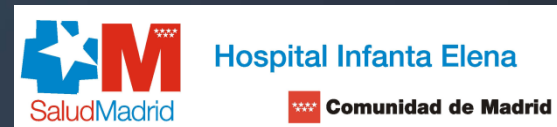


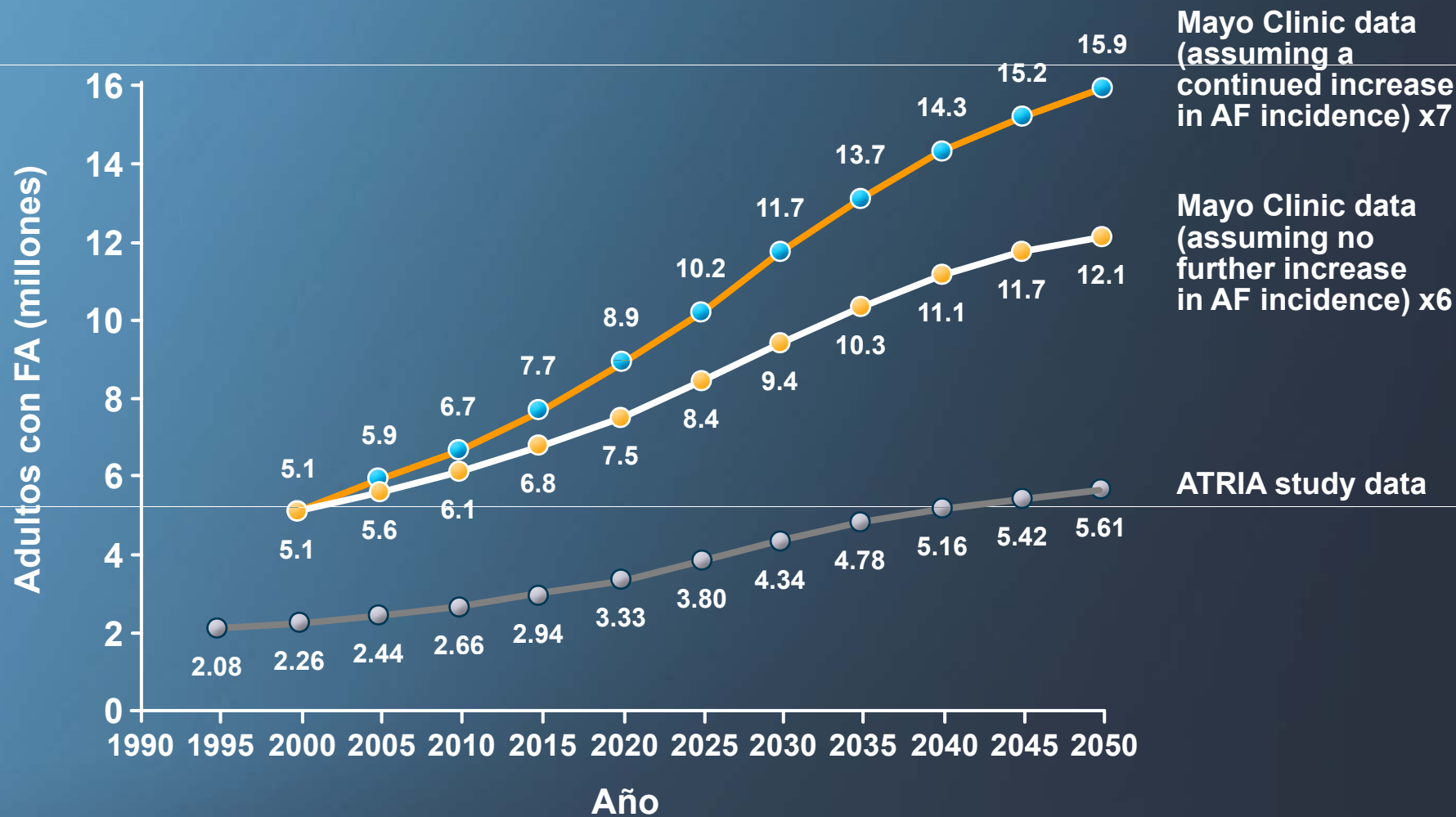
FIBRILACION AURICULAR: Más allá del Ritmo y de la Frecuencia



Isabel Díaz Buschmann
Servicio de Cardiología
Hospital Infanta Elena
Madrid



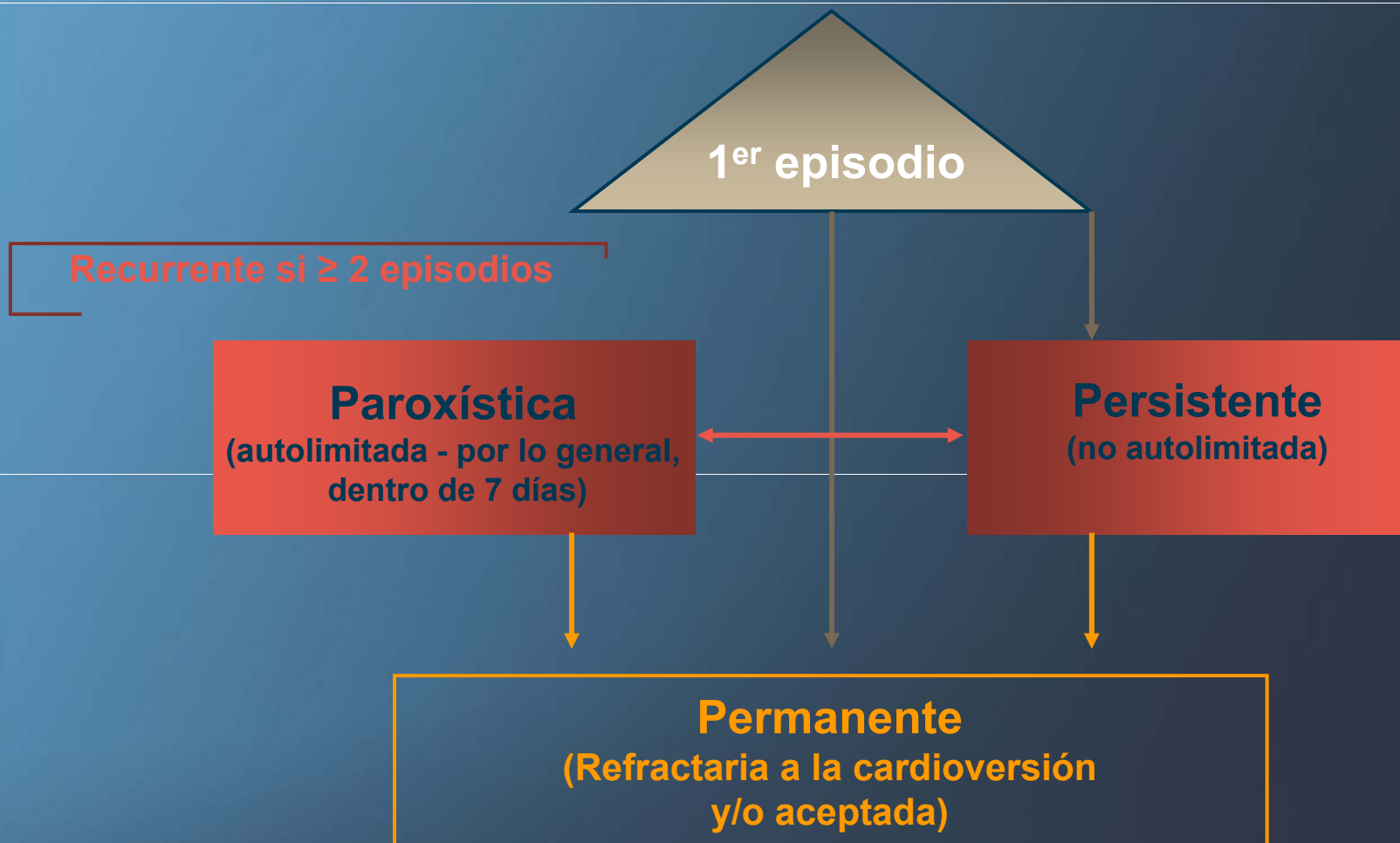
Aumento exponencial de la prevalencia de FA: Estudios ATRIA y previsiones de la Mayo Clinic



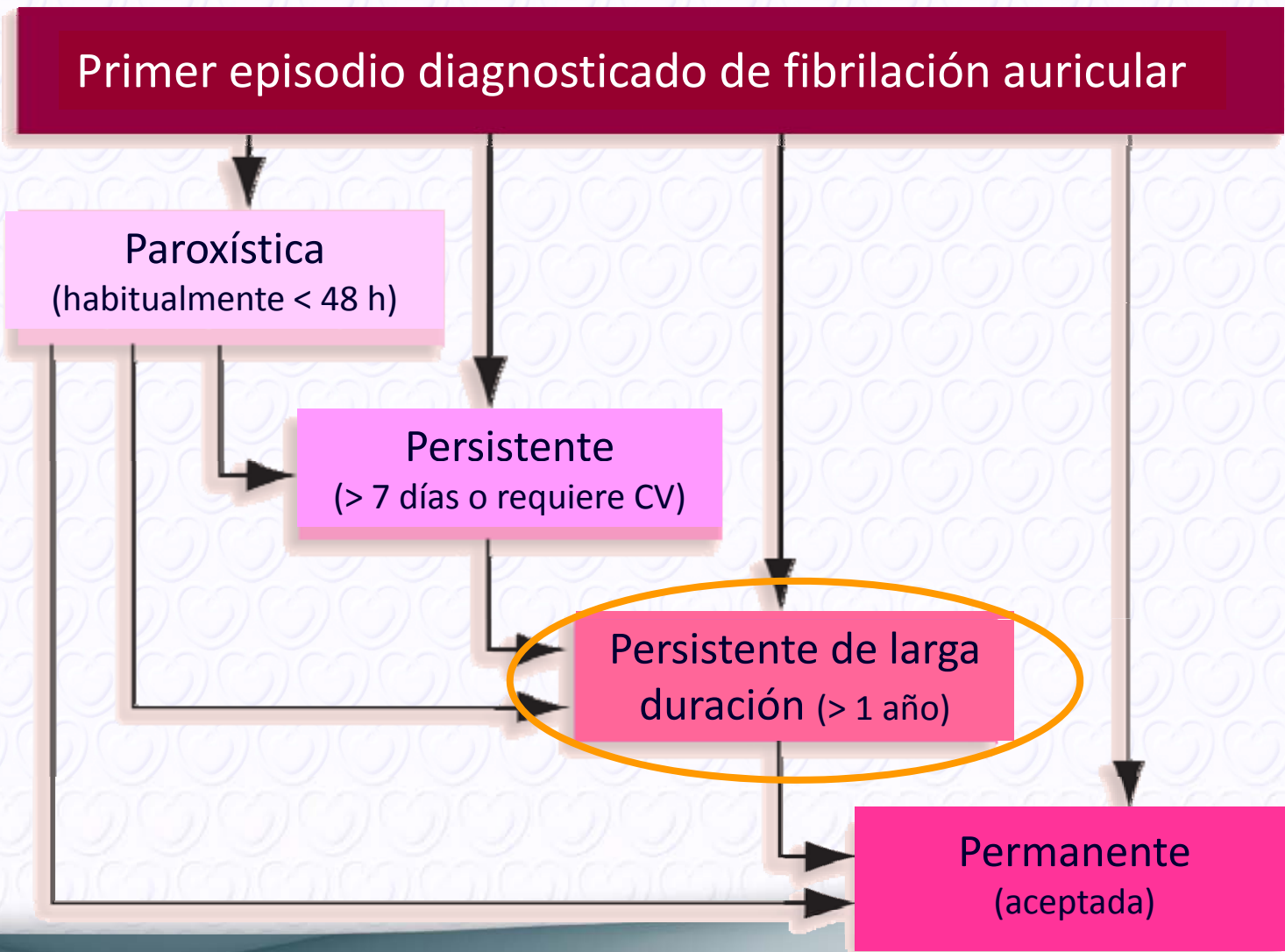
Fibrilación auricular : Aspectos clave

- ▶ La FA es una patología frecuente
- ▶ La FA es una patología compleja
- ▶ LA FA es una patología progresiva
- ▶ La FA tiene un impacto socioeconómico significativo.
- ▶ LA FA es una patología grave
 - afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes que la sufren.
 - Aumenta 5x riesgo ictus
 - Aumenta 2x mortalidad
 - Insuficiencia cardíaca

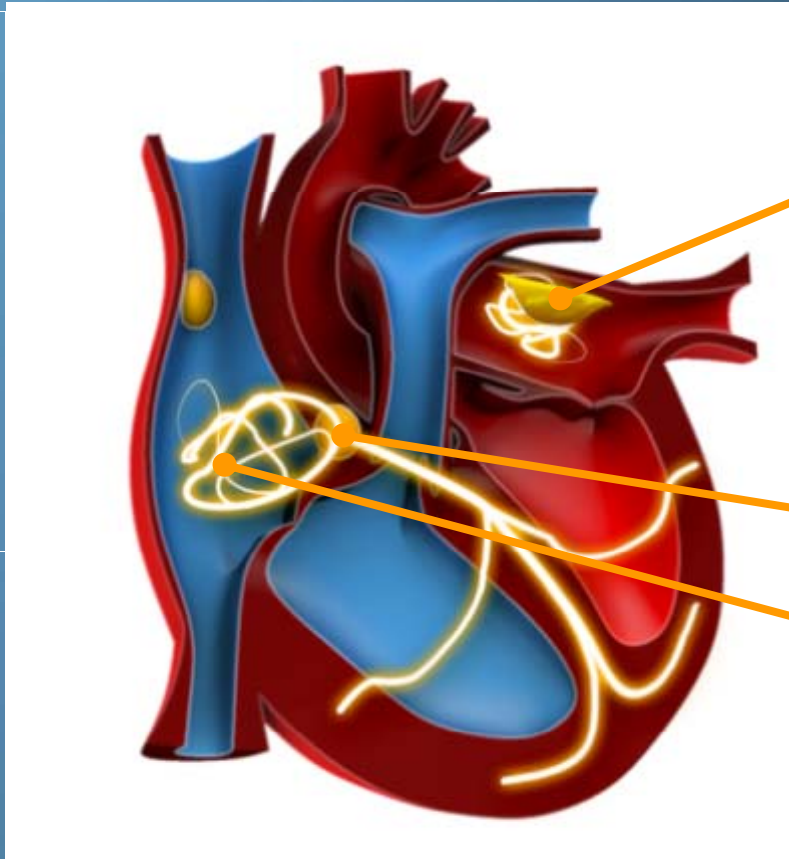
La FA se clasifica en función de la duración del episodio y de la capacidad de recuperar el ritmo sinusal



Nueva clasificación de la Fibrilación Auricular



Fibrilación auricular : Tratamiento



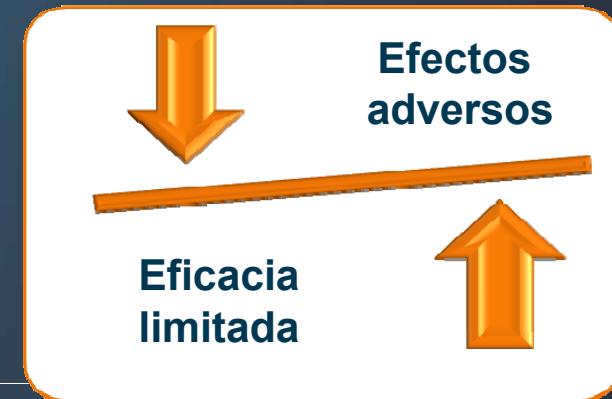
- Prevención del tromboembolismo

- Control de la frecuencia
- Control del ritmo

1. El tratamiento está dirigido a intentar reducir los síntomas relacionados con AF e idealmente debería mejorar el pronóstico en términos de morbimortalidad.

Limitaciones del tratamiento actual de la FA

- ▶ Los actuales fármacos antiarrítmicos (FAA) no han demostrado beneficio sobre la morbilidad ni sobre la mortalidad en los pacientes con FA^{1,2}
- ▶ Tratan los síntomas de los episodios de FA alargando los períodos sin arritmia o reduciendo la frecuencia cardiaca.
- ▶ Tienen una eficacia limitada:
 - La mayor parte de FAA son eficaces en el mantenimiento del ritmo sinusal en un 50-65% a los 12 meses³
- ▶ Efectos secundarios : proarritmias y efectos secundarios extracardíacos



1. Wyse DG. et al. Heart Rhythm 2004;1: 531-537 2. Doyle J. et al; Mayo Clin Proc 2009; 84(3):234-42 3. Naccarelli GV et al. Am J Cardiol 2003;91(suppl):15D-26D

Limitaciones del tratamiento actual de la FA

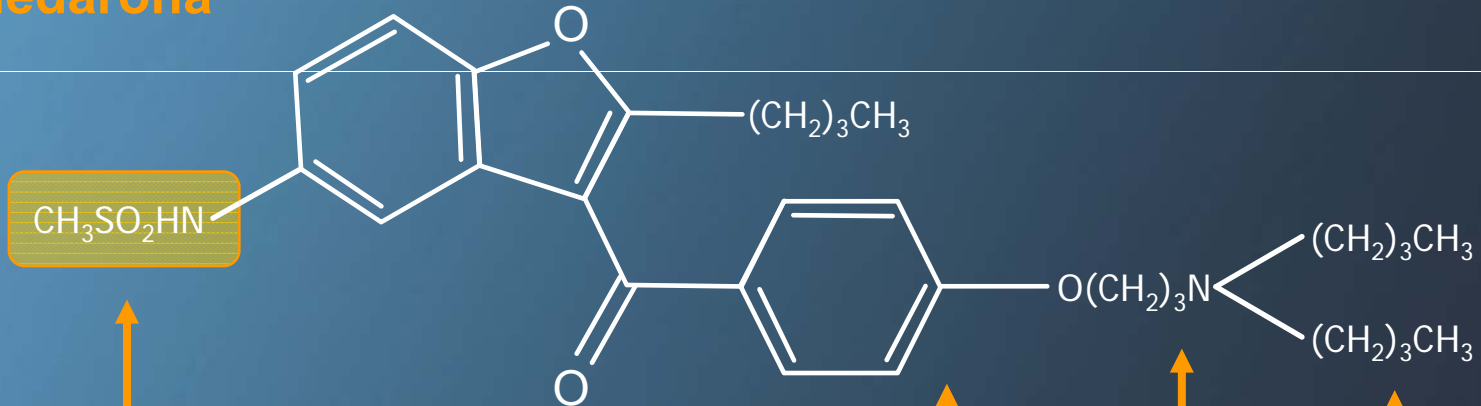


DRONEDARONA

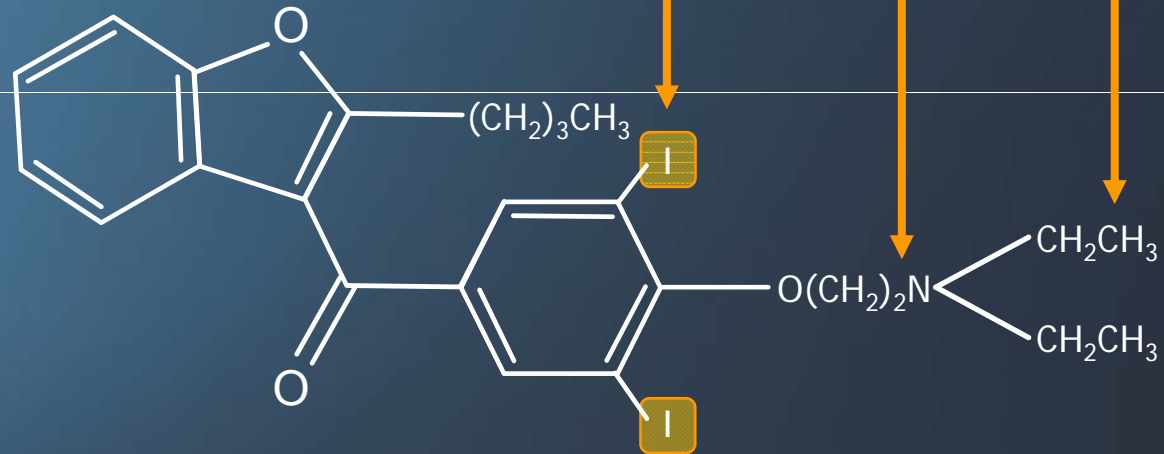
Un nuevo fármaco
para el tratamiento de la
Fibrilación Auricular

Diferencias estructurales de dronedarona y amiodarona

Dronedarona

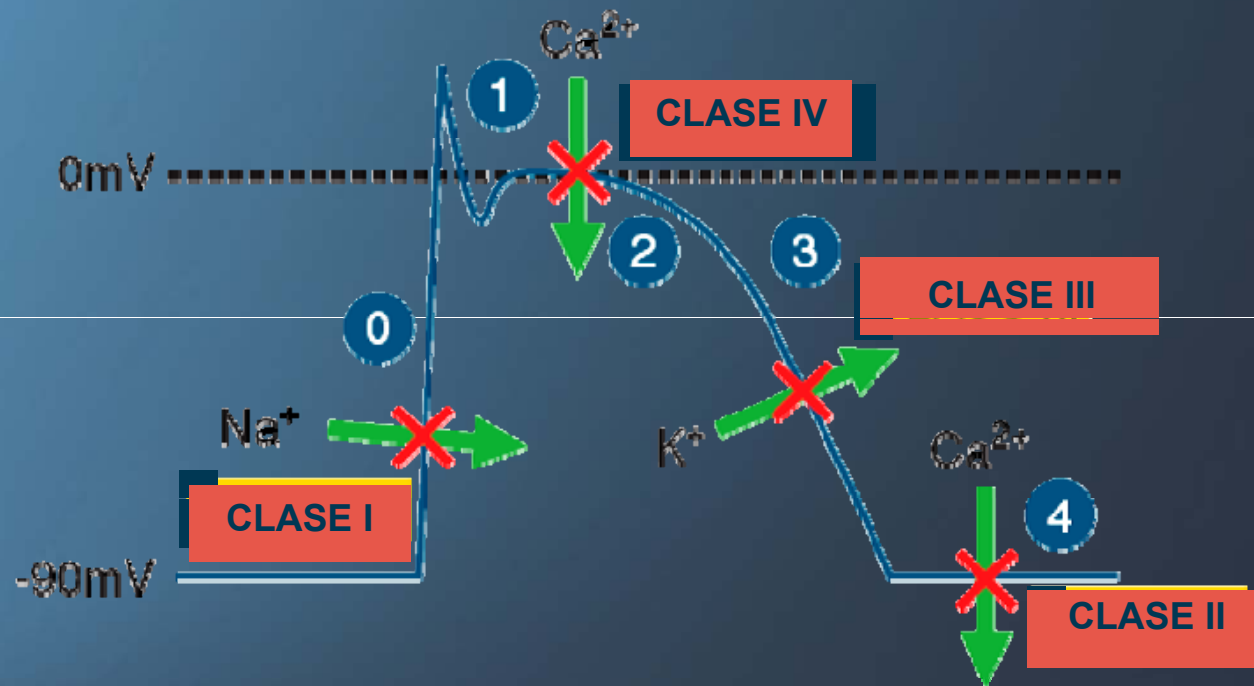


Amiodarona



DRONEDARONA: bloqueante multicanal oral

- **Dronedarona posee efectos de FAA I-IV**, homogeiniza la repolarización o disminuye la dispersión transarrietal de los periodos refractarios más que la amiodarona. Carece del efecto dependencia inversa de la FC típica de los bloqueantes de las corrientes IK puros que favorecen la aparición de los Pptempranos a FC bajas



Dronedrona posee múltiples propiedades

- ▶ Eficacia antiarrítmica a nivel auricular y ventricular^{1,2}
- ▶ Efectos controladores de la frecuencia ventricular¹
- ▶ Efectos vasodilatadores²
- ▶ Efectos antiadrenérgicos³: Bloqueo parcial de los receptores:
 - Bloqueo α : atenúa elevación de TA por adrenalina.
 - Bloqueo β_1 : atenúa taquicardización por isoproterenol.
 - Bloqueo β_2 : atenúa hipotensión por isoproterenol.
- ▶ Propiedades hipotensoras⁴

1 Gautier P, et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41(2):191-202.

2 Hodeige D, et al. *European Journal of Pharmacology* 1995;279:25-32.

3 Guiraudou P, et al. *European Journal of Pharmacology* 2004;496:119-127.

4 Hohnloser SH. Et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-678

Perfil farmacológico de dronedarona

Absorción

- Absorción del 70%-94% en voluntarios sanos.
- El efecto de primer paso produce una biodisponibilidad $\approx 15\%$.
- $T_{\text{máx}} = 3-5$ horas.
- Los alimentos incrementan la biodisponibilidad de 2 a 4 veces.

