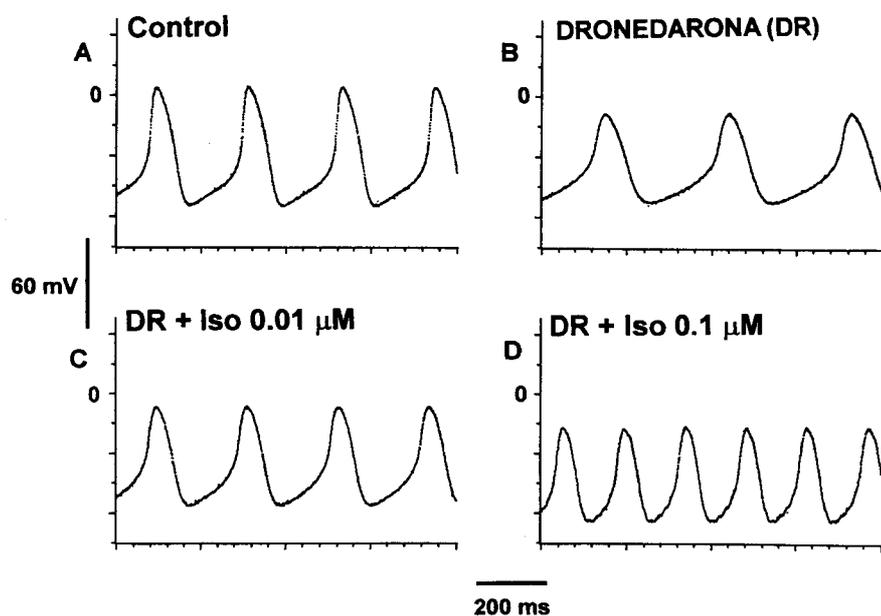


Fig. 6. Efectos del isoproterenol sobre el potencial de acción del nódulo sinusal de conejo expuesto a dronedarona. Se muestra la actividad transmembrana de una célula del nódulo sinusal registrada en situación control (A), después de la exposición a 10  $\mu\text{M}$  de dronedarona (120 min, B) y de isoproterenol (10<sup>-2</sup>  $\mu\text{M}$ , C; 0,1  $\mu\text{M}$ , D) en presencia de dronedarona. El isoproterenol aumenta el automatismo de las células nodales en presencia de dronedarona en forma dependiente de la dosis.