Distribución

- Unión a proteínas plasmáticas $> 99\%$ (albúmina).
- Volumen de distribución medio es de 1.440 a 3.440 L.

Metabolismo

- Presenta una metabolización extensa por el CYP3A4.
- El metabolito SR35021 puede contribuir a la actividad farmacológica de dronedarona (3-10 veces menos potente).

Excreción y eliminación

- La vía principal de excreción es la fecal (84%).
- No se excreta dronedarona inalterada en la orina.
- La semivida de dronedarona es de 27-31 horas tras la administración repetida de 400 mg dos veces al día.
- El estado de equilibrio se alcanza en 4-8 días.

Perfil farmacológico de dronedarona

Absorción

- Absorción del 70%-94% en voluntarios sanos.
- El efecto de primer paso produce una biodisponibilidad \approx 15%.
- $T_{\text{máx}}$ = 3-5 horas.
- Los alimentos incrementan la biodisponibilidad de 2 a 4 veces.

Distribución

- Unión a proteínas plasmáticas $>$ 99% (albúmina).
- Volumen de distribución medio es de 1.440 a 3.440 L

Metabolismo

- Presenta una metabolización extensa por el CYP3A4.
- El metabolito SR35021 puede contribuir a la actividad farmacológica de dronedarona (3-10 veces menos potente).

Excreción y eliminación

- La vía principal de excreción es la fecal (84%).
- No se excreta dronedarona inalterada en la orina.
- La semivida de dronedarona es de 27-31 horas tras la administración repetida de 400 mg dos veces al día.
- El estado de equilibrio se alcanza en 4-8 días.

Perfil farmacológico de dronedarona

Absorción

- Absorción del 70%-94% en voluntarios sanos.
- El efecto de primer paso produce una biodisponibilidad \approx 15%.
- $T_{\text{máx}}$ = 3-5 horas.
- Los alimentos incrementan la biodisponibilidad de 2 a 4 veces.

Distribución

- Unión a proteínas plasmáticas > 99% (albúmina).
- Volumen de distribución medio es de 1.440 a 3.440 L

Metabolismo

- Presenta una metabolización extensa por el CYP3A4.
- El metabolito SR35021 N debutilo es activo y puede contribuir a la actividad farmacológica de dronedarona (3-10 veces menos potente).

Excreción y eliminación

- La vía principal de excreción es la fecal (84%).
- No se excreta dronedarona inalterada en la orina.
- La semivida de dronedarona es de 27-31 horas tras la administración repetida de 400 mg dos veces al día.
- El estado de equilibrio se alcanza en 4-8 días.

Perfil farmacológico de dronedarona

Absorción

- Absorción del 70%-94% en voluntarios sanos.
- El efecto de primer paso produce una biodisponibilidad \approx 15%.
- $T_{\text{máx}}$ = 3-5 horas.
- Los alimentos incrementan la biodisponibilidad de 2 a 4 veces.

Distribución

- Unión a proteínas plasmáticas > 99% (albúmina).
- Volumen de distribución medio es de 1.440 a 3.440 L

Metabolismo

- Presenta una metabolización extensa por el CYP3A4.
- El metabolito SR35021 N debutilo es activo y puede contribuir a la actividad farmacológica de dronedarona (3-10 veces menos potente).

Excreción y eliminación

- La vía principal de excreción es la fecal (84%).
- No se excreta dronedarona inalterada en la orina.
- La semivida de eliminación de dronedarona es de 27-31 horas tras la administración repetida de 400 mg dos veces al día quedando completamente eliminada tras 2 semanas
- El estado de equilibrio se alcanza en 4-8 días.

▶ VARIABILIDAD FARMACOCINETICA:

- MUJERES
- < 60 KG
- > 65 AÑOS.



NIVELES PLASMATICOS

▶ INTERACCIONES CON FF y ALIMENTOS

- Se metaboliza por CYP3A4
- Niveles plasmáticos aumentan con FF o alimentos que inhiben CYP3A4 y disminuye con inductores del CYP3A4
- Dronedarona es inhibidor moderado de CYP3A4, produce aumento de fármacos sustrato de CYP3A4 y CYP2D6

▶ INTERACCIONES CON FF y ALIMENTOS

- **Dronedarona se metaboliza por CYP3A4**

- **Niveles plasmáticos aumentan con FF o alimentos que inhiben CYP3A4 :**

- Inhibidores potentes de CYP3A4: ketoconazol (C_{max} X17), itraconazol, nefazodona, ritonavir, claritromicina, nefazodona, posaconazol, telitromizina voriconazol
- Zumo de pomelo: C_{max} X3, bloqueantes de los canales del Ca y probablemente eritromicina

- **Niveles plasmáticos disminuyen con FF inductores del CYP3A4 :**

- Rifampicina, fenobarbital, carbamacepina, fenitoina, hierba de San Juan (hipérico)

- **Dronedarona es inhibidor moderado de CYP3A4, produce aumento de fármacos sustrato de CYP3A4 y CYP2D6**

- Simvastatina (dar dosis mas bajas , vigilar toxicidad muscular) betabloqueantes (1,3x), antagonistas del calcio (1,5X).

▶ INTERACCIONES CON FF y ALIMENTOS

- **Digoxina:**

- Inhibe el transportador Gp P , aumenta 2,5x niveles de digoxina , debe reducirse dosis 50% y monitorizar

- **Warfarina y Losartan:**

- no interacciones clínicamente relevantes

- **Fármacos que prolongan el QT (riesgo de TdP):**

- fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos triclicos, algunos macólidos, terfenadina y ANTIARRITMICOS CLASE I y III

- **Pantoprazol :**

- no efecto significativo sobre farmacocinética de Dronedarona

Desarrollo clínico de dronedarona

Fase I

46 estudios:

**37 en voluntarios sanos n = 901 hasta 14 días
9 en otras poblaciones n = 234 hasta 30 días**

Fase II

4 estudios:

DAFNE, DR13151, LT53841, ACT2401

Fase III

6 estudios:

**EURIDIS/ADONIS, ERATO, ANDROMEDA
ATHENA y DIONYSOS**

Desarrollo clínico de dronedarona. Fases II y III

Fibrilación auricular


 DAFNE

 EURIDIS/ADONIS

 ERATO

 DIONYSOS

 ATHENA

 ATHENA
Análisis retrospectivos

Disfunción VI

 ATC2401

 ANDROMEDA



Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study

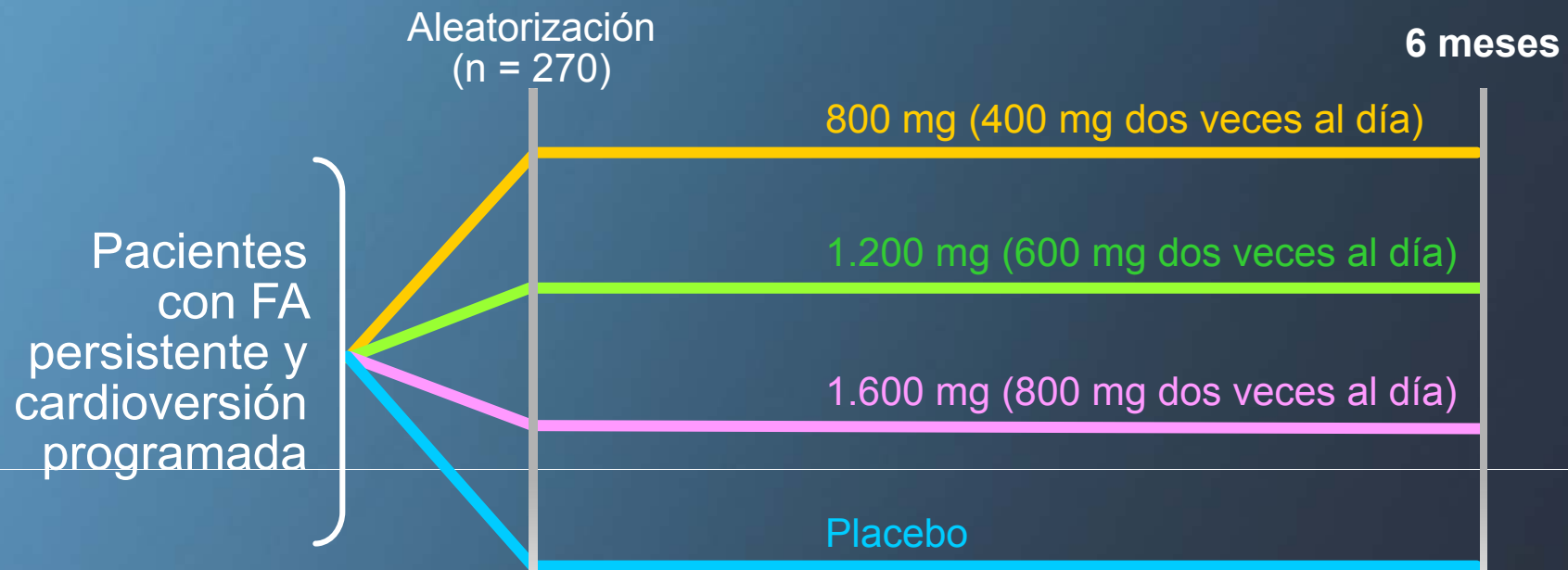
Paul Touboul^a, Josep Brugada^b, Alessandro Capucci^c, Harry J.G.M. Crijns^d,
Nils Edvardsson^e, Stefan H. Hohnloser^{f*}

DAFNE

Dronedarone **A**trial **F**ibrillation **N** Study After
Electrical Cardioversión

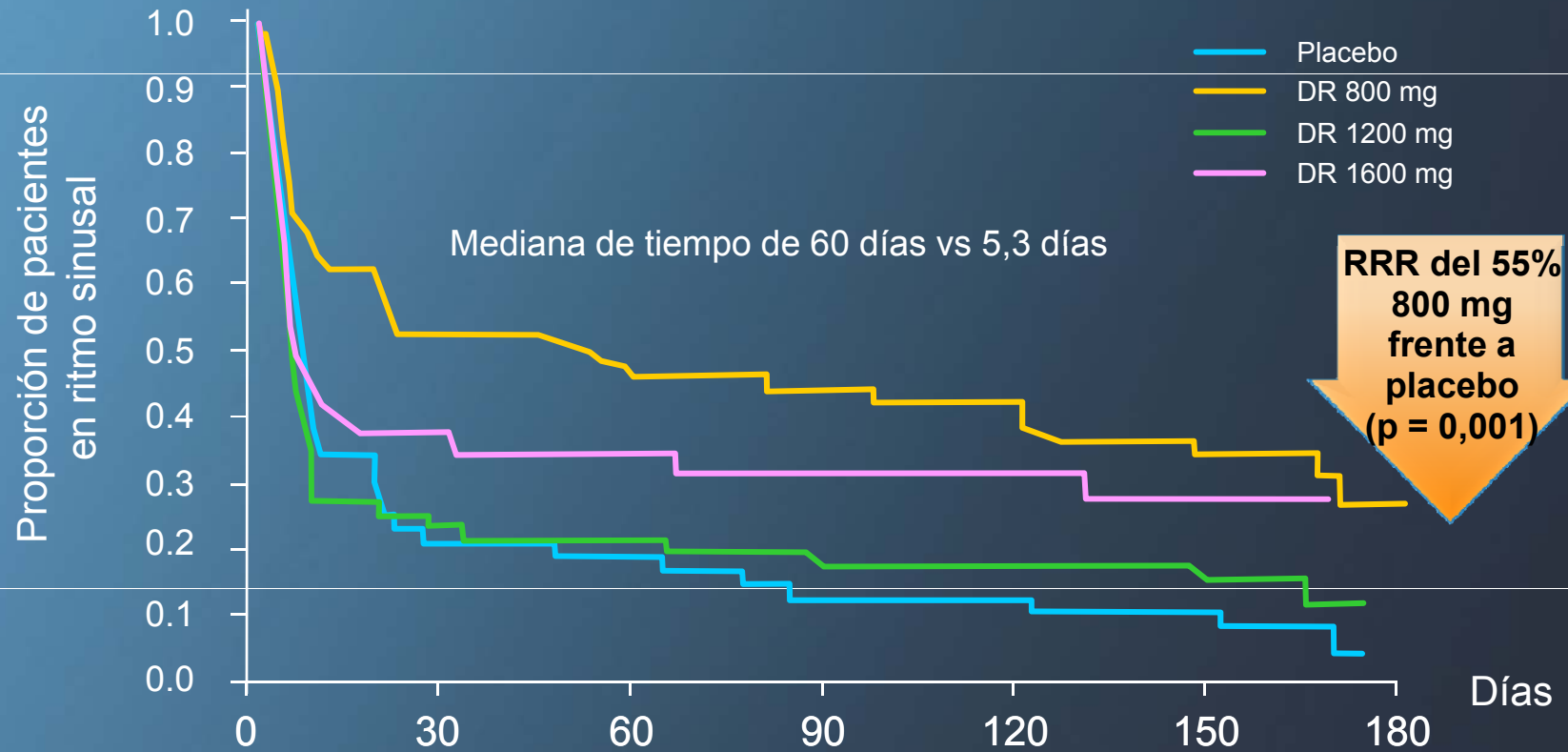
DAFNE: Diseño del estudio

Estudio prospectivo y aleatorizado, realizado en 50 hospitales de 11 países



- ▶ Se realizó una cardioversión eléctrica si el ritmo sinusal no se restauraba tras inicio del fármaco en los primeros 5-7 días.
- ▶ Los pacientes con cardioversión satisfactoria continuaron el tratamiento durante los 6 meses

DAFNE: Dronedarona 400 mg/12h prolongó de forma significativa el tiempo hasta la 1ª recurrencia de FA



n exp.

Placebo	48	12	11	8	8	7	5
DR 800 mg	54	29	26	25	24	21	18
DR 1200 mg	54	14	13	12	11	11	9
DR 1600 mg	43	15	12	11	11	9	8

DAFNE: Dronedarona 400 mg/12h fue bien tolerada, sin aparición de proarritmogenia y sin toxicidad orgánica

Acontecimientos adversos que llevaron a la retirada del fármaco	Placebo n = 66	DR 800 mg n = 76	DR 1200 mg n = 66	DR 1600 mg n = 62	Dronedarona n = 204
Total	0 (0.0)	3 (3.9)	5 (7.6)	14 (22.6)	22 (10.8)
Gastrointestinales ¹	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.5)	7 (11.3)	9 (4.4)
Trastornos generales ¹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	4 (6.5)	5 (2.5)
Insuficiencia cardíaca	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.0)
Sistema nervioso central (mareos)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
Dermatológicos	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
Extrasístoles	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Prolongación del QT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
Taquicardia supraventricular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Trombosis	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

1 Los trastornos gastrointestinales incluyen diarrea, vómitos, náuseas y gastroenteritis.

2 Los trastornos generales incluyen malestar general, lesión accidental, shock anafiláctico y disminución del peso.

Touboul P, et al. *Eur Heart J.* 2003;24:1481-7.

DAFNE: Conclusiones

- ▶ DAFNE fue el primer estudio prospectivo y aleatorizado que evaluó la eficacia y la seguridad de dronedarona en pacientes con FA persistente sometidos a cardioversión.
- ▶ Los resultados demostraron que dronedarona, a dosis de 400 mg dos veces al día, incrementaba significativamente el tiempo hasta la primera recurrencia de FA en comparación con placebo.
- ▶ A la dosis de 400 mg dos veces al día, el fármaco fue bien tolerado y seguro.
 - Ausencia de anomalías tiroideas.
 - Ausencia de proarritmias.
- ▶ A tenor de estos resultados, se eligió la dosis de dronedarona 400 mg dos veces al día para su evaluación más exhaustiva en los estudios EURIDIS/ADONIS en fase III.

EURIDIS

EURopean Trial **I**n Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving **D**ronedarone for the Maintenance of **S**inus Rhythm

ADONIS

American-Australian-African Trial with **D**ronedar**ON**e **I**n Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of **S**inus Rhythm

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

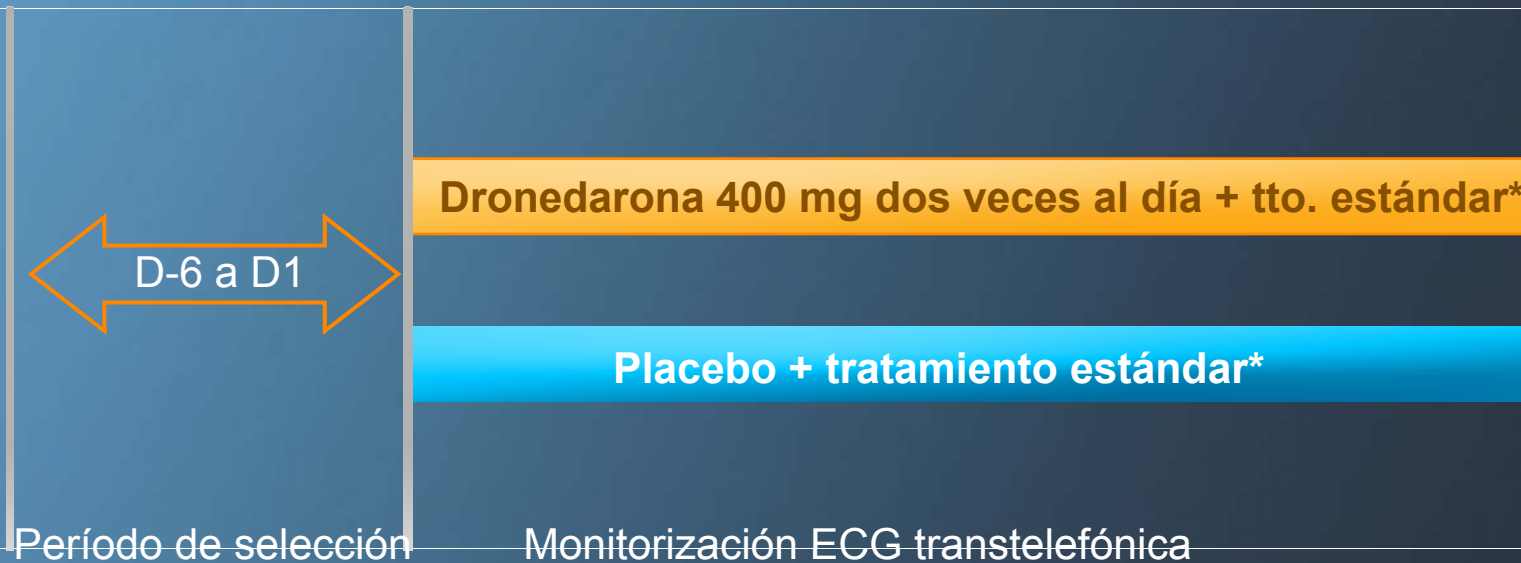
Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter

Bramah N. Singh, M.D., D.Sc., Stuart J. Connolly, M.D., Harry J.G.M. Crijns, M.D., Denis Roy, M.D., Peter R. Kowey, M.D., Alessandro Capucci, M.D., Ph.D., David Radzik, M.D., Etienne M. Aiot, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the EURIDIS and ADONIS Investigators*

EURIDIS/ADONIS: Diseño del estudio

Aleatorización dronedarona : placebo = 2 : 1

12 meses



- ▶ El estudio EURIDIS se realizó en 12 países europeos en 80 hospitales.
- ▶ El estudio ADONIS se realizó en 115 hospitales de 4 continentes.

* El tratamiento estándar podía incluir fármacos controladores de la frecuencia (betabloqueantes, antagonistas del calcio o digoxina), fármacos antitrombóticos (anticoagulantes orales o tratamiento antiagregante a largo plazo) u otros fármacos cardiovasculares, como IECAs, ARaII y estatinas.

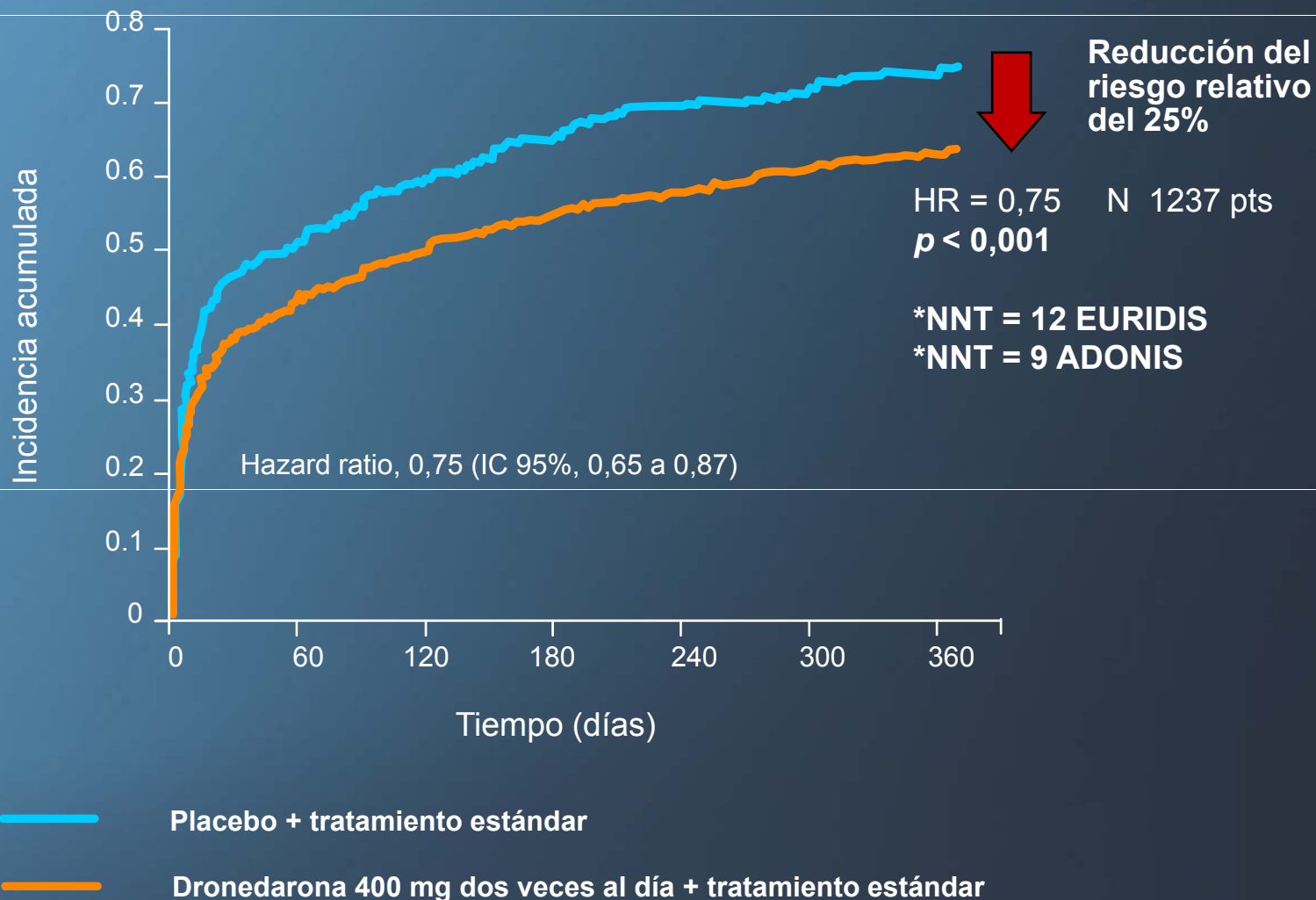
Singh BN, *et al.* *N Engl J Med.* 2007;357:987-99.

EURIDIS/ADONIS: Con Dronedaron a las recurrencias fueron menos frecuentes

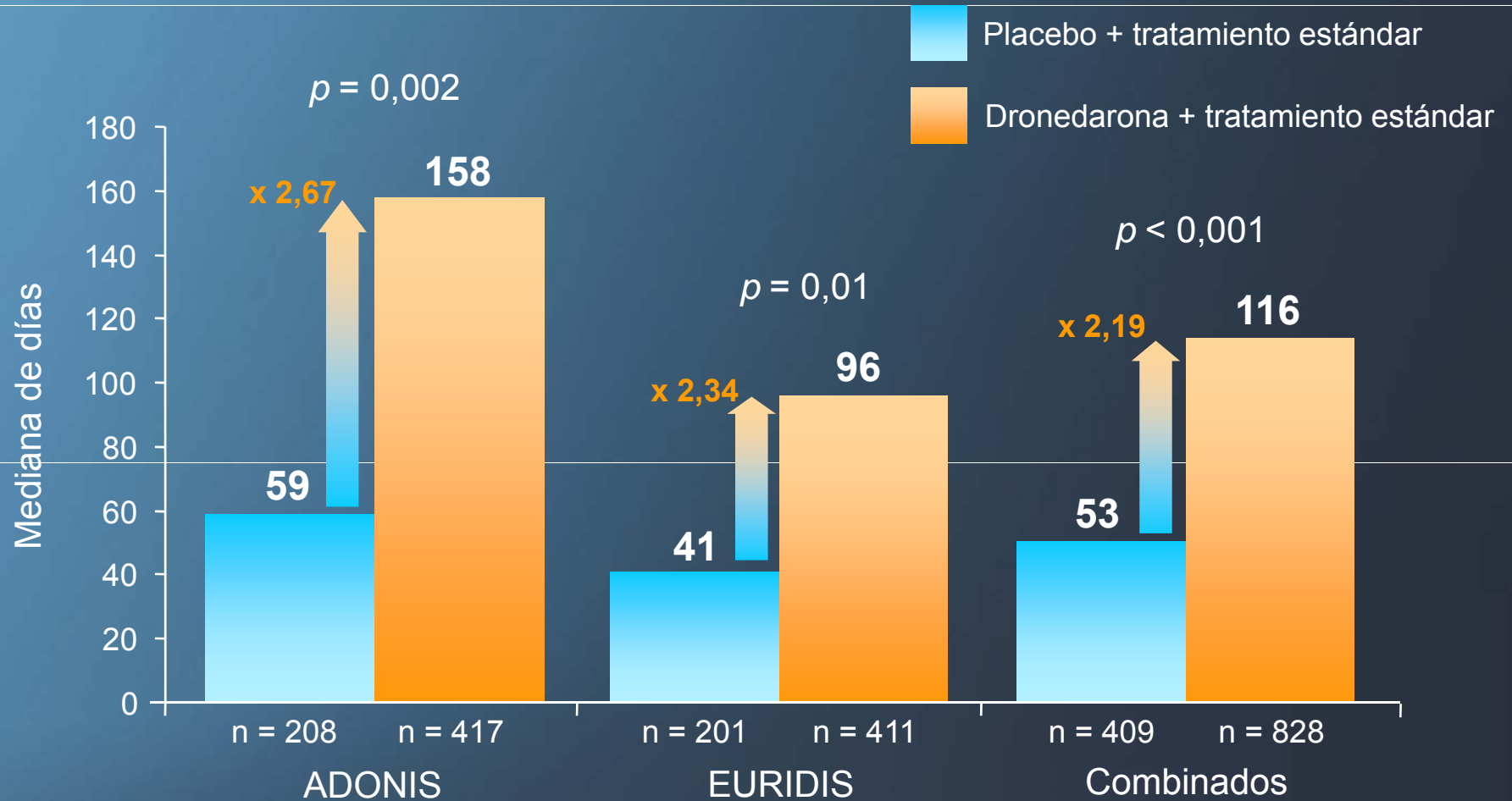
(% Recurrencia 75,2 vs 64,1 p < 0,001)

(% sin recurrencia sintomática 54 vs 62,3 p 0,001)

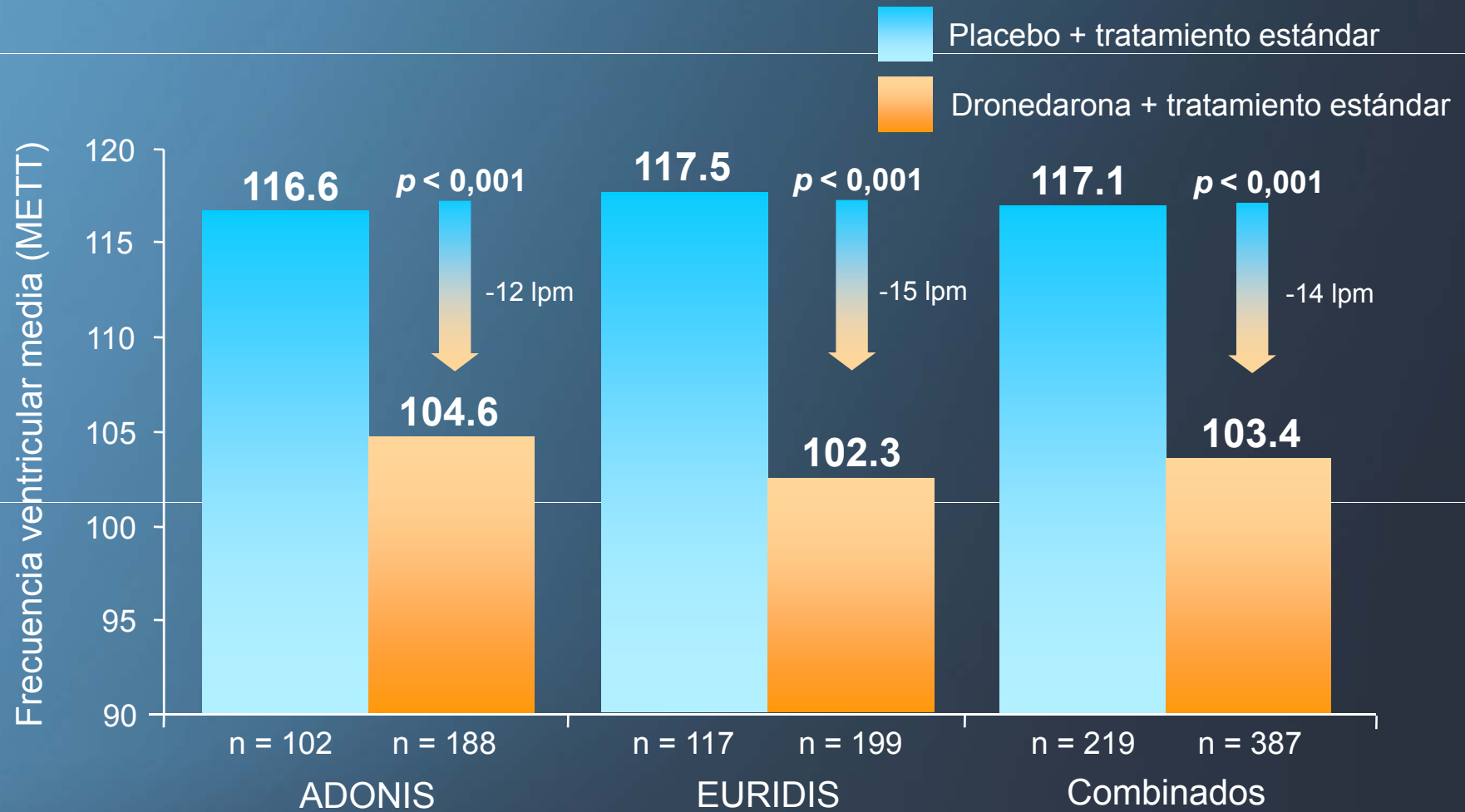
(Tiempo hasta 1 recurrencia 53 vs 113 días p < 0,001)



EURIDIS/ADONIS: Dronedarona aumentó en más del doble el tiempo hasta la 1ª recurrencia de FA

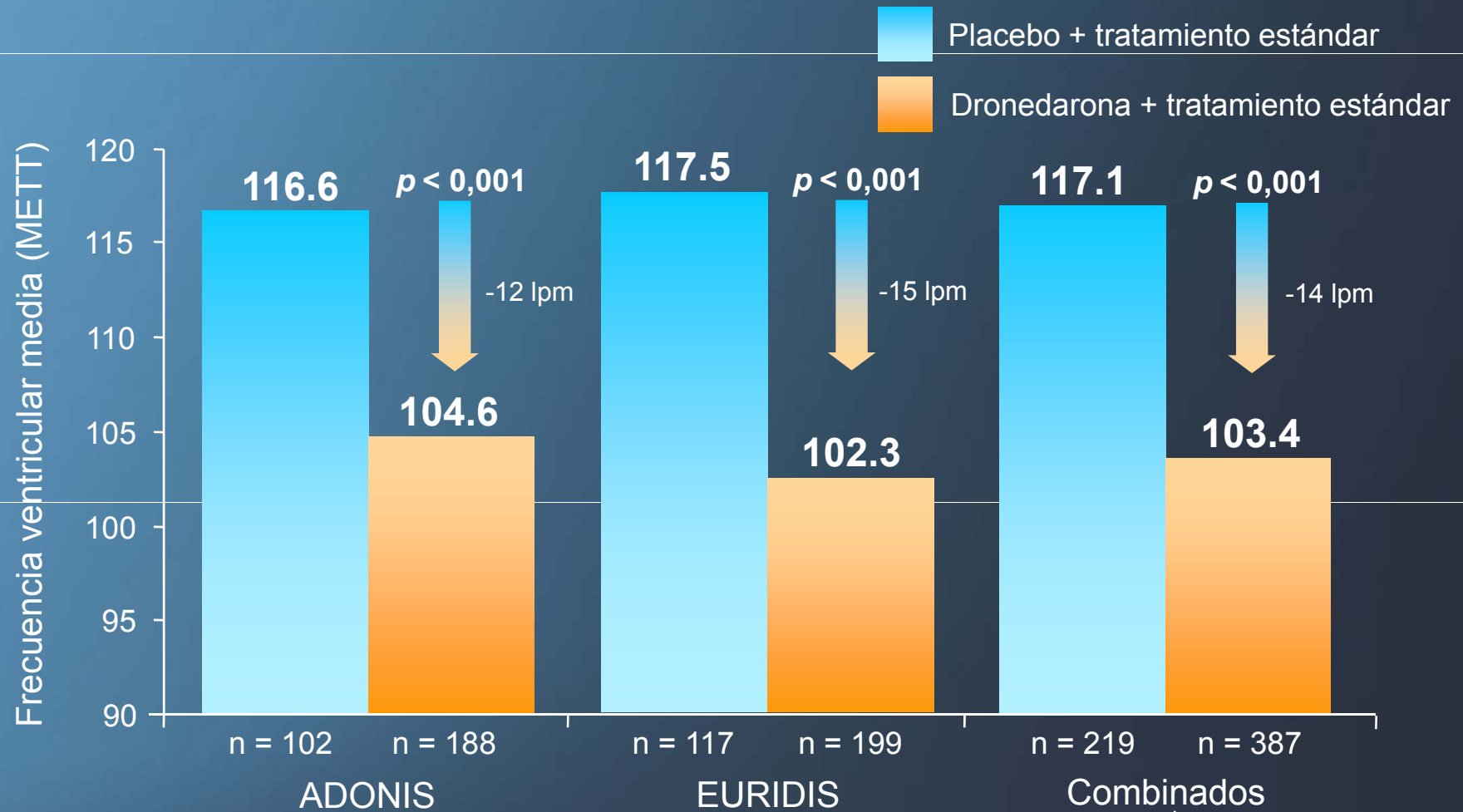


EURIDIS/ADONIS: Dronedarona demostró una disminución significativa de la frecuencia ventricular



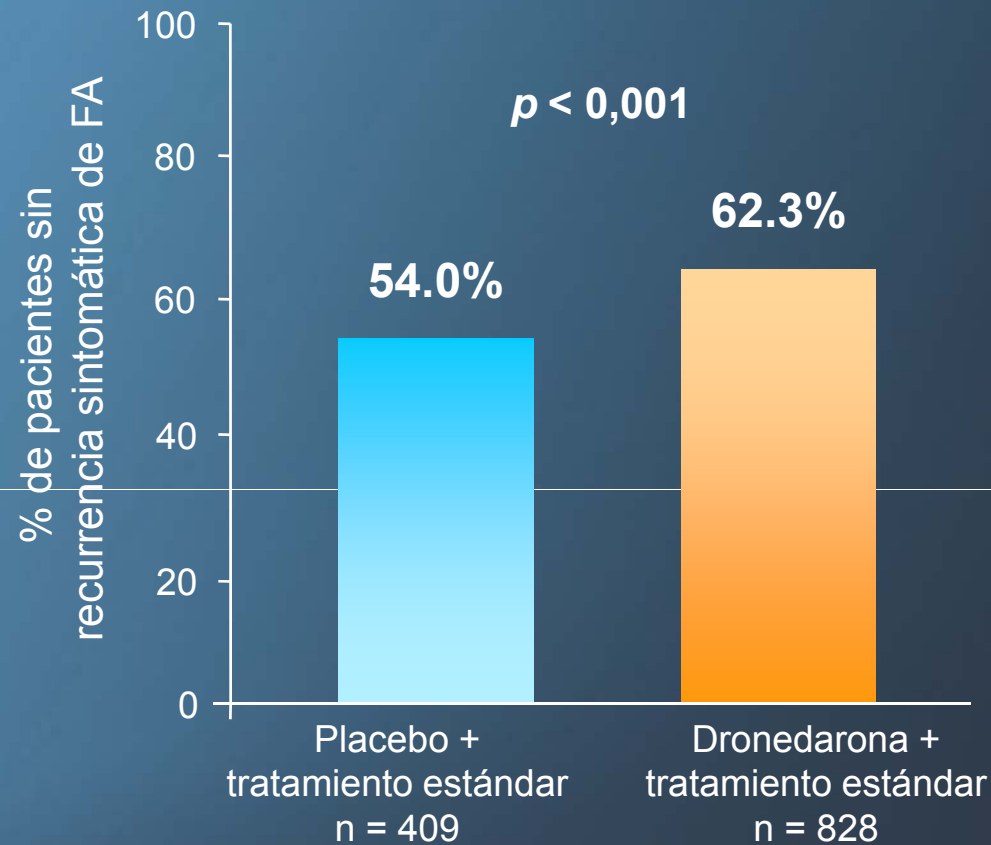
METT = monitorización electrocardiográfica transtelefónica.
Singh BN, et al. *N Engl J Med.* 2007;357:987-99.

EURIDIS/ADONIS: Dronedarona demostró una disminución significativa de la frecuencia ventricular



METT = monitorización electrocardiográfica transtelefónica.
Singh BN, et al. *N Engl J Med.* 2007;357:987-99.