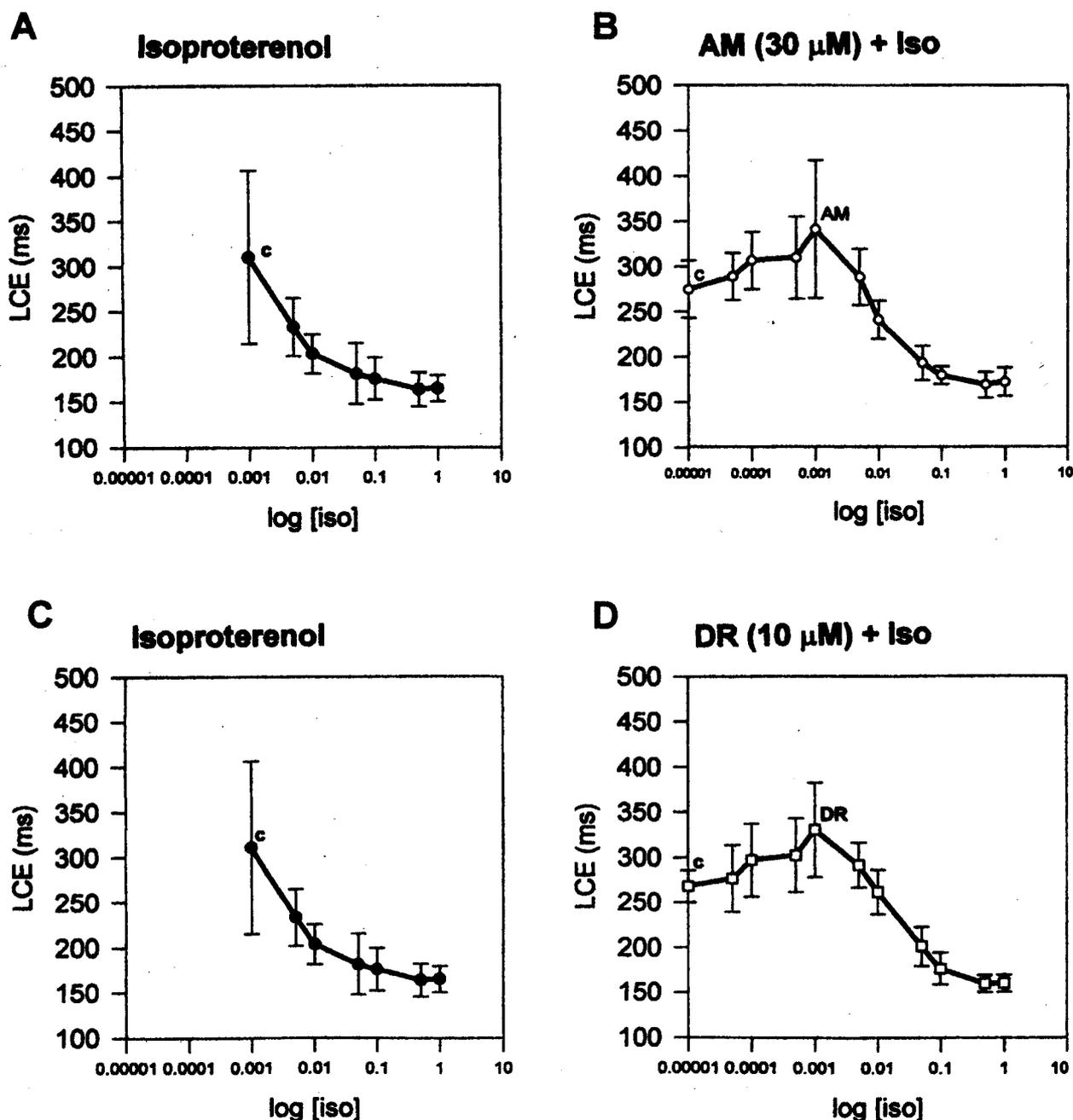


Fig. 7. Curvas dosis-respuesta sobre la LCE de isoproterenol ( $5 \times 10^{-3}$  a  $1 \mu\text{M}$ ) en presencia y en ausencia de amiodarona o de dronedarona. A: Isoproterenol. B: Amiodarona  $30 \mu\text{M}$  + isoproterenol. C: Isoproterenol. D: Dronedarona  $10 \mu\text{M}$  + isoproterenol. Los datos se muestran como media  $\pm$  DS. c: Control. AM: Amiodarona. DR: Dronedarona. iso: Isoproterenol.

#### Efectos de la amiodarona

Estudios previos demostraron que la amiodarona reduce la amplitud del potencial de acción y la pendiente de la despolarización diastólica espontánea y prolonga la longitud del ciclo espontánea del nódulo sinusal. (17, 18) Nuestros hallazgos coinciden con estos estudios al mostrar que la amiodarona aguda ejerce una acción depresora del automatismo del nódulo sinusal del corazón de conejo, disminuyendo fuertemente la frecuencia espontánea y

reduciendo la amplitud del potencial de acción y la pendiente de la fase 4.

#### Efectos de la dronedarona

Los efectos *in vitro* de la dronedarona sobre la actividad eléctrica del nódulo sinusal del corazón de cobayo se describieron recientemente en un trabajo preliminar. (19) Como en nuestros experimentos realizados en el conejo (Figuras 2, 3, 4, 5), la dronedarona, en forma dosis-dependiente, redujo la frecuen-

**Tabla 2**  
Efectos del isoproterenol sobre la longitud del ciclo espontánea de preparados del nódulo sinusal del corazón de conejo en ausencia y en presencia de dronedarona (10 μM)

Isoproterenol	5x10 <sup>-9</sup> M	10 <sup>-8</sup> M	5x10 <sup>-8</sup> M	10 <sup>-7</sup> M	5x10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-6</sup> M	5x10 <sup>-6</sup> M
Control (n = 8)	↓13 ± 9%	↓25 ± 16%*	↓37 ± 16%**	↓41 ± 13%***	↓45 ± 13%***	↓40 ± 11%***	↓41 ± 13%**
DR (n = 5)	↓17 ± 11%	↓20 ± 7%**	↓39 ± 4%***	↓46 ± 4%***	↓51 ± 6%**	↓51 ± 6%**	↓54 ± 2%*
DR versus control	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

DR: Dronedarona. NS: Diferencia no significativa.

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001. Los valores se expresan como media ± DS.

cia espontánea, el potencial diastólico máximo, la pendiente de la fase 4, la amplitud del potencial de acción y la dV/dt<sub>máx</sub> del nódulo sinusal de cobayo y prolongó la duración del potencial de acción.

**Amiodarona versus dronedarona**

Si bien la exposición de los preparados de nódulo sinusal a la amiodarona o la dronedarona en forma aguda mostró que ambas drogas poseen propie-

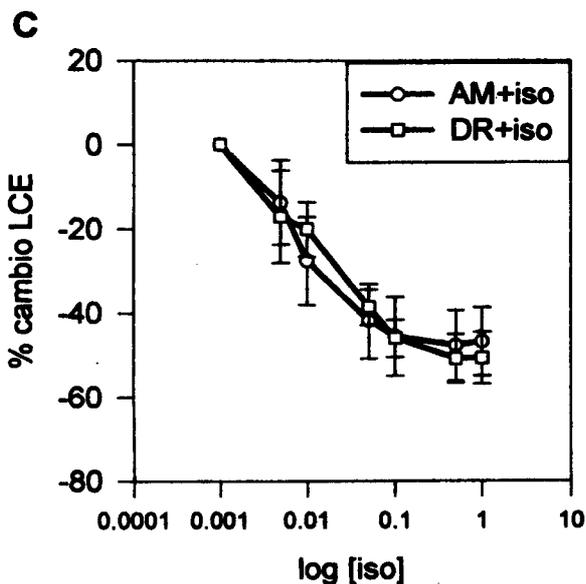
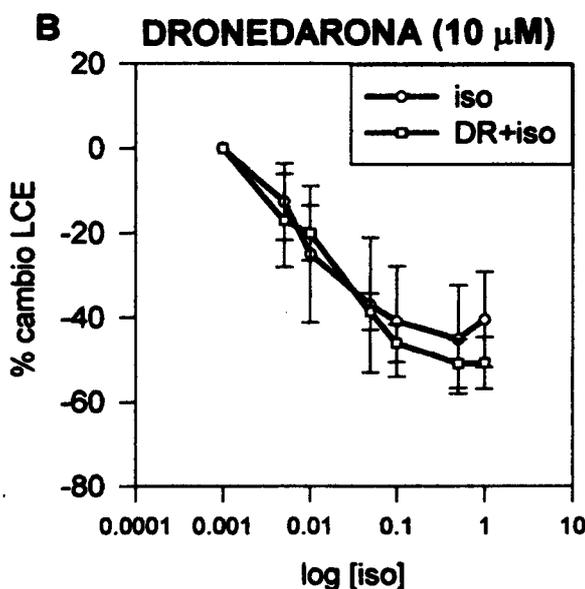
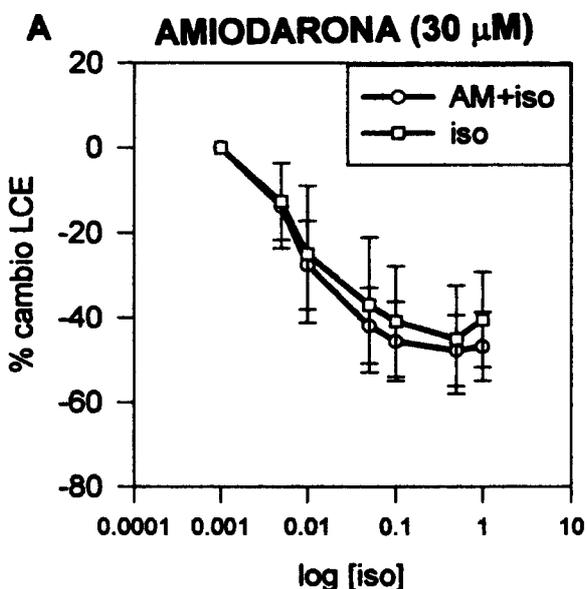


Fig. 8. Comparación entre las curvas mostradas en la Figura 7 expresadas en % de cambio de la LCE respecto del control, de la amiodarona (30 μM, 180 min) o de la dronedarona (10 μM, 120 min). A: Isoproterenol y amiodarona 30 μM + isoproterenol. B: Isoproterenol y dronedarona 10 μM + isoproterenol. C: Amiodarona 30 μM + isoproterenol y dronedarona 10 μM + isoproterenol. Los datos se muestran como media ± DS. AM: Amiodarona. DR: Dronedarona. iso: Isoproterenol.