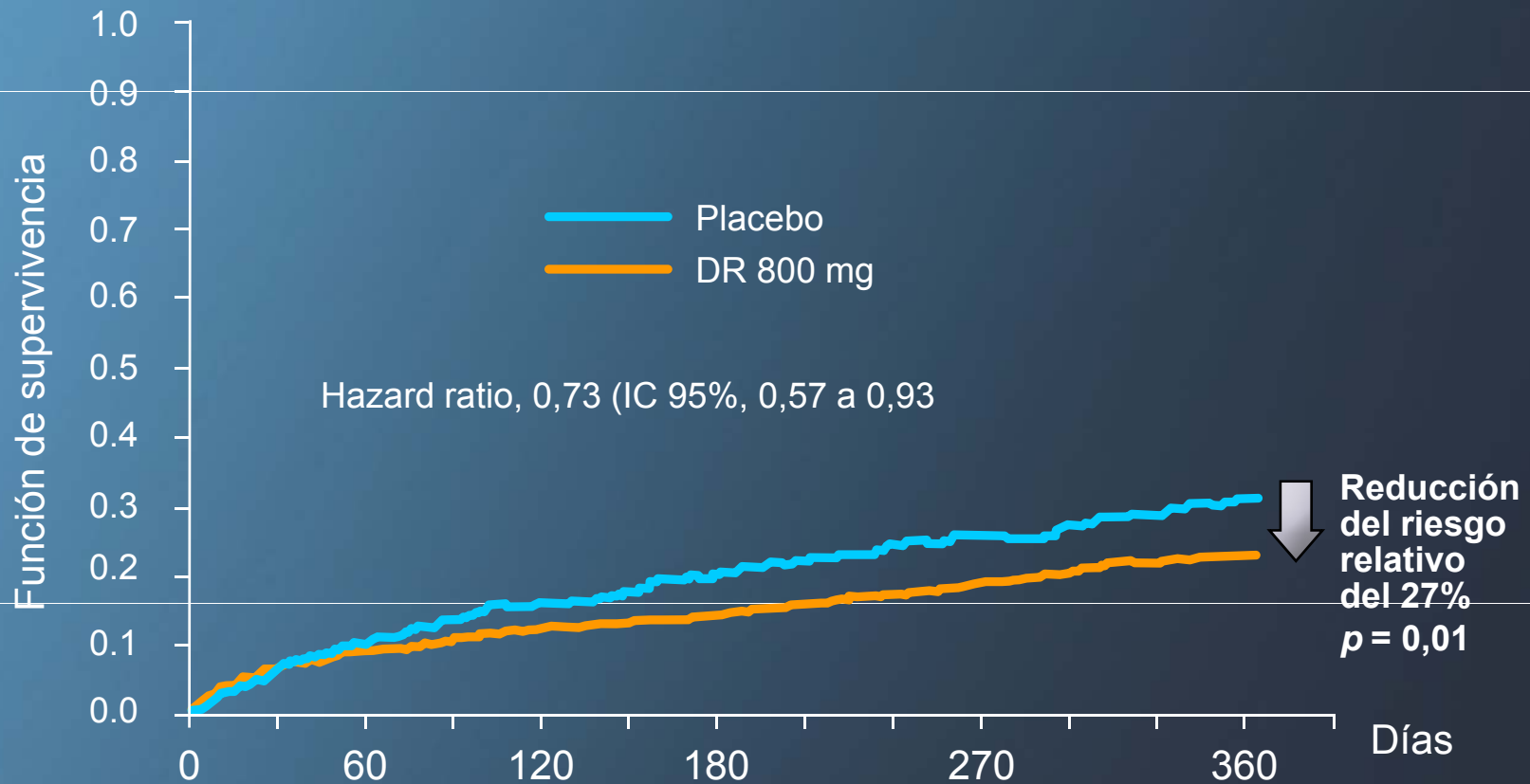
EURIDIS/ADONIS: El 62% de los pacientes tratados con dronedarona no presentó recurrencias sintomáticas de FA en el seguimiento a 1 año



EURIDIS/ADONIS: Las tasas de acontecimientos adversos con dronedarona fueron similares a las de placebo

Acontecimiento	Placebo n = 409	Dronedarona n = 828	p
Muertes - n.º (%)			
Por cualquier causa	3 (0.7)	8 (1.0)	1.00
Muerte súbita	1 (0.2)	4 (0.5)	1.00
Acontecimientos pulmonares - n.º (%)			
Tos	7 (1.7)	19 (2.3)	0.67
Disnea	15 (3.7)	27 (3.3)	0.74
Acontecimientos endocrinos - n.º/n.º total (%)			
Hipertiroidismo	56/396 (14.1)	67/801 (8.4)	0.002
Hipotiroidismo	14/396 (3.5)	44/801 (5.5)	0.15
Acontecimientos cardíacos - n.º (%)			
Bradicardia o bloqueo de la conducción (cualquier tipo)	8 (2.0)	22 (2.7)	0.56
Bradicardia o bloqueo de la conducción (grave)	3 (0.7)	8 (1.0)	1.00
Insuficiencia cardíaca o shock (cualquiera)	4 (1.0)	20 (2.4)	0.12
Insuficiencia cardíaca o shock (grave)	3 (0.7)	13 (1.6)	0.29
Gastrointestinales			
Diarrea	20 (4.9)	59 (7.1)	0.14
Náuseas	14 (3.4)	36 (4.3)	0.54
Elevación de la creatinina sérica	1 (0.2)	20 (2.4)	0.004

EURIDIS/ADONIS: Un análisis retrospectivo demostró que dronedarona redujo significativamente el riesgo relativo de muerte o primera hospitalización por cualquier causa un 27%



Pacientes en riesgo:

Placebo	409	320	272	241	205	179
DR 800 mg	828	668	597	559	494	440

EURIDIS/ADONIS: Conclusiones

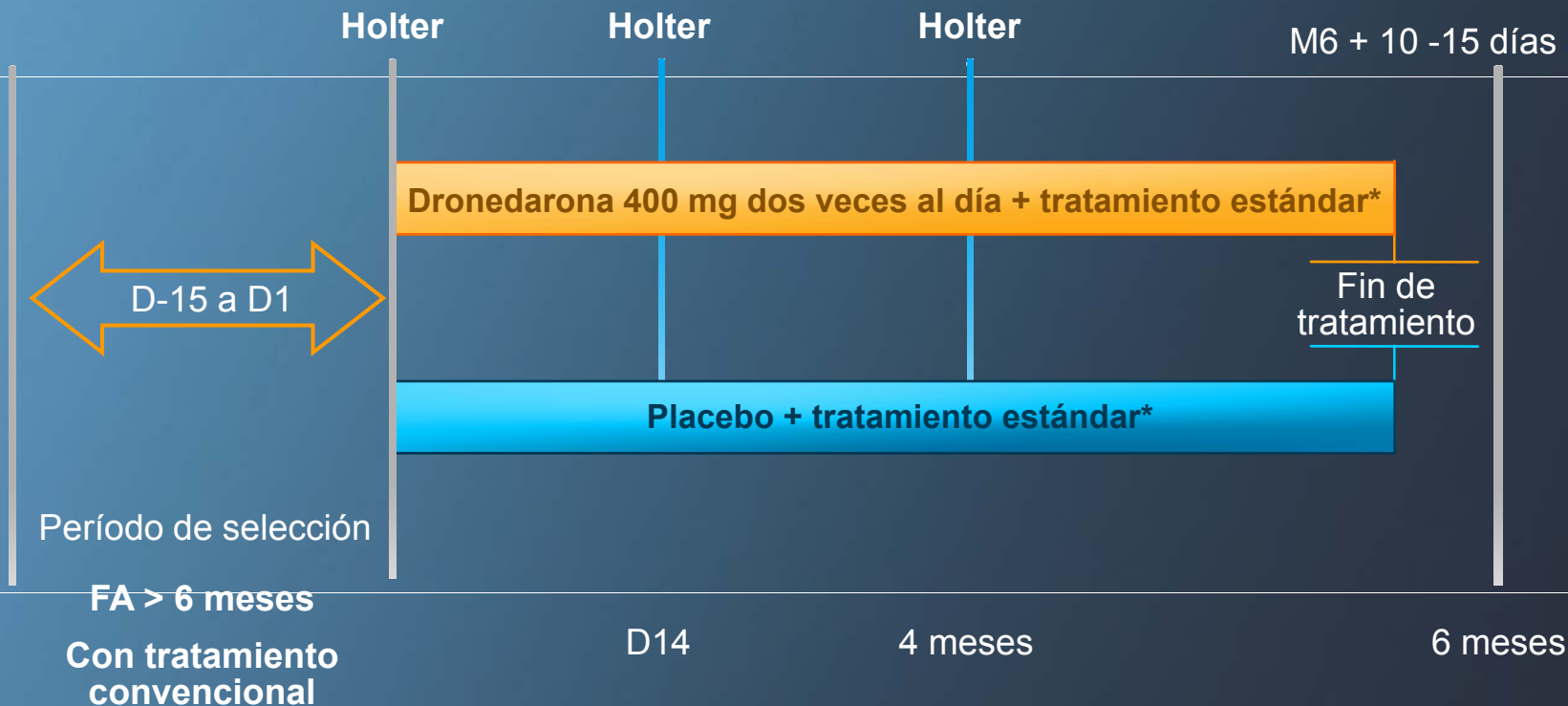
- ▶ Ambos estudios EURIDIS y ADONIS demostraron que dronedarona fue significativamente más eficaz que placebo añadida al tratamiento estándar **para prolongar el tiempo hasta la primera recurrencia** sintomática o asintomática en pacientes con FA paroxística o persistente.
- ▶ Además de este efecto controlador del ritmo, dronedarona logró una **disminución significativa de la frecuencia ventricular** durante la primera recurrencia de FA.
- ▶ Dronedarona se toleró bien y tuvo un perfil de **seguridad** similar al de placebo.
 - No se notificaron torsades de pointes.
 - Sin indicios de toxicidad orgánica (tiroidea, pulmonar, etc.)
 - No hubo emperoramiento de la ICC.
- ▶ Un análisis **retrospectivo mostró una reducción significativa de muerte por cualquier causa u hospitalización** en comparación con el placebo.

ERATO

**Efficacy and Safety of DRonedArone for The COntrol of
Ventricular Rate during Permanent Atrial Fibrillation study**

ERATO: Diseño del estudio

Aleatorización dronedarona : placebo = 1 : 1



ERATO

n

Placebo

89

Dronedarona

85

Total

174

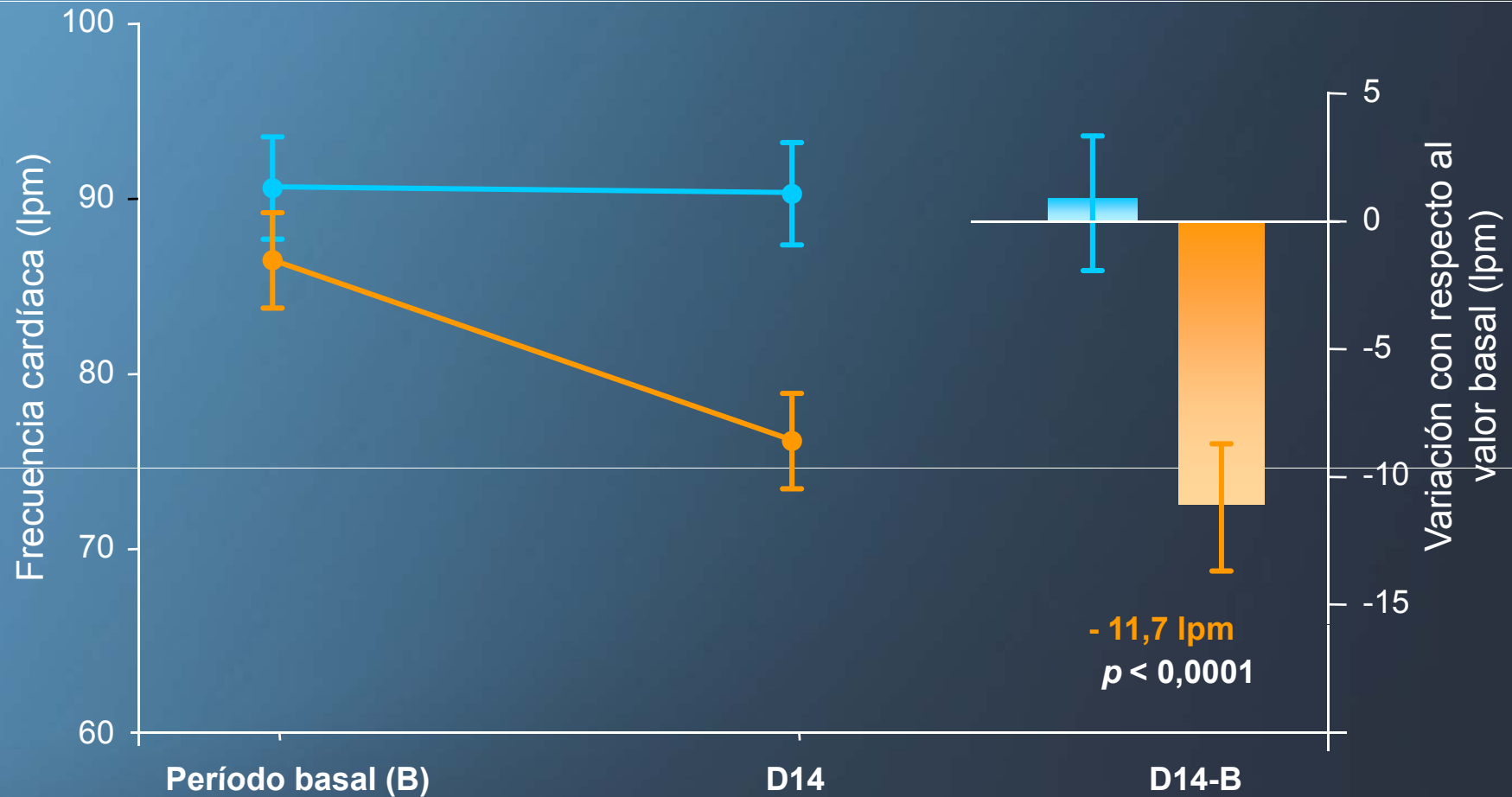
*El tratamiento estándar podía incluir fármacos para el control de la frecuencia (betabloqueantes y/o antagonistas del Ca y/o digoxina) y/o tratamiento antitrombótico (antagonistas de la vitamina K y/o aspirina y otros tratamientos antiagregantes) y/o otros fármacos cardiovasculares, como inhibidores de la ECA/BRA y estatinas.

Davy et al. *Am Heart J.* 2008;156:527.e1-527.e9.

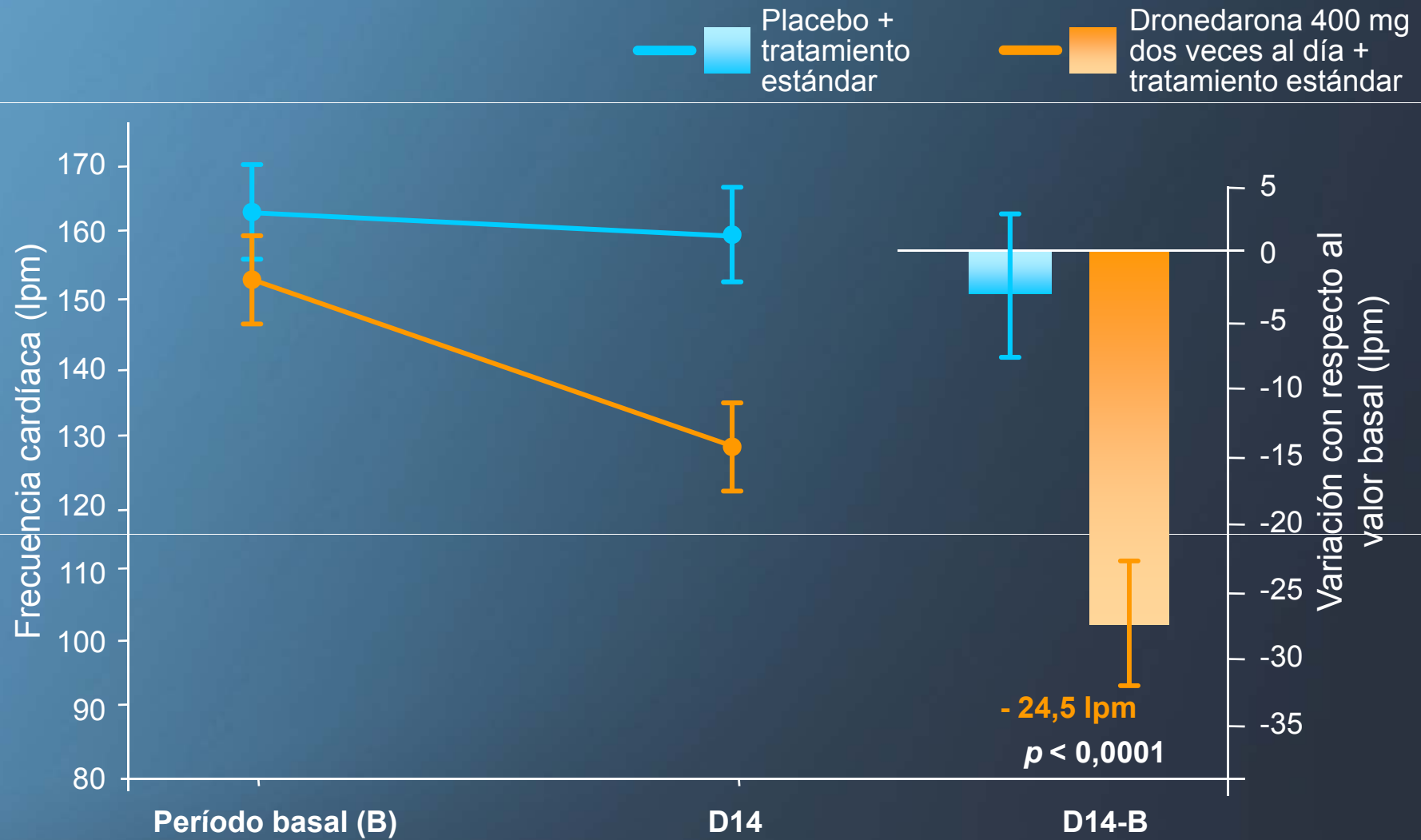
ERATO: Dronedarona disminuyó significativamente la frecuencia ventricular en reposo en 11,7 lpm

► Evaluación con Holter de 24 horas

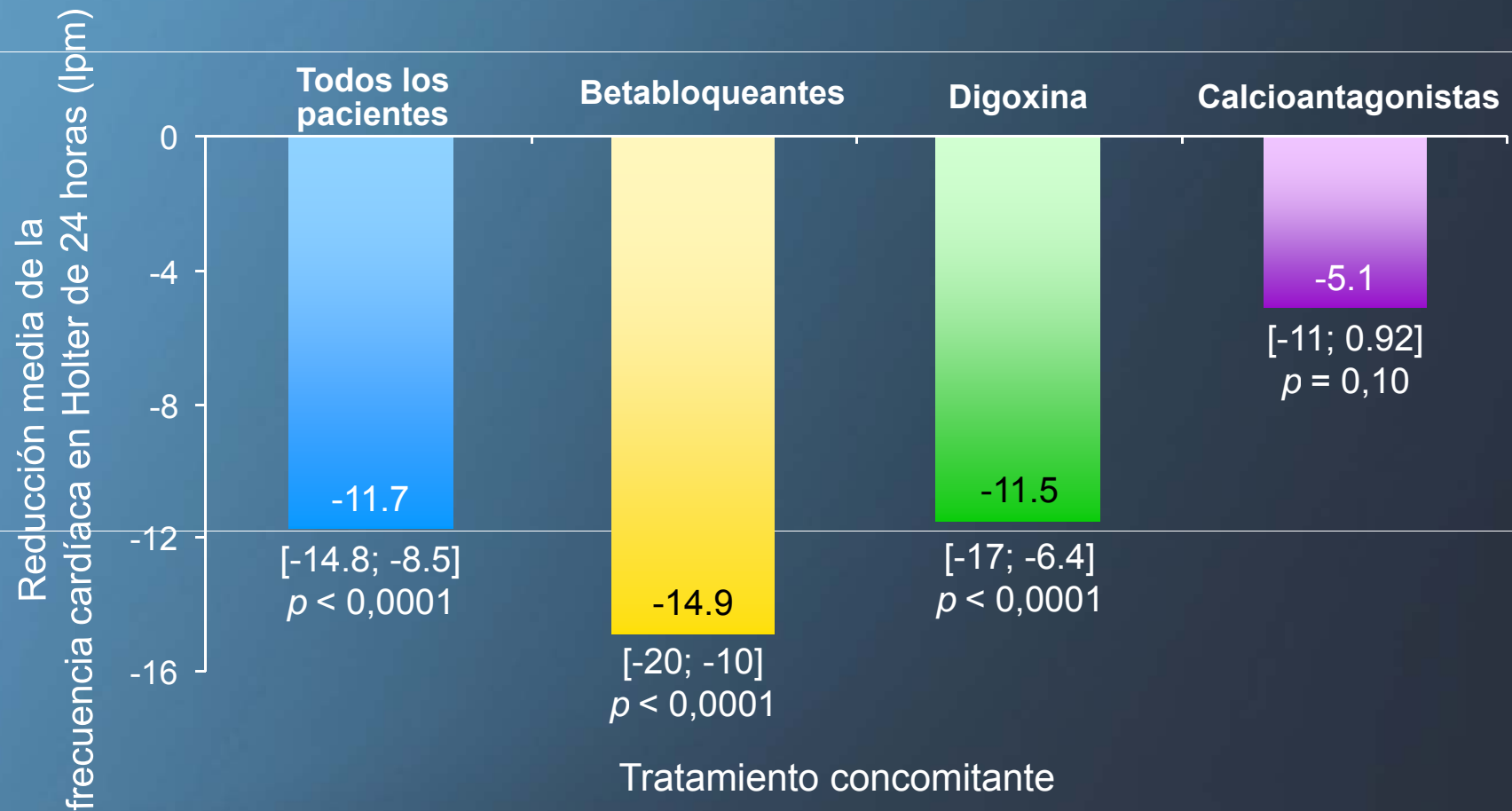
- Placero + tratamiento estándar
- Dronedarona 400 mg dos veces al día + tratamiento estándar



ERATO: Dronedarona disminuyó significativamente la frecuencia ventricular en ejercicio máx. en 24,5 lpm



ERATO: Los efectos de dronedarona fueron adicionales a los de otros fármacos para el control de frecuencia



ERATO: Dronedaronona perfil de seguridad favorable

Acontecimientos adversos	Placebo n = 89 (%)	Dronedaronona 400 mg dos veces al día n = 85 (%)
AA de cualquier tipo	53 (60)	65 (77)
AA graves	12 (14)	14 (17)
Muertes	0 (0)	1 (1)
Retiradas permanentes por AA de cualquier tipo	9 (10)	13 (15)

- ▶ No se notificaron torsades de pointes

ERATO: Conclusiones

- ▶ El estudio ERATO confirmó los efectos beneficiosos de dronedarona al proporcionar un **mayor control de la frecuencia en pacientes con FA permanente** tratados con estrategia de frecuencia.
- ▶ Este efecto beneficioso fue:
 - Añadido al efecto de los fármacos para el control de frecuencia.
 - Mantenido en el tiempo.
 - Tanto en reposo como durante el ejercicio.
 - Sin deteriorar la capacidad para el ejercicio.
- ▶ Dronedarona fue bien tolerada, **sin toxicidad orgánica ni proarritmias**.
- ▶ El estudio ERATO demuestra la eficacia de dronedarona para el control de la frecuencia y su seguridad en pacientes con FA permanente.

ANDROMEDA

ANtiarrhythmic trial with **DRO**naderone in **M**oderate to severe
CHF **E**valuating morbidity **D**ecre**A**se

Antecedentes y Objetivo

- ▶ En el estudio piloto ACT2401 se ensayó dronedarona en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (DVI) clases II-III de la NYHA, con buenos resultados (pendiente de publicación).
- ▶ El estudio ANDROMEDA se diseñó para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de alto riesgo con disfunción del ventrículo izquierdo DSVI y descompensación aguda reciente: tenía como objetivo evaluar los efectos potencialmente beneficiosos de dronedarona en la mortalidad por cualquier causa o en la hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.
- ▶ Los pacientes no se seleccionaron en función de sus antecedentes de FA sino solamente por su IC.

Criterios de inclusión y exclusión

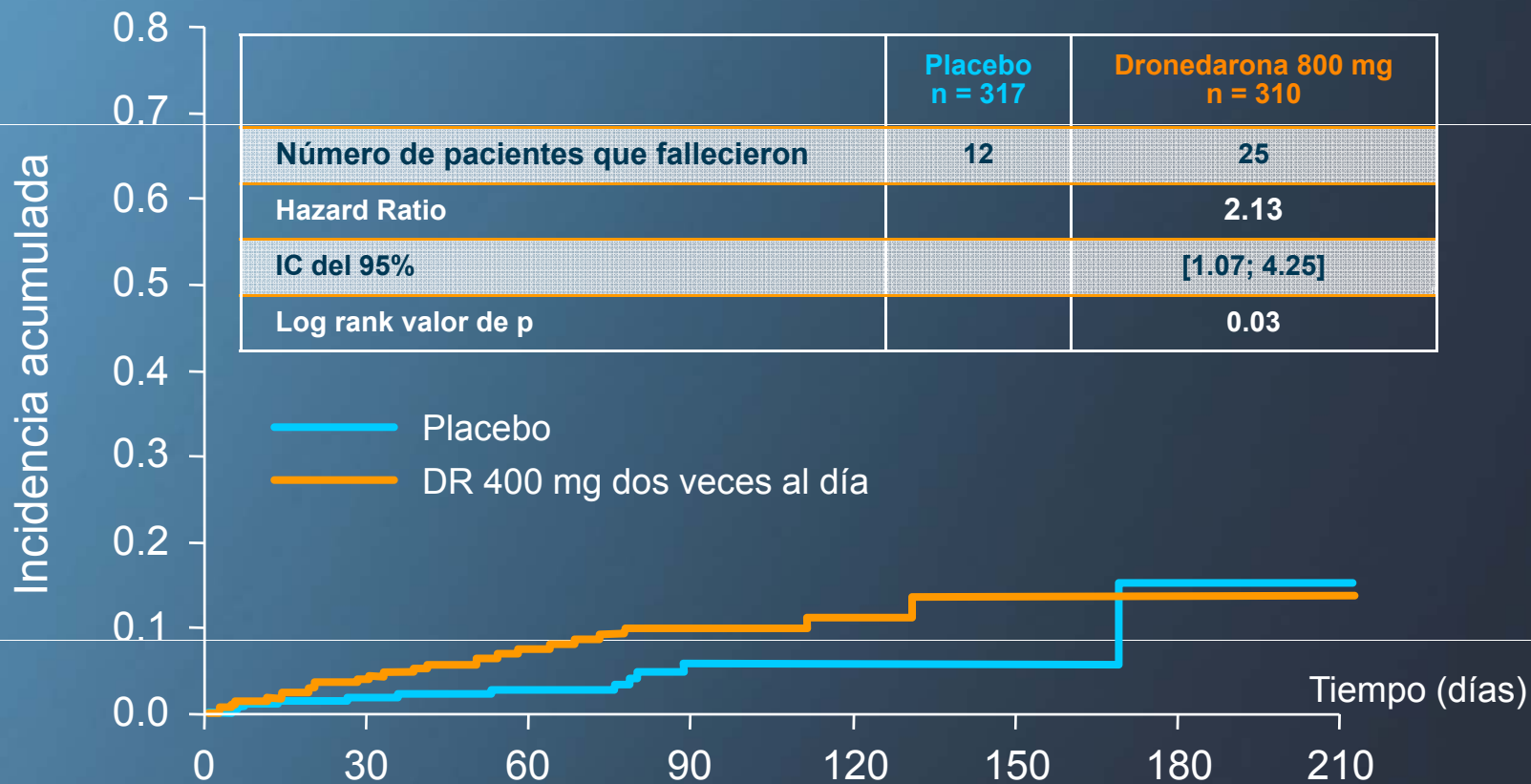
Criterios de inclusión

- ▶ Pacientes hospitalizados consecutivos.
- ▶ Edad ≥ 18 años.
- ▶ Presencia o sospecha de ICC sintomática (clase II-IV según la NYHA) con:
 - Al menos un episodio de descompensación de clase III-IV según la NYHA en el último mes.
 - Tratados con un diurético.
 - $IMP \leq 1,2 \sim FEVI \leq 0,35$.
 - Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

- ▶ Infarto agudo de miocardio < 7 días antes del cribado
- ▶ Frecuencia cardíaca < 50 latidos por minuto
- ▶ Intervalo PR $> 0,28$ segundos
- ▶ Bloqueo sinusal o auriculoventricular de segundo o tercer grado no tratado con marcapasos
- ▶ Antecedentes de torsades de pointes
- ▶ Intervalo QT corregido > 500 ms
- ▶ Potasio sérico $< 3,5$ mmol por litro
- ▶ Uso de fármacos antiarrítmicos de clase I o III o de fármacos causantes de torsades de pointes
- ▶ Otras enfermedades graves, incluidas cardiopatías
- ▶ Sin restricciones vinculadas a la función renal

Análisis intermedio: Incidencia acumulada de muerte por cualquier causa



Pacientes en riesgo:

Placebo	317	256	181	103	50	18	6	1
DR 400 mg dos veces al día	310	257	174	104	59	22	5	1

Causas de Mortalidad : Andromeda

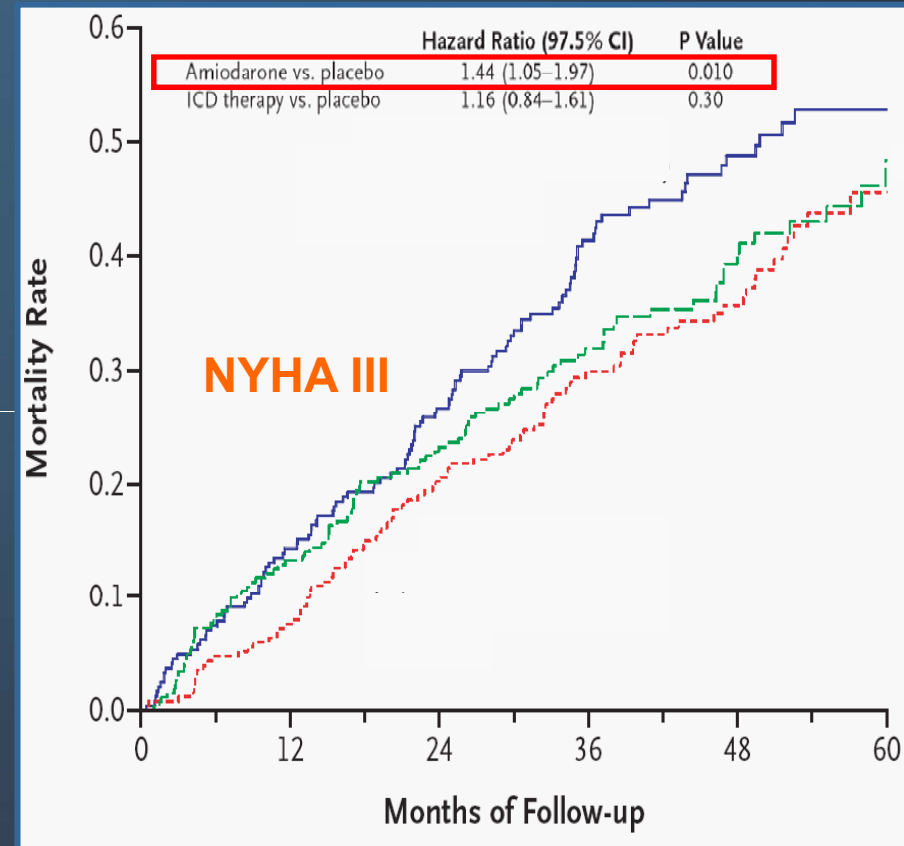
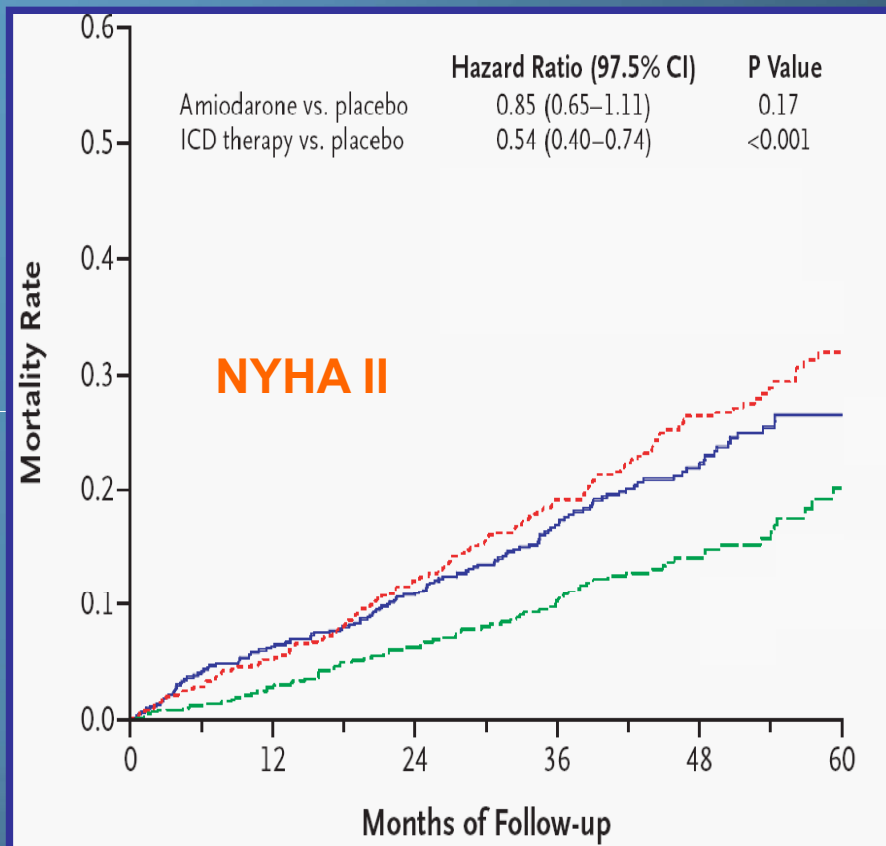
Table 2. Cause of Death.

Cause	Dronedarone Group (N= 310)	Placebo Group (N=317)
	<i>no. (%)</i>	
Cardiovascular	24 (7.7)	9 (2.8)
Myocardial infarction	0	2 (0.6)
Progressive heart failure	10 (3.2)	2 (0.6)
Documented arrhythmia	6 (1.9)	2 (0.6)
Other cardiovascular cause	3 (1.0)	0
Presumed cardiovascular cause	5 (1.6)	3 (0.9)
Arrhythmia or sudden death*	10 (3.2)	6 (1.9)
Noncardiovascular	1 (0.3)	3 (0.9)
Total	25 (8.1)	12 (3.8)

* Sudden death was defined by time and is also included in the other reported cardiovascular causes of death.

Estudio SCD-HeFT: Amiodarona en la clase III tuvo un efecto negativo sobre la mortalidad

Pacientes con ICC estable clases II-III NYHA y FEVI \leq 35% ; N=2.521



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 (AF/AFL)

Estudio ATHENA: un ensayo clínico singular

- ▶ **El mayor estudio con fármacos antiarrítmicos jamás realizado en pacientes con FA.**
 - Más de 4.600 pacientes con antecedentes de fibrilación auricular o flúter auricular.
 - Más de 550 hospitales de 37 países.
- ▶ **Los pacientes incluidos en el estudio ATHENA representaban a la población general con FA.**
- ▶ **Primer estudio sobre la FA en que se utilizaron variables de análisis "no convencionales"**
- ▶ **Variable Principal combinada de muerte por cualquier causa u hospitalización por causas cardiovasculares.**

ATHENA: Variables de análisis del estudio

▶ Variable Principal

- Variable de análisis combinada de hospitalización por causas cardiovasculares o muerte por cualquier causa.

▶ Variables Secundarias

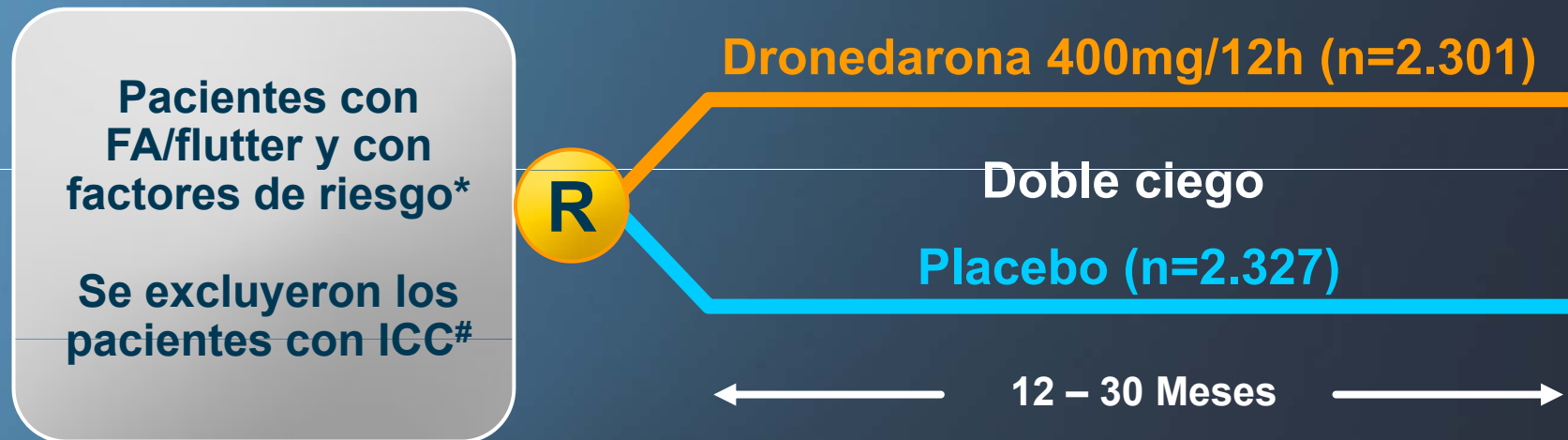
- Muerte por cualquier causa.
- Muerte por causa cardiovascular.
- Hospitalización por causas cardiovasculares.

▶ Variable de Seguridad

- Incidencia de cualquier acontecimiento adverso ocurrido durante el tratamiento, incluyendo los graves y los que llevan al abandono del fármaco en estudio.

ATHENA: Diseño del estudio

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con FA (paroxística o persistente, pero no permanente) realizado en más de 550 hospitales de 37 países con un seguimiento de 30 meses (mediana de 22 meses)



*Edad ≥ 75 y/o ≥ 70 años y ≥ 1 factor de riesgo (hipertensión arterial, diabetes, ACV/AIT previo, AI ≥ 50 mm, FEVI $< 0,40$)

#ICC de clase II-III descompensada recientemente o clase IV según la NYHA

ATHENA: Características basales de los pacientes

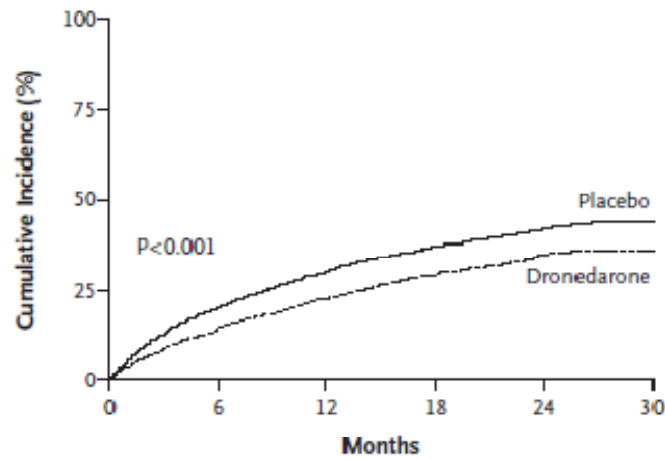
	Placebo n = 2.327	Dronedarona n = 2.301	Total pacientes n = 4.628
Edad (media ± DE en años)	71.7 ±9.0	71.6 ±8.9	72 ±9.0
< 65 años	442 (19.0%)	431 (18.7%)	873 (18.9%)
65 a 75 años	907 (39.0%)	923 (40.1%)	1830 (39.5%)
≥ 75 años	978 (42.0%)	947 (41.2%)	1925 (41.6%)
Mujeres	1.038 (44.6%)	1.131 (49.2%)	2.169 (46.9%)
FA/FIA en el período basal	586 (25.2%)	569 (24.7%)	1.155 (25.0%)
Cardiopatía estructural	1.402 (60.9%)	1.330 (58.3%)	2.732 (59.6%)
Hipertensión	1.996 (85.8%)	1.999 (86.9%)	3.995 (86.3%)
Cardiopatía coronaria	737 (31.7%)	668 (29.0%)	1405 (30.4%)
Valvulopatía	380 (16.3%)	379 (16.5%)	759 (16.4%)
Miocardiopatía no isquémica	131 (5.6%)	123 (5.3%)	254 (5.5%)
Antecedentes de ICC de clase II-III según la NYHA	515 (22.1%)	464 (20.2%)	979 (21.2%)
FEVI < 0,45	285/2281 (12.5%)	255/2263 (11.3%)	540/4544 (11.9%)
FEVI < 0,35	87/2281 (3.8%)	92/2263 (4.1%)	179/4544 (3.9%)
Fibrilación auricular aislada	139 (6.0%)	140 (6.1%)	279 (6.0%)
Marcapasos	243 (10.4%)	214 (9.3%)	457 (9.9%)

ATHENA: Tratamientos concomitantes

		Placebo n = 2.327	Dronedarona n = 2.301	Total pacientes n = 4.628
Fármacos para control de frecuencia	Betabloqueantes	1641 (70.5%)	1628 (70.8%)	3269 (70.6%)
	Antagonistas del calcio	307 (13.2%)	331 (14.4%)	638 (13.8%)
	Digoxina	308 (13.2%)	321 (14.0%)	629 (13.6%)
	IECAs/ARAII	1602 (68.8%)	1614 (70.1%)	3216 (69.5%)
Antitrombóticos	Estatinas	914 (39.2%)	878 (38.2%)	1792 (38.7%)
	Antagonistas de la vitamina K	1384 (59.5%)	1403 (61.0%)	2787 (60.2%)
	Aspirina y/o AAG	1019 (43.8%)	1018 (44.2%)	2037 (44.0%)

ATHENA: RESULTADOS

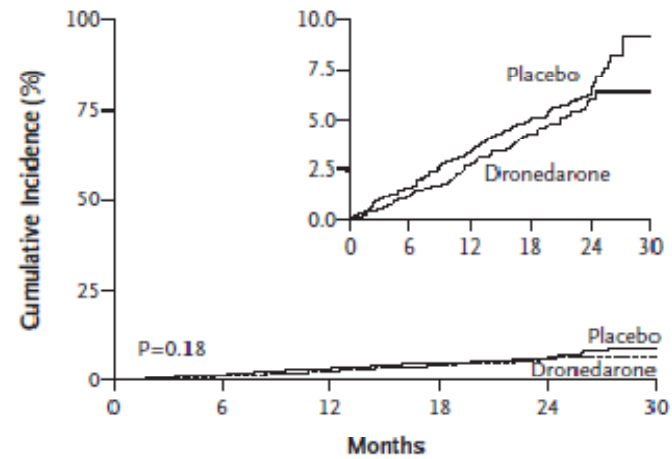
A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
Dronedaronone	2301	1963	1776	1177	403	2

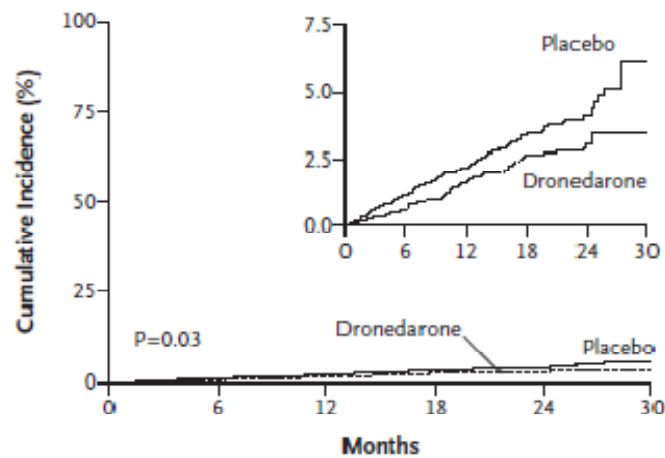
B Death from Any Cause



No. at Risk

Placebo	2327	2290	2250	1629	636	7
Dronedaronone	2301	2274	2240	1593	615	4

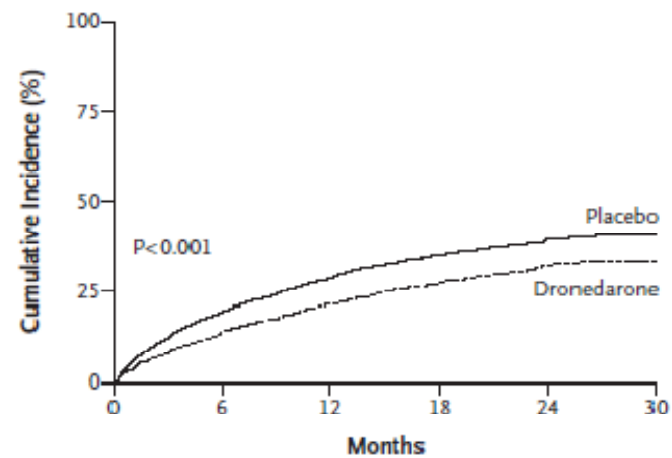
C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Placebo	2327	2290	2250	1629	636	7
Dronedaronone	2301	2274	2240	1593	615	4