dades electrofisiológicas semejantes, la acción de la dronedarona sobre la LCE, la APA y la PDDE tiende a ser más intensa que la de la amiodarona. La amiodarona disminuyó la frecuencia espontánea de disparo un 18%, la APA un 11% y la PDDE un 25%, mientras que la dronedarona redujo esos parámetros en un 26%, un 26% y un 34%, respectivamente (Tabla 1). Es de notar, además, que la concentración de amiodarona utilizada fue tres veces mayor que la de dronedarona, lo cual sugiere que esta última presenta una potencia depresora del automatismo mayor. Otros estudios mostraron una potencia mayor de la dronedarona: Hodeige y colaboradores (20) observaron que la dronedarona es efectiva en dosis cuatro veces menores que la amiodarona en la prevención de la fibrilación auricular en perros. Chatelain y colaboradores (16) informaron que el tratamiento crónico produce un efecto antiadrenérgico similar con el empleo de dosis de amiodarona diez veces mayores que la dosis de dronedarona. Manning y colaboradores (21) demostraron que la dronedarona es capaz de reducir la incidencia de arritmias inducidas por isquemia y reperfusión en ratas anestesiadas en dosis menores que de amiodarona, tanto por vía endovenosa como oral. Dos trabajos preliminares (22, 23) muestran que, en perros conscientes, la dronedarona posee un efecto simpático y modifica la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea media y el intervalo PR de forma más potente que la amiodarona.

### Mecanismos iónicos

Los mecanismos iónicos que explican los efectos celulares de la amiodarona incluyen el bloqueo dependiente del uso de canales de sodio, de forma preferencial sobre el canal en estado inactivado, (24) el bloqueo dependiente del uso de la corriente de calcio (25) y el bloqueo de la corriente de potasio de rectificación retardada,  $I_K$ . (26) En el nódulo sinusal, la amiodarona reduce la amplitud del potencial de acción, la pendiente de la fase 4 y el automatismo. (17, 18) Estos hallazgos coinciden con los efectos de la amiodarona sobre la función del nódulo sinusal cuando es inyectada directamente en la arteria del nódulo sinusal (27) y son compatibles con una actividad bloqueante de los canales de calcio.

Nuestro estudio sugiere que la dronedarona actúa como bloqueante cálcico disminuyendo el automatismo y la amplitud del potencial de acción nodal. El mecanismo cálcico de la dronedarona se describió recientemente en un estudio preliminar realizado en miocitos aislados de nódulo sinusal del corazón de cobayo: la dronedarona disminuye las corrientes de calcio  $I_{Ca-T}$  e  $I_{Ca-L}$ , así como la corriente marcapasos,  $I_H$ , y la corriente de potasio de rectificación retardada,  $I_K$ . (19)

El efecto antiadrenérgico de la amiodarona es conocido. (28, 29) Estudios *in vitro* (12, 30) e *in vivo* (33) demostraron que la amiodarona actúa como un bloqueante no competitivo de los receptores betaadrenérgicos, mientras que el tratamiento crónico induce una disminución de la densidad de estos receptores en la membrana celular. (12, 31) Recientemente se demostró que en el corazón de rata la dronedarona actúa de manera similar. (16) Nuestros datos muestran que si bien la exposición al isoproterenol aumenta el automatismo disminuido previamente por la dronedarona, ésta no modifica la intensidad de la respuesta automática de los preparados ante el isoproterenol. Lo mismo se observó en preparados de nódulo sinusal expuestos a la amiodarona. Estos hallazgos sugieren que la reversión de la depresión del automatismo del nódulo sinusal por la dronedarona y la amiodarona en este modelo se explicaría por un mecanismo cálcico.

### Implicaciones clínicas

La amiodarona es uno de los agentes antiarrítmicos más utilizados en el tratamiento de las arritmias supraventriculares, aunque en ocasiones su uso se vea limitado por sus efectos colaterales. Los efectos adversos se relacionan principalmente con la presencia de sustituyentes yodados en la molécula de amiodarona, los cuales interfieren con la función tiroidea. (13) Distintos ensayos clínicos mostraron la eficacia de la amiodarona en pacientes con taquiarritmias auriculares como fibrilación recurrente, aleteo auricular y taquicardia supraventricular reentrante. (5, 33)

La dronedarona fue desarrollada como un agente similar amiodarona en términos estructurales y farmacológicos. La ausencia de sustituyentes yodados en la molécula de dronedarona sugiere que este compuesto no causaría los efectos colaterales relacionados con el yodo. Estudios previos de modelos en animales *in vivo* que comparan el efecto agudo de la dronedarona y la amiodarona en la supresión de la fibrilación auricular muestran que ambas drogas son eficaces, aunque se requiere una dosis de dronedarona menor para restablecer el ritmo sinusal. (20) Actualmente, la dronedarona es objeto de varios ensayos clínicos de los cuales se esperan los resultados.

### Limitaciones del estudio

La variedad en la configuración de los potenciales de acción del nódulo sinusal (células típicamente nodales y células perinodales) origina la dispersión que se observa en parámetros como la APA y en la PDDE y la magnitud de los errores estándar. No obstante, el comportamiento de ambos tipos celulares expuestos a la amiodarona o la dronedarona fue cuantitativamente similar.

## SUMMARY

## COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF DRONEDARONE AND AMIODARONE ON AUTOMATICITY OF THE SINUS NODE OF THE RABBIT

Amiodarone is one of the most effective antiarrhythmic agents used for the treatment of supraventricular and ventricular arrhythmias, possibly due to combination of class I, II, III and IV actions in addition to its interaction with thyroid function. Dronedarone is a new compound structurally related to amiodarone. Unlike amiodarone, dronedarone contains no iodine substituent in its structure.

*Objective*

To compare the *in vitro* electrophysiologic effects of amiodarone and dronedarone on sinus node pacemaker cells.

*Methods*

The standard microelectrode technique on preparations isolated from the rabbit sinus node was used.

*Results*

Amiodarone (30  $\mu\text{M}$ , 180 min) and dronedarone (10  $\mu\text{M}$ , 120 min) prolonged the spontaneous cycle length by  $18.3 \pm 3.5\%$  ( $n = 9$ ) and  $25.5 \pm 4.8\%$  ( $n = 12$ ), respectively (mean  $\pm$  SEM), decreased the action potential amplitude by  $11.2 \pm 4.3\%$  ( $n = 5$ ) and  $25.5 \pm 5.2\%$  ( $n = 12$ ), respectively, and decreased the phase 4 slope by  $24.6 \pm 5.6\%$  ( $n = 5$ ) and  $33.6 \pm 7.1\%$  ( $n = 8$ ), respectively. Addition of isoproterenol ( $10^{-2}$   $\mu\text{M}$ ) readily reversed the amiodarone and dronedarone-induced depression of automaticity. Dose-response curves in the presence and in the absence of dronedarone showed that dronedarone (10  $\mu\text{M}$ ) did not modify the extent of the automatic response to isoproterenol ( $5 \times 10^{-3}$  - 5  $\mu\text{M}$ ).

*Conclusion*

Dronedarone, as amiodarone, depresses heart rate and sinus node automaticity, probably by means of blockade of the calcium channel. This might be useful for the treatment of supraventricular arrhythmias.

*Key words* Amiodarone - Dronedarone - Sinus node - Antiarrhythmic agents - Supraventricular arrhythmias