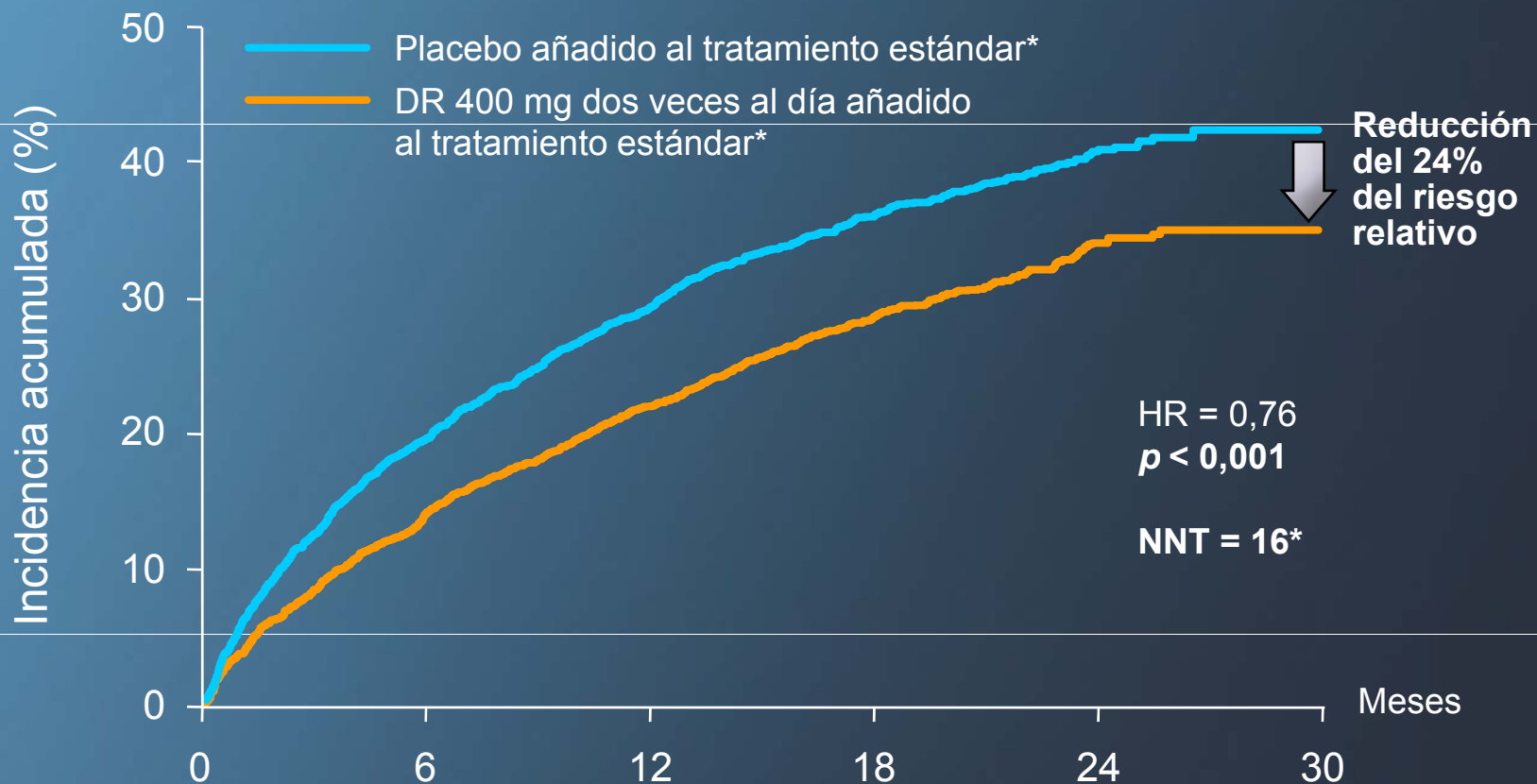
D First Hospitalization Due to Cardiovascular Events



No. at Risk

Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
Dronedaronone	2301	1963	1776	1177	403	2

ATHENA: Dronedarona disminuyó significativamente el riesgo de muerte u hospitalización por causa CV un 24%



Pacientes en riesgo:

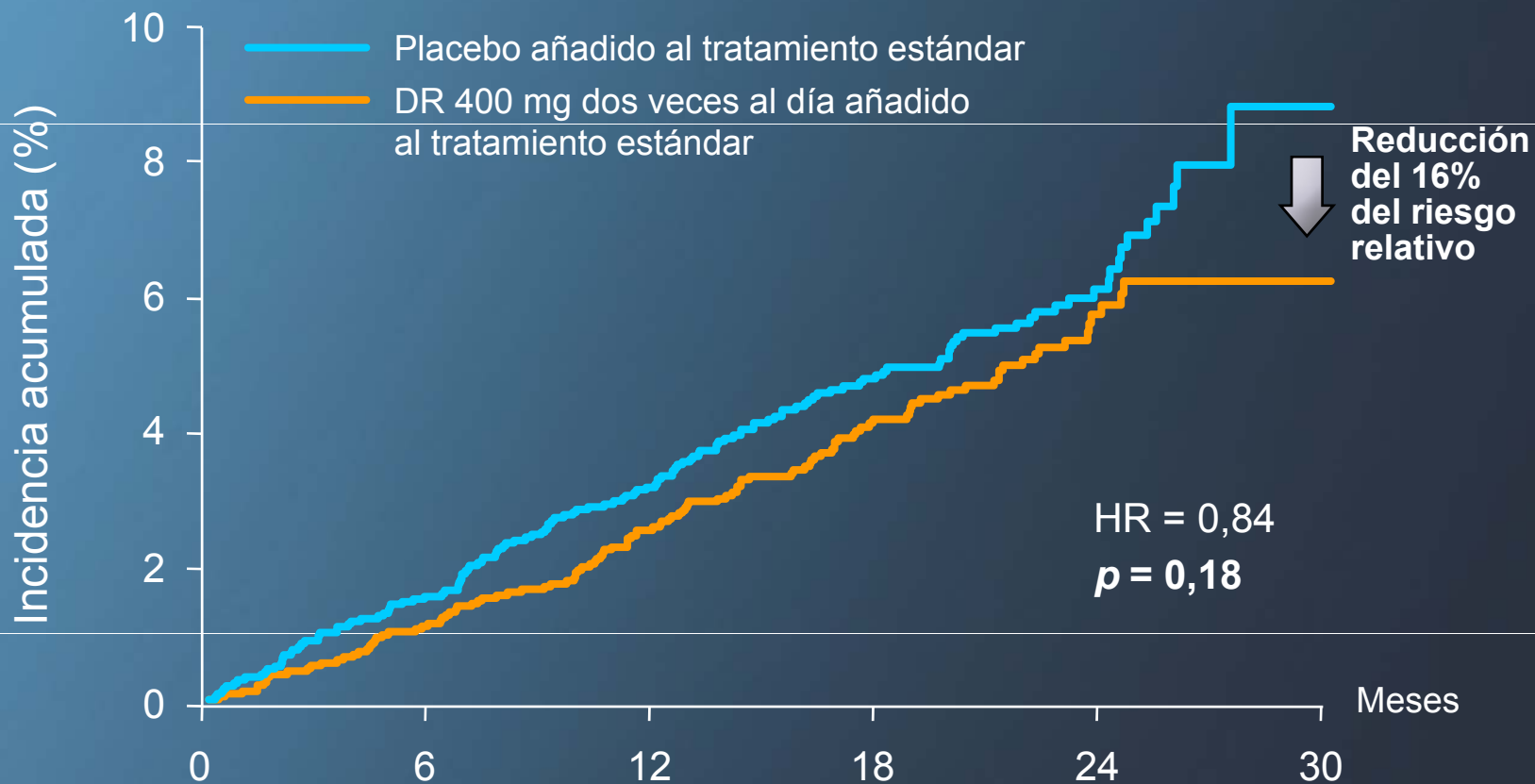
Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
DR 400 mg dos veces al día	2301	1963	1776	1177	403	2

Seguimiento medio de 21 ± 5 meses.

* <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multaq/h-1043en6.pdf>

Hohnloser SH *et al.* *N Engl J Med* 2009;360:668-78.

ATHENA: Dronedarona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa un 16%

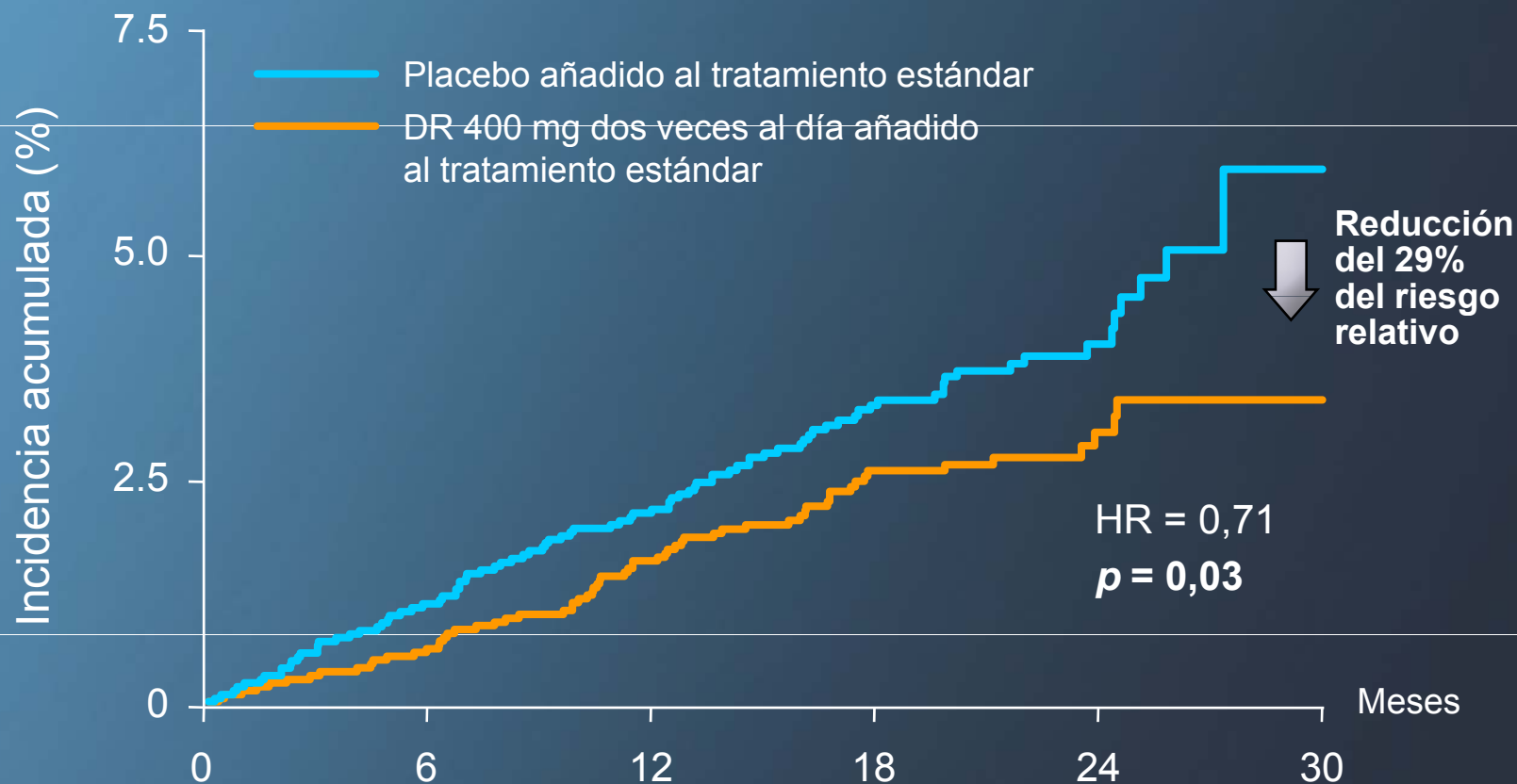


Pacientes en riesgo:

Placebo	2327	2290	2250	1629	636	7
DR 400 mg dos veces al día	2301	2274	2240	1593	615	4

Seguimiento medio de 21 ± 5 meses.
 Hohnloser SH et al. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.

ATHENA: Dronedarona redujo el riesgo de muerte cardiovascular en un 29%



Pacientes en riesgo:

Placebo	2327	2290	2250	1629	636	7
DR 400 mg dos veces al día	2301	2274	2240	1593	615	4

Seguimiento medio de 21 ± 5 meses.

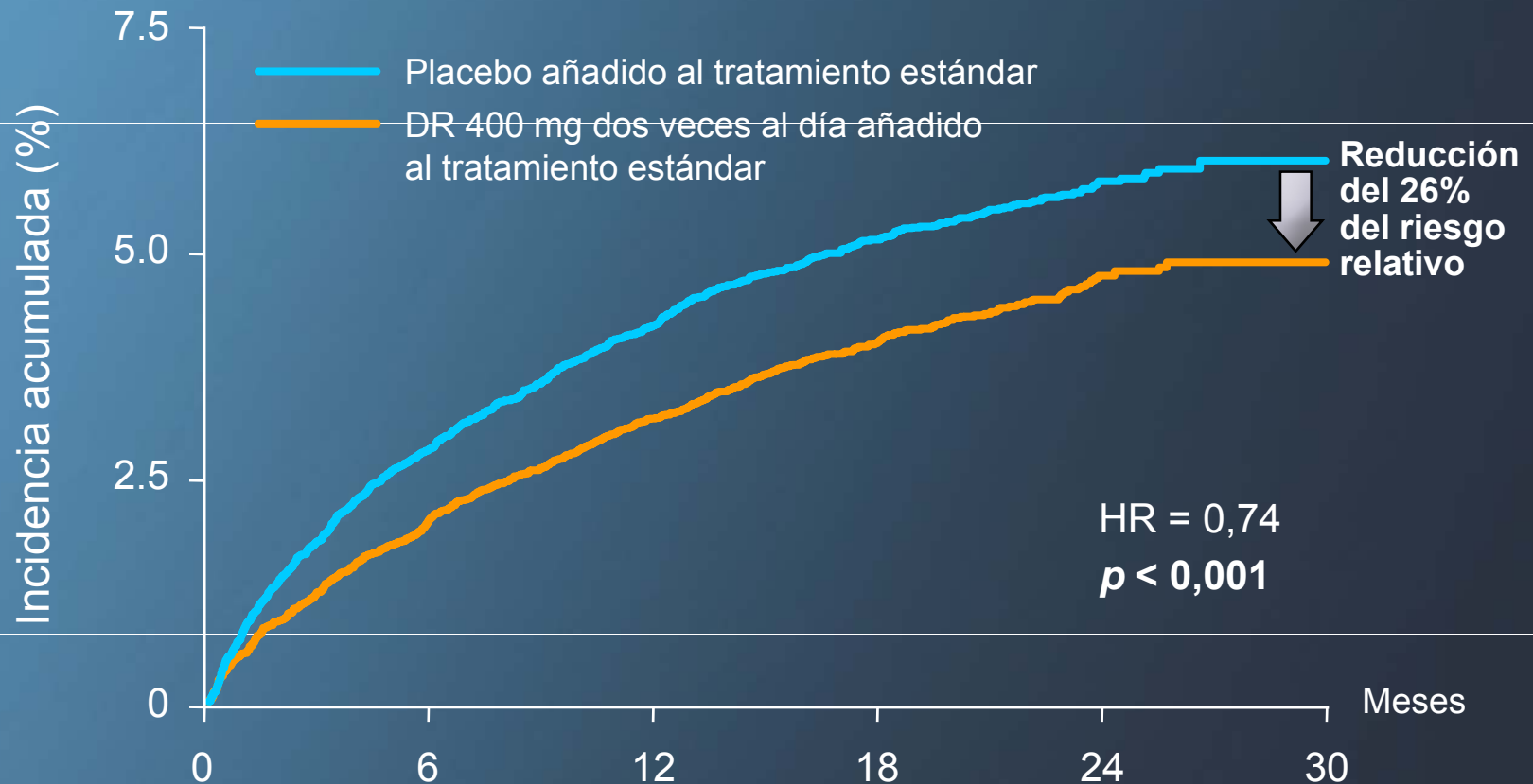
Hohnloser SH et al. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.

ATHENA: Dronedarona disminuyó el riesgo de muerte por arritmias un 45%

Mortalidad	Placebo n = 2327	Dronedarona n = 2301	HR	IC del 95%	p
Total	139	116	0.84	0.66; 1.08	0.18
Muertes por causas no cardiovasculares	49	53	1.10	0.74; 1.62	0.65
Muertes por causas cardiovasculares	90	63	0.71	0.51; 0.98	0.03
Muerte por causa cardíaca no arrítmica	18	17	0.95	0.49; 1.85	0.89
Muertes por arritmias cardíacas	48	26	0.55	0.34; 0.88	0.01
Muertes por causas vasculares no cardíacas	24	20	0.84	0.47; 1.52	0.57

ATHENA: Variable Secundaria

Dronedarona disminuyó el riesgo de hospitalización por causa cardiovascular un 26%



Pacientes en riesgo:

Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
DR 400 mg dos veces al día	2301	1963	1776	1177	403	2

Seguimiento medio de 21 ± 5 meses.
Hohnloser SH et al. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.

ATHENA: Dronedarona disminuyó de forma significativa las hospitalizaciones por FA un 37% y por SCA un 30%

Motivo de la primera hospitalización por causas CV	Placebo n = 2327	Dronedarona n = 2301	HR	IC del 95%	p
Cualquier motivo	859	675	0.74	0.67; 0.82	<0.001
Fibrilación auricular	510	335	0.63	0.55; 0.72	<0.001
ICC	132	112	0.86	0.67; 1.10	0.22
SCA	89	62	0.70	0.51; 0.97	0.03
Síncope	32	27	0.85	0.51; 1.42	0.54
Arritmia ventricular o paro cardíaco	12	13	1.09	0.50; 2.39	0.83

ATHENA: Los acontecimientos adversos fueron diferentes entre dronedarona y placebo

Acontecimientos Adversos (AA)	Placebo n = 2313	Dronedarona n = 2291	p
Pacientes con AA de cualquier tipo	1603 (69.3%)	1649 (72.0%)	0.048
<i>Acontecimientos cardíacos</i>	221 (9.6%)	260 (11.3%)	0.048
<i>Bradycardia</i>	28 (1.2%)	81 (3.5%)	<0.001
<i>Prolongación del intervalo QT</i>	14 (0.6%)	40 (1.7%)	<0.001
<i>Gastrointestinales</i>	508 (22.0%)	600 (26.2%)	<0.001
<i>Respiratorios</i>	337 (14.6%)	332 (14.5%)	0.97
<i>Cutáneos</i>	176 (7.6%)	237 (10.3%)	0.001
<i>Aumento de la creatinina</i>	31 (1.3%)	108 (4.7%)	<0.001
Pacientes con AA graves de cualquier tipo	489 (21.1%)	456 (19.9%)	0.31
<i>Acontecimientos cardíacos</i>	15 (0.6%)	15 (0.7%)	1.00
<i>Respiratorios</i>	45 (1.9%)	41 (1.8%)	0.74
<i>Gastrointestinales</i>	68 (2.9%)	81 (3.5%)	0.28
<i>Aumento de la creatinina</i>	1 (<0.1%)	5 (0.2%)	0.12
<i>Cutáneos</i>	6 (0.3%)	7 (0.3%)	0.79
Pacientes que abandonaron permanentemente el fármaco del estudio por AA de cualquier tipo	187 (8.1%)	290 (12.7%)	<0.001

ATHENA: Conclusiones

- ▶ El estudio ATHENA es el estudio de morbimortalidad jamás realizado con un antiarrítmico en FA.
- ▶ Dronedarona es el único antiarrítmico que ha conseguido reducir significativamente la muerte o la hospitalización por causas CV
- ▶ La reducción de mortalidad u hospitalización por causas CV se mantuvo constante en todos los subgrupos en una población que representaba a la población con FA.
- ▶ Dronedarona también redujo significativamente la muerte por causas cardiovasculares, y en concreto, las muertes por arritmias.
- ▶ Dronedarona redujo significativamente la incidencia de hospitalizaciones por causas CV.
 - Por causas relacionadas, así como las no relacionadas con la FA.
- ▶ Los resultados observados con dronedarona en el estudio ATHENA se lograron, con un riesgo bajo de proarritmias y sin toxicidad orgánica. sin problemas de seguridad graves

Efectos de dronedarona en:

los accidentes cerebrovasculares

la hospitalización

el control del ritmo y la frecuencia

los pacientes con cardiopatía isquémica

los pacientes con insuficiencia cardíaca

después de la primera recurrencia

ATHENA

Análisis retrospectivo

**Efecto de dronedarona sobre los
accidentes cerebrovasculares**

Fármacos antitrombóticos al inicio del estudio

	Placebo n = 2.327	Dronedarona n = 2.301
ACO + Antiagregante antiplaquetario	334 (14%)	348 (15%)
ACO aislado	1.050 (45%)	1.055 (46%)
Todos los ACO	1.384 (60%)	1.403 (61%)
Antiagregante antiplaquetario aislado	765 (33%)	723 (31%)
Ninguno	178 (8%)	175 (8%)

Dronedarona redujo el riesgo de Ictus un 34%



Pacientes en riesgo:

Placebo	2327	2275	2220	1598	618	6
DR 400 mg dos veces al día	2301	2266	2223	1572	608	4

Seguimiento medio de 21 ± 5 meses.
Connolly. Circulation 2009;120:1174-1180.