## BIBLIOGRAFIA

- Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS y col. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976; 38: 934-944.
- Rosenbaum MB, Chiale PA, Haedo A, Lazzari JO, Elizari MV. Ten years of experience with amiodarone. *Am Heart J* 1983; 106: 957-964.
- Nademanee K, Hendrickson JA, Kannan R, Singh BN. Antiarrhythmic efficacy and electrophysiologic actions of amiodarone in patients with life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* 1982; 103: 950-959.
- Gomes JAC, Kang PS, Hariman RJ, El-Sherif N, Lyons J. Electrophysiologic effects and mechanisms of termination of supraventricular tachycardia by intravenous amiodarone. *Am Heart J* 1984; 107: 214-221.
- Graboyes TB, Podrid PJ, Lown B. Efficacy of amiodarone for refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1983; 106: 870-879.
- Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Clinical efficacy of amiodarone in treatment of recurrent ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1983; 106: 887-893.
- Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 529-536.
- Singh BN, Vaughan-Williams EM. The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 1970; 39: 657-667.
- Mason JW, Hondeghem LM, Katzung BG. Block of inactivated sodium channels and of depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle by amiodarone. *Circ Res* 1984; 55: 277-285.
- Shelson RS, Hill RJ, Cannon NJ, Duff HJ. Amiodarone: biochemical evidence for binding to a receptor for class I drugs associated with the rat cardiac sodium channel. *Circ Res* 1989; 65: 477-482.
- Nattel S, Talajic M, Quantz MA, De Roode MR. Frequency-dependent effects of amiodarone on atrioventricular nodal function and slow-channel action potentials: Evidence for calcium channel blocking activities. *Circulation* 1987; 76: 442-449.
- Nokin P, Clinet M, Schoenfeld P. Cardiac beta-adrenoceptor modulation by amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 2473-2477.
- Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone. An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992; 43: 69-110.
- Bruyninckx C, Ramboux J, Chatelain P, Manning A. SR33589, a new amiodarone-like agent: effect on reperfusion-induced arrhythmias in anaesthetized rats. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: S68.
- Finance O, Manning A, Chatelain P. SR33589, a new amiodarone-like agent: effect on ischemia-induced ventricular arrhythmias in anaesthetized pigs. *Br J Pharmacol* 1993; 111: 28P.
- Chatelain P, Meysmans L, Matteazzi JR, Beaufort P, Clinet M. Interaction of the antiarrhythmic agents SR33589 and amiodarone with the beta-adrenoceptor and adenylate cyclase in rat heart. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1949-1956.
- Goupil N, Lenfant J. The effects of amiodarone on the sinus node activity of the rabbit heart. *Eur J Pharmacol* 1976; 39: 23-30.
- Yabek SM, Kato R, Singh BN. Effects of amiodarone and its metabolite desethylamiodarone on the electrophysiologic properties of isolated cardiac muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 197-207.
- Rocchetti M, Bertrand JP, Nisato D, Gautier P. Cellular electrophysiological study of dronedarone, a new amiodarone-like agent, in guinea pig sinoatrial node. 12<sup>th</sup> International Congress Pharmacol 1998 (abstract).
- Hodeige D, Chatelain P, Manning AS. SR33589-effect on atrial fibrillation in dogs-comparison with amiodarone. International Society for Heart Research. European Section Meeting 1994; 681-684. Monduzzi Editore.
- Manning AS, Bruyninckx C, Ramboux J, Chatelain P. SR33589, a new amiodarone-like agent: effect on ischemia-

- and reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 453-461.
22. Barthélémy G, Faure F, Lignon S y col. Hemodynamics, electrocardiographic and sympatholytic action of amiodarone in conscious dogs. Sanofi Recherche - European Congress of Pharmacology 1998 (abstract).
  23. Barthélémy G, Faure F, Lignon S y col. Electrocardiographic, cardiovascular and sympatholytic action of dronedarone, a new antiarrhythmic agent, in conscious dogs. Sanofi Recherche - European Congress of Pharmacology 1998 (abstract).
  24. Follmer CH, Aomine M, Yeh JZ, Singer DH. Amiodarone-induced block of sodium current in isolated cardiac cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 187-194.
  25. Nishimura M, Follmer CH, Singer DH. Amiodarone blocks calcium current in single guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 650-659.
  26. Balser JR, Bennett PB, Hondeghem LM, Roden DM. Suppression of time-dependent outward current in guinea-pig ventricular myocytes. Actions of quinidine and amiodarone. *Circ Res* 1991; 69: 519-529.
  27. Gloor HO, Urthaler F, James TN. Acute effects of amiodarone upon the canine sinus node and atrioventricular junctional region. *J Clin Invest* 1983; 71: 1457-1467.
  28. Charlier R. Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation which does not produce competitive blockade of adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1970; 39: 668-677.
  29. Polster P, Broekhuysen J. The adrenergic antagonism of amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1976; 25: 131-134.
  30. Gagnol JP, Devos C, Clinet M, Nokin P. Amiodarone. Biochemical aspects and haemodynamic effects. *Drugs* 1985; 29: 1-10.
  31. Venkatesh N, Padbury JF, Singh BN. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on rabbit myocardial beta-adrenoceptors and serum thyroid hormones - Absence of relationship to serum and myocardial drug concentrations. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 989-997.
  32. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 81: 594-598.
  33. Bauthier J, Broekhuysen J, Charlier R, Richard J. Nature of the inhibition by amiodarone of isoprotrenol-induced tachycardia in the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; 219: 45-51.