Conclusiones del análisis *post-hoc* de los accidentes cerebrovasculares

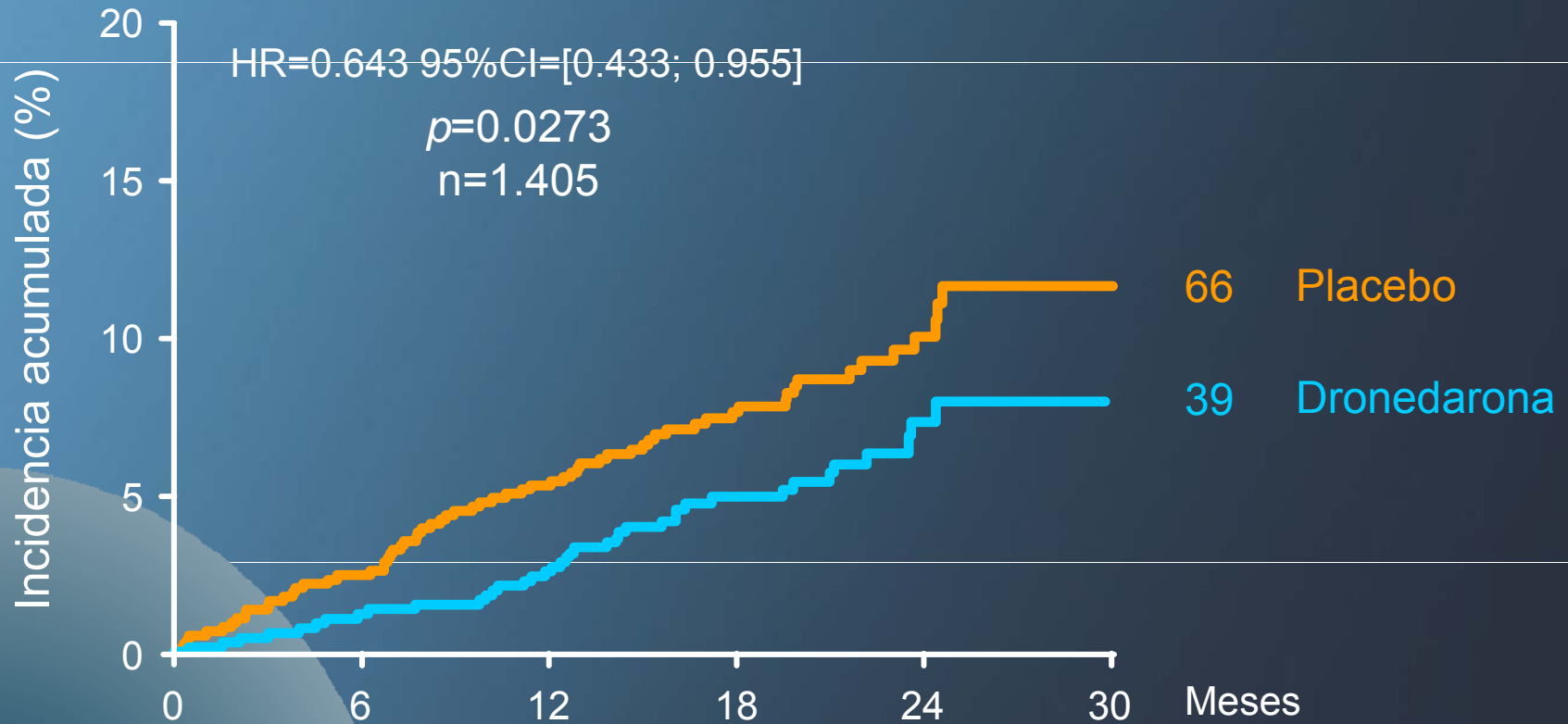
- ▶ Dronedarona añadido al tratamiento anticoagulante y/o antiagregante disminuyó significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular en un 34% en los pacientes con FA y con factores de riesgo cardiovascular.
- ▶ Este beneficio se logró tempranamente y se mantuvo durante todo el estudio.
- ▶ La reducción del riesgo de accidente cerebrovascular con dronedarona fue consistente en los distintos subgrupos.
- ▶ Dronedarona es el único antiarrítmico que ha demostrado una **reducción significativa de ictus por encima de la protección ofrecida por el tratamiento antitrombótico estándar.**

ATHENA

Análisis retrospectivo

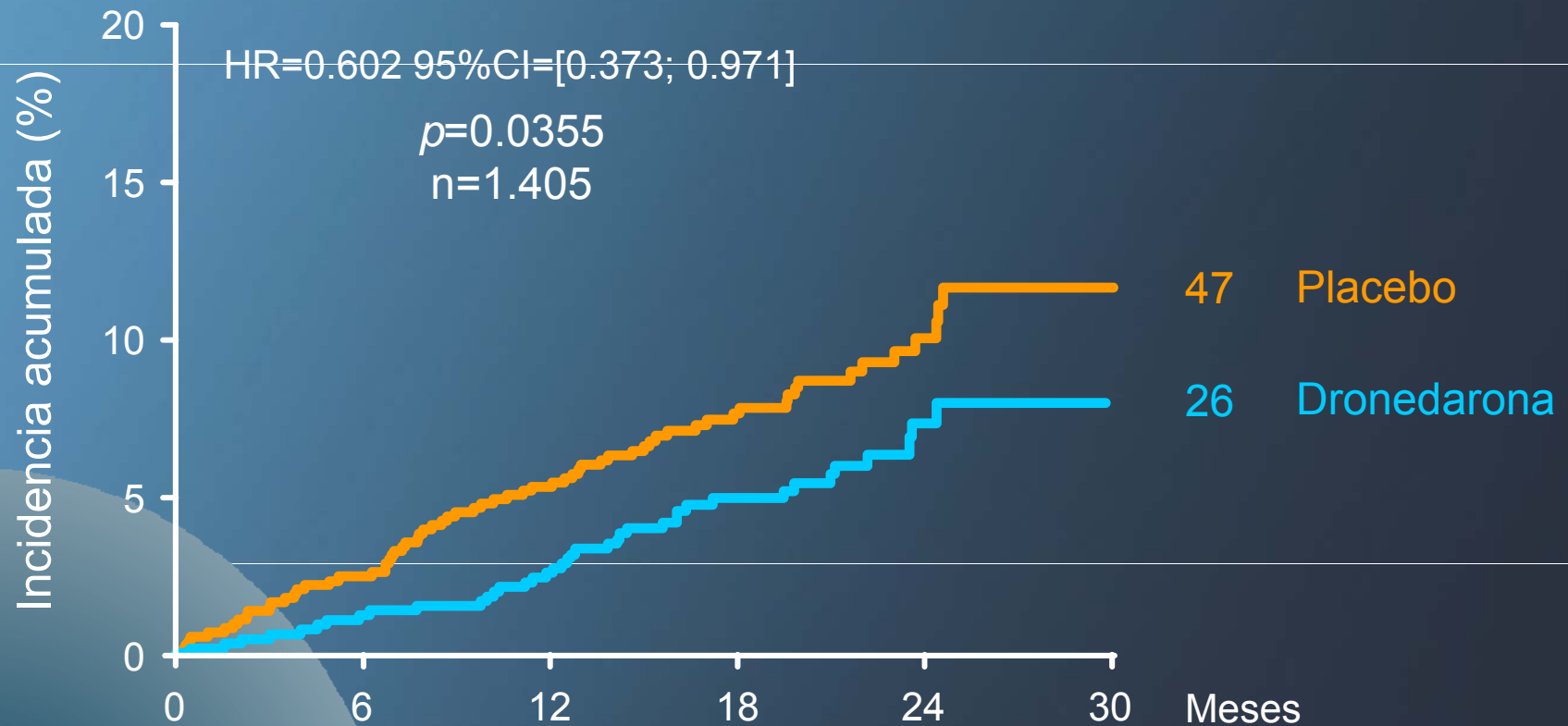
**Efecto de dronedarona en pacientes
con FA y cardiopatía isquémica**

Muerte por cualquier causa en pacientes con cardiopatía isquémica



737	719	698	491	199	1	Placebo
668	660	651	445	166	1	Dronedarona

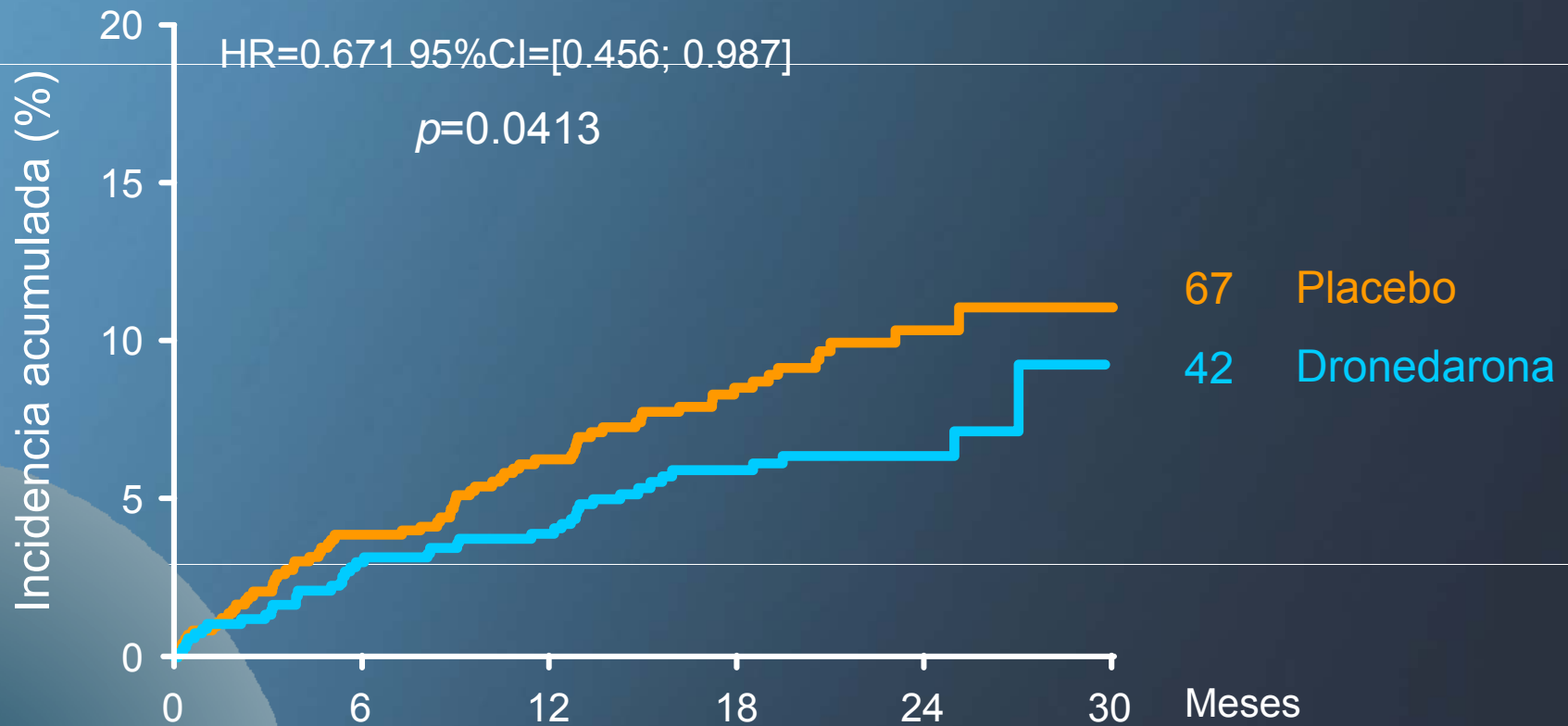
Muerte de causa CV en pacientes con cardiopatía isquémica



47 Placebo
26 Dronedarona

737	719	698	491	199	1	Placebo
668	660	651	445	166	1	Dronedarona

Tiempo hasta el primer episodio de SCA

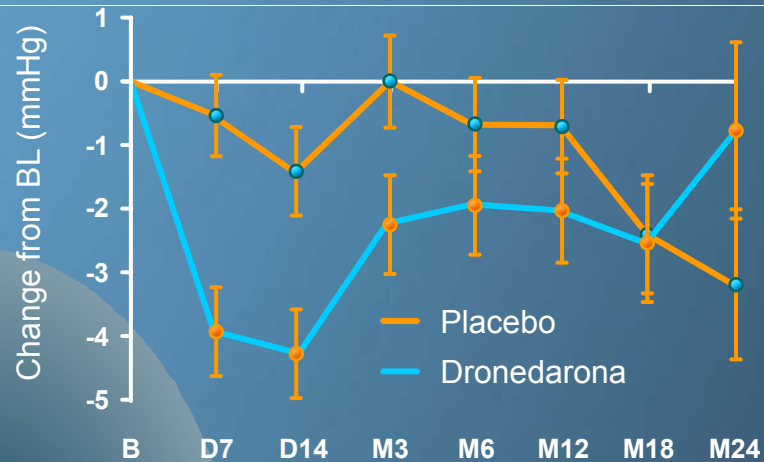


737	695	661	457	186	1	Placebo
668	642	630	424	154	1	Dronedarona

Efecto sobre la PA y FC en Cardiopatía isquémica

PA Sistólica

Basal: 132 mmHg P vs 133 mmHg D

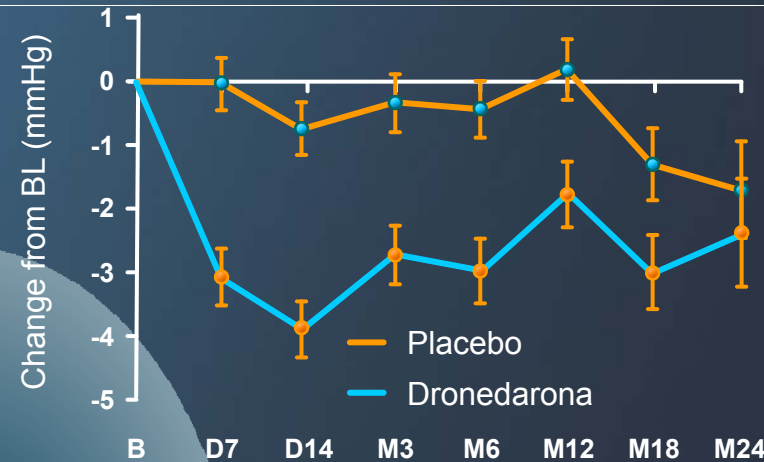


Number of patients

Placebo	733	694	704	694	673	633	479	241
Dronedarone	666	621	630	633	624	584	435	216

PA Diastólica

Basal: 75 mmHg P vs 77 mmHg D



Number of patients

Placebo	733	694	704	694	673	633	479	241
Dronedarone	666	621	630	633	624	584	435	216

Frecuencia cardíaca

	Placebo	Dronedarona	P
AF/AFL mean (SD)	84 (19)	76 (19)	<0.001
RS mean (SD)	65 (11)	61 (10)	<0.001

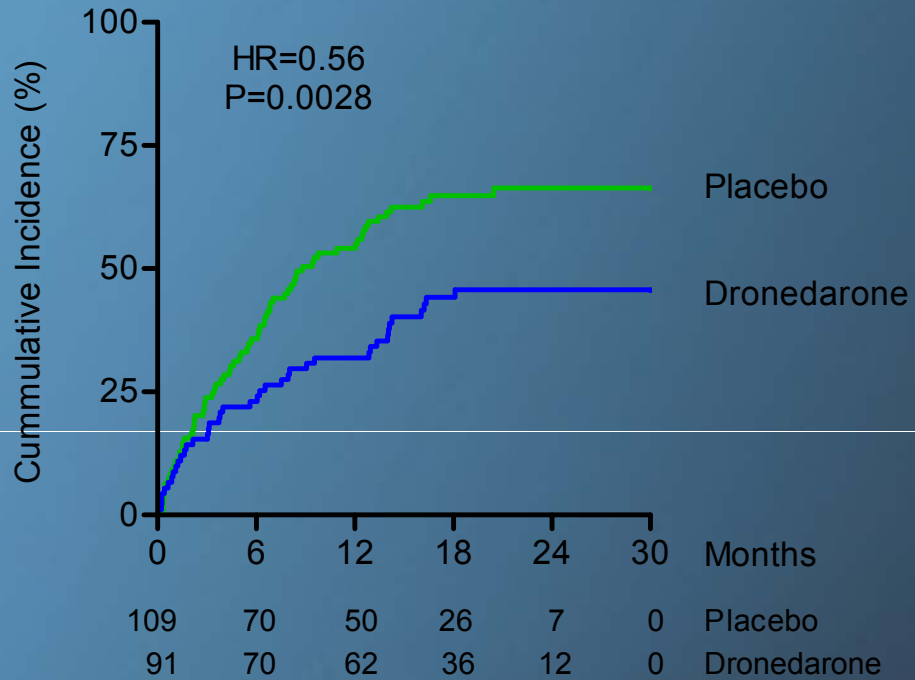
ATHENA

Análisis retrospectivo

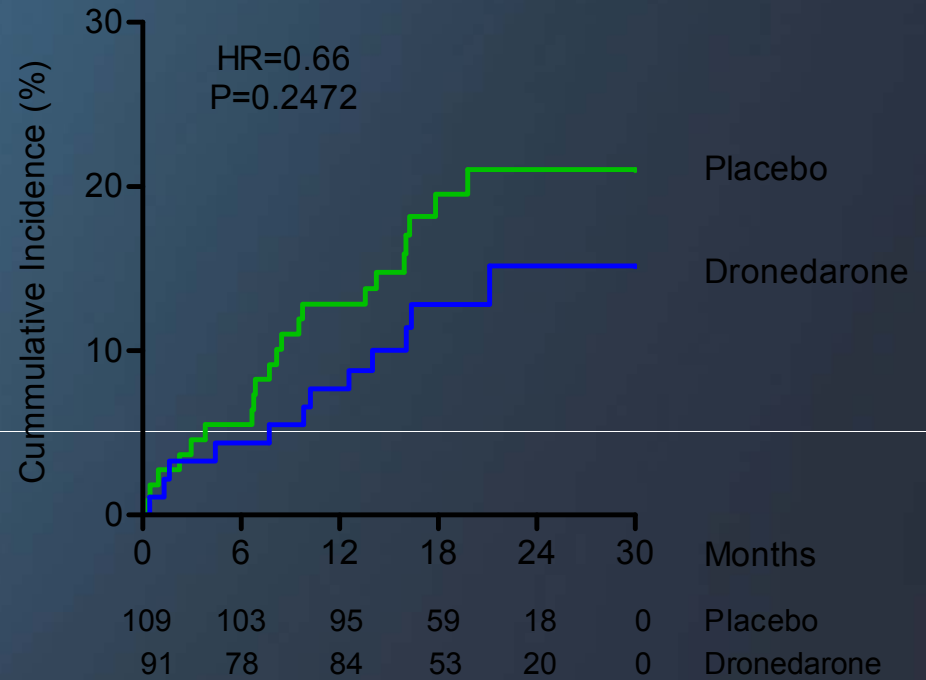
**Dronedarona en pacientes con FA e
insuficiencia cardiaca congestiva**

Variable principal y mortalidad en pacientes con ICC en clase III de la NYHA

Variable Principal



Muerte por cualquier causa



ANDROEMDA-ATENA DIFERENCIAS POBLACIÓN

Tipo de ptes	Atena	Anodromeda
Ausencia de síntomas FE > 35%	Si	No
FE ≤ 35% CF II CF III	Estables con AF no permanente	Recientemente inestables sin FA obligada
CF IV	No	Si
Ausencia de FA FA permanente	No No	Si No

Variable Principal en pacientes con ICC

- ▶ En este análisis *post-hoc* de los pacientes ATHENA con FA y ICC estable (NYHA II-III y FEVI \leq 40%), dronedarona demostró una reducción de hospitalización CV o muerte similar a la población total.
- ▶ Sin embargo, después los resultados del ensayo ANDROMEDA dronedarona debería estar contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca en la clase IV o clases II y III inestables.

DIONYSOS

DIONYSOS

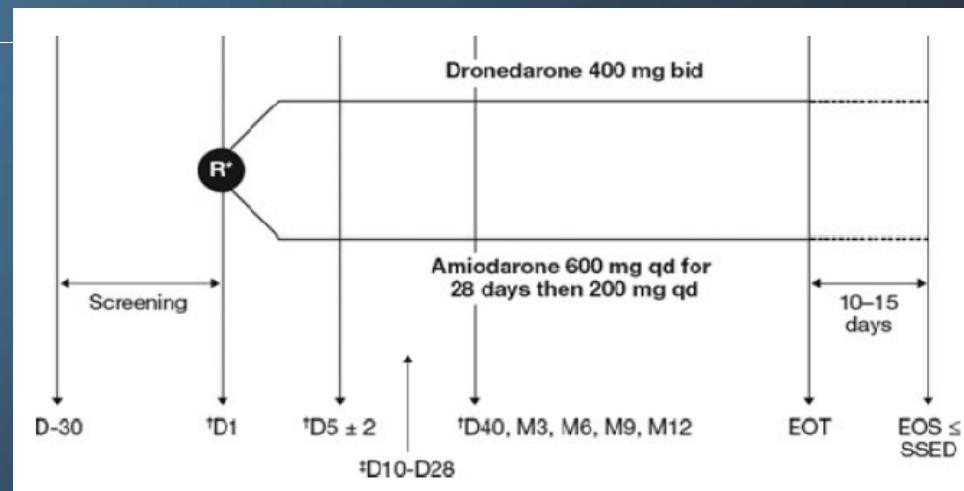
**A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation:
The DIONYSOS Study**

Estudio DIONYSOS: Variable Principal de Eficacia Combinada

DIONYSOS
DIONYSOS

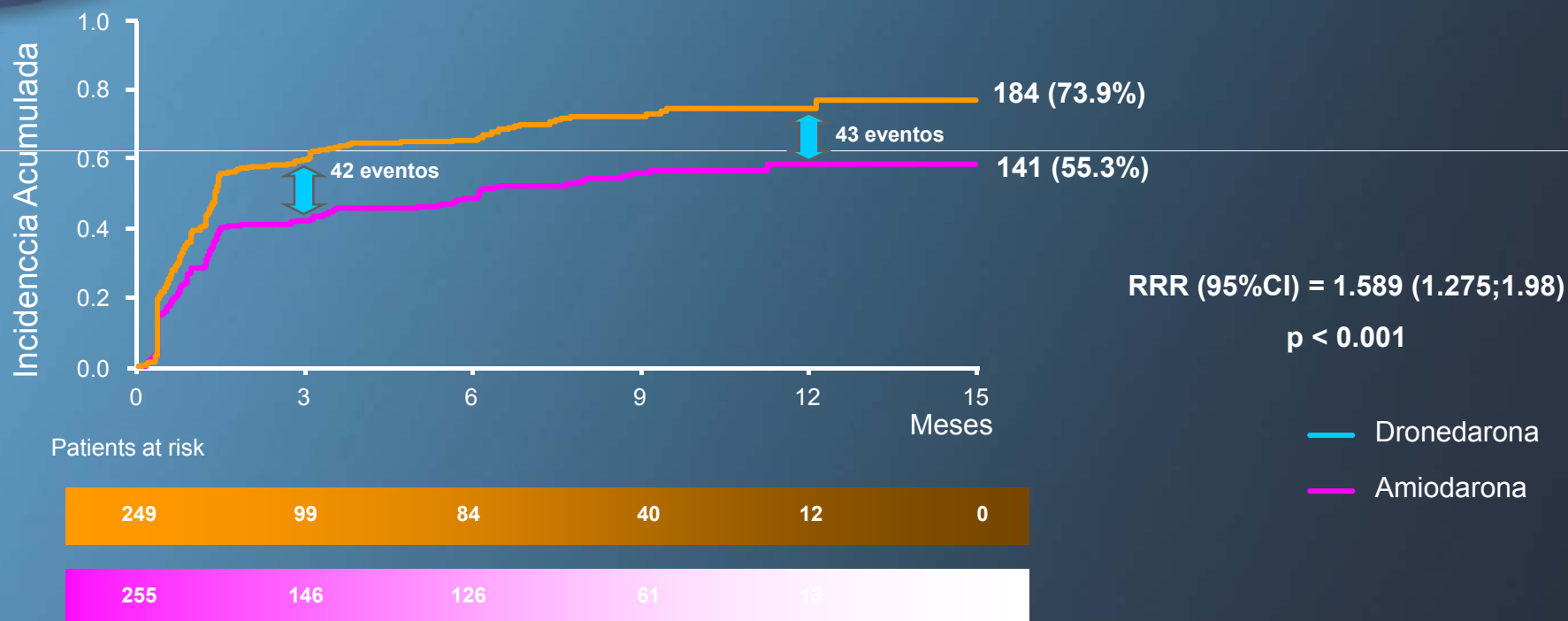
- **Variable principal:** Combinada de eficacia y seguridad:
 - Recurrencia de FA o suspensión prematura del fármaco por falta de eficacia, y...
 - Discontinuación prematura del fármaco por intolerancia.
- **Variable de Seguridad:**
 - Primer AA* por tiroides, hepático, pulmonar, neurológico, piel, ojos y gastrointestinales.
 - Análisis sin los eventos gastrointestinales.

• Diseño



* Acontecimiento Adverso
J Cardiovasc Electrophysiol, Vol. 21, pp. 597-605, June 2010

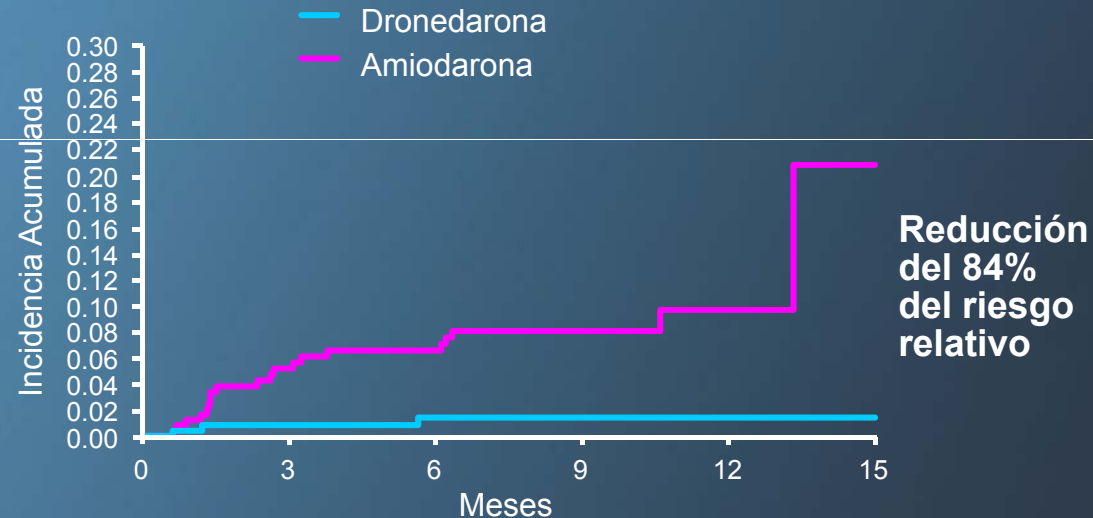
Mayor recurrencia de FA con dronedarona pero menor discontinuación precoz del fármaco



	Dronedrona (n=249)	Amiodarona (n=255)
Variable principal	184 (73.9%)	141 (55.3%)
ECG documentado para FA	158 (63.5%)	107 (42.0%)
FA documentada después de cardioversión	91 (36.5%)	62 (24.3%)
Fracaso cardioversión eléctrica	29 (11.6%)	16 (6.3%)
Sin cardioversión espontánea ofarmacológica entre los días 10 y 28	38 (15.3%)	29 (11.4%)
Discontinuación prematura del fármaco	26 (10.4%)	34 (13.3%)
Falta de eficacia	1 (0.4%)	0
Intolerancia	25 (10.0%)	34 (13.3%)

Acontecimientos Adversos

Reducción del Riesgo Relativo de eventos tiroideos del 84,2% ($p < 0.001$)



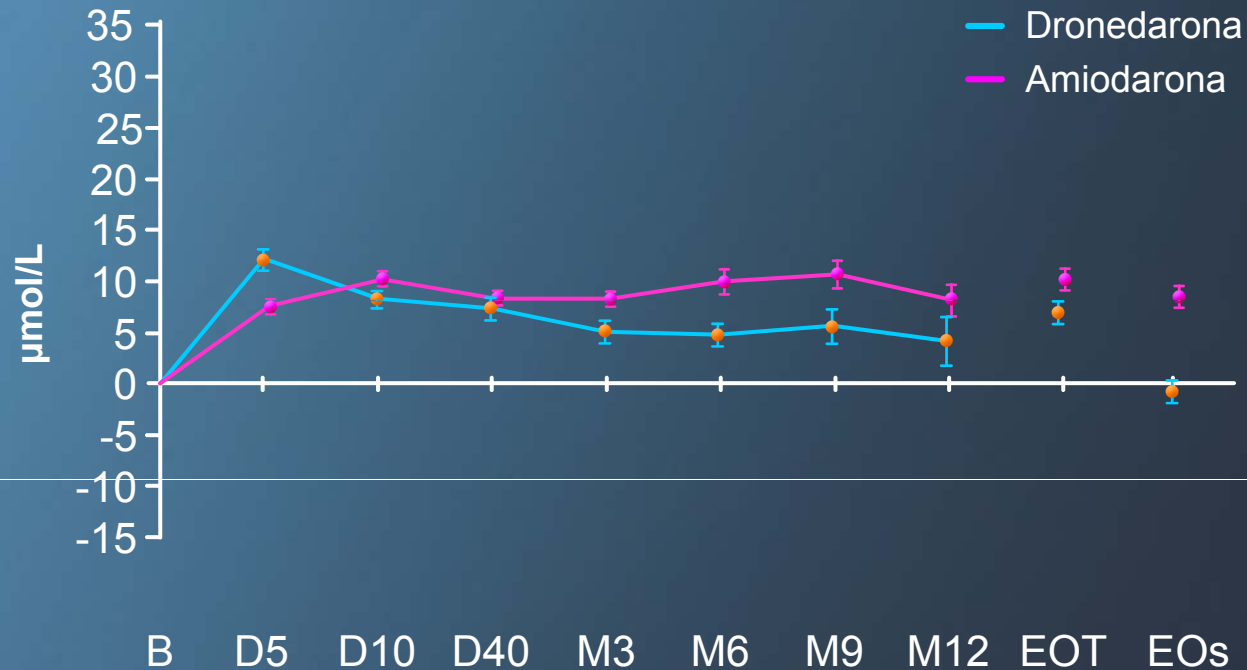
249	199	168	84	18	0
255	204	189	103	28	0

- ▶ RRR del 20% del primer AA o discontinuación del fármaco por AA ($p=0.129$).
- ▶ RRR del 39% una vez excluidos los AA gastrointestinales ($p=0.0021$).
- ▶ RRR del 87,6% de los AA Neurológicos ($p < 0.001$).

DIONYSOS: Niveles de Creatinina

La inhibición de la secreción de creatinina fue similar en ambos grupos pero con dronedarona se recuperan los valores pretratamiento en el seguimiento

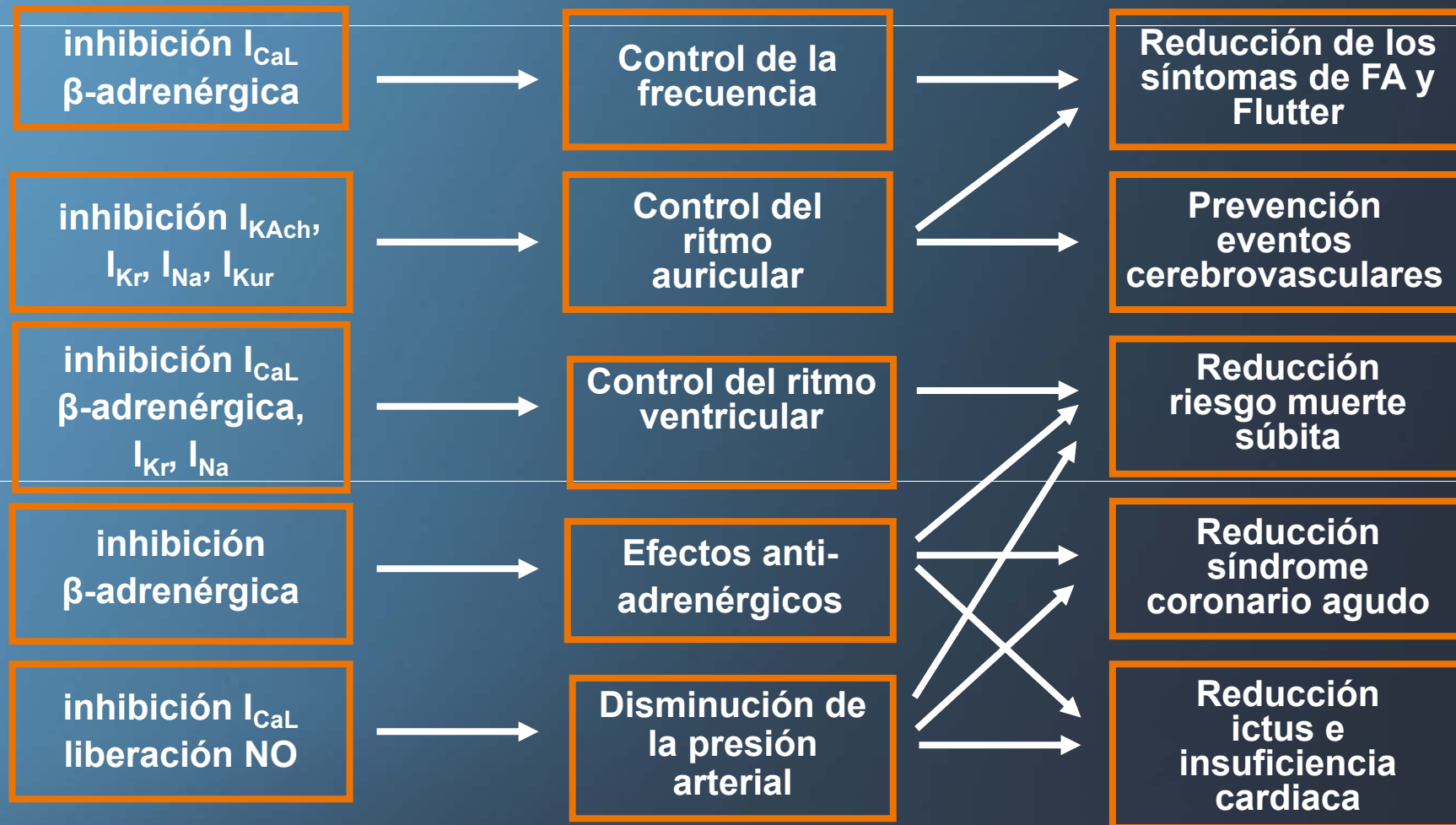
Media de los cambios de creatinina durante el estudio y postratamiento



Dronedarona	241	234	209	215	196	166	105	46	238	240
Amiodarona	250	245	220	217	206	191	128	52	249	249

- ▶ En este estudio a corto plazo, **dronedaron** fue menos efectiva que **amiodaron** en la reducción de recurrencias de FA, pero tuvo un mejor perfil de seguridad y de discontinuación prematura del fármaco.
- ▶ El perfil de seguridad de dronedaron fue superior especialmente en relación a la **aparición precoz de toxicidad orgánica y también una menor tendencia a la mortalidad**.
- ▶ Los episodios de diarrea no fueron graves, aparecieron al inicio del tratamiento y tuvieron una duración media de 7 días.
- ▶ Dronedaron no tiene interacción con los anticoagulantes orales.
- ▶ La **adherencia al tratamiento fue superior con dronedaron**.

Potenciales mecanismos por los que dronedarona puede influenciar en la morbilidad y la mortalidad



- ▶ Son frecuentes (<10%) los trastornos gastrointestinales autolimitados y controlables al inicio del tratamiento: diarrea, astenia, náuseas y dolor abdominal.
- ▶ Es frecuente la bradicardia cuando se añade a otros fármacos controladores de la frecuencia cardiaca; un 20-30% de los pacientes tienen una prolongación del intervalo QTc.
- ▶ No hay evidencia de alteración tiroidea, hepática ni pulmonar con dronedarona; tiene un perfil poco arritmogénico.
- ▶ Dronedarona, al igual que amiodarona, inhibe la secreción tubular de creatinina, provocando un ligero aumento de las concentraciones de creatinina en sangre, sin alterar la tasa de filtración glomerular (muy frecuentes >10%). Ello no implica toxicidad renal ni la necesidad de retirar o ajustar dosis de otros fármacos, como los IECAs y ARA II.

El Plan de Minimización de Riesgos de dronedarona en Europa (EMA) se basa en tres puntos

1. Evitar la administración conjunta de dronedarona con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir.
2. Evitar la prescripción de dronedarona a pacientes con inestabilidad hemodinámica incluyendo pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo (que se corresponden con pacientes de la clase funcional IV y de la clase funcional III inestables de la NYHA).
3. Dar a conocer que dronedarona puede incrementar los niveles plasmáticos de creatinina, sin que se altere la tasa de filtración glomerular ni que ello implique toxicidad renal ni la necesidad de retirar o ajustar dosis de otros fármacos, como los IECAs o ARA II.

Dronedarona indicación Europea (EMEA)

- ▶ Dronedarona está indicada en pacientes adultos y clínicamente estables, con historia de, o que padecen fibrilación auricular no permanente, para prevenir las recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducir la frecuencia ventricular

Principales contraindicaciones (EMEA)

- ▶ Pacientes con inestabilidad hemodinámica incluyendo pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo (que se corresponden con pacientes de la clase funcional IV y de la clase funcional III inestables de la NYHA).
- ▶ Administración conjunta con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir.

- ▶ El tratamiento con dronedarona se puede iniciar en pacientes ambulatorios.
- ▶ La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día en adultos. Se debe tomar:
 - un comprimido con el desayuno y
 - un comprimido con la cena.
- ▶ No debe tomarse zumo de pomelo junto con dronedarona.
- ▶ Si se olvida una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente dosis en su horario habitual y no deben doblar la dosis.
- ▶ El tratamiento con antiarrítmicos de Clase I o III (tales como flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona) debe discontinuarse antes de comenzar con dronedarona.



Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

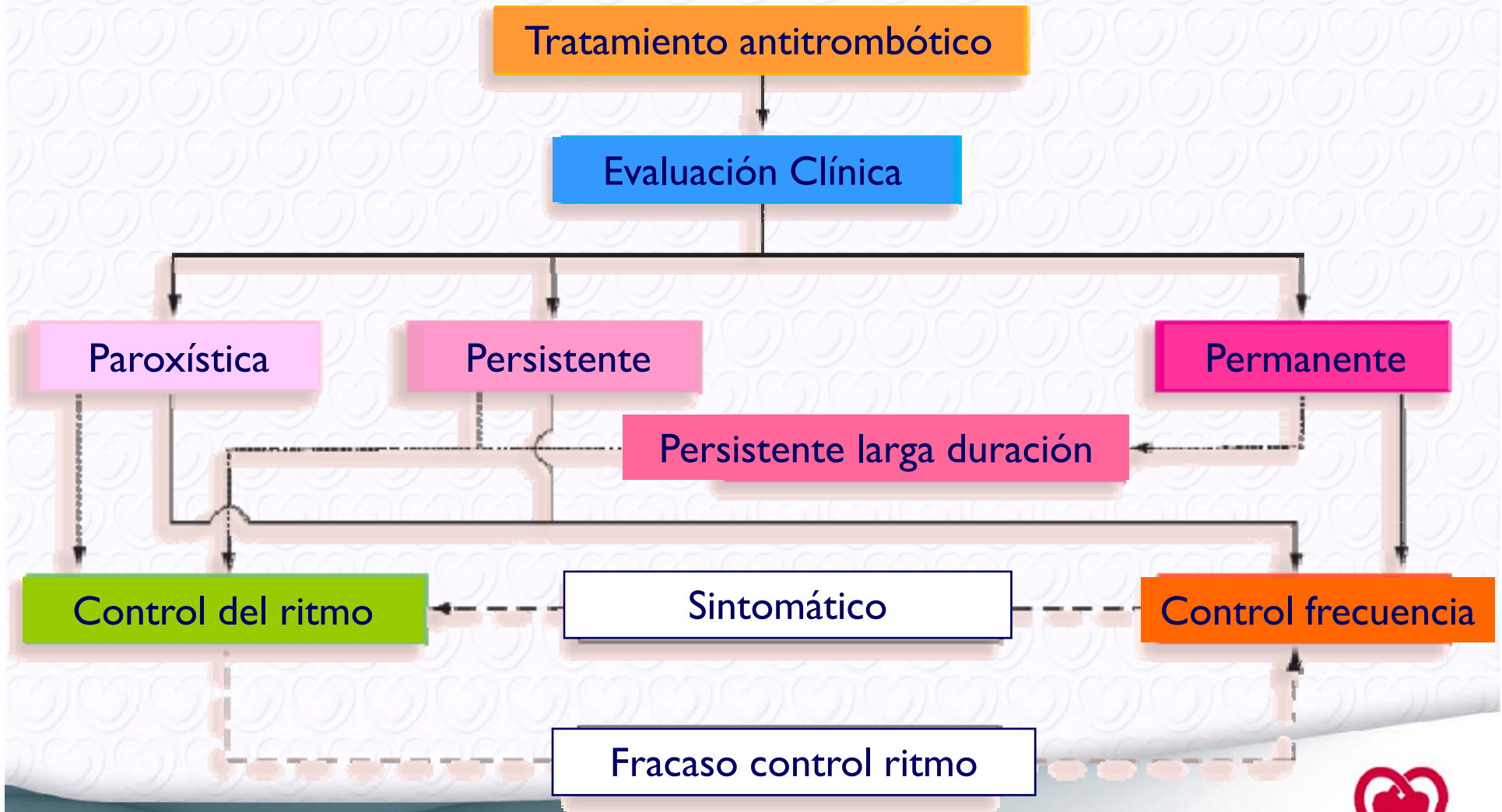
Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Paulus Kirchhof (Germany), Gregory Y. H. Lip (UK), Ulrich Schotten (The Netherlands), Irene Savelieva (UK), Sabine Ernst (UK), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Nawwar Al-Attar (France), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Prendergast (UK), Hein Heidbuchel (Belgium), Ottavio Alfieri (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Dan Atar (Norway), Paolo Colonna (Italy), Raffaele De Caterina (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Magnus Heldal (Norway), Stefan H. Hohloser (Germany), Philippe Kolh (Belgium), Jean-Yves Le Heuzey (France), Piotr Ponikowski (Poland), Frans H. Rutten (The Netherlands).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Alec Vahanian (Chairperson) (France), Angelo Auricchio (Switzerland), Jeroen Bax (The Netherlands), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Gerasimos Filippatos (Greece), Christian Funck-Brentano (France), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Ireland), Theresa McDonagh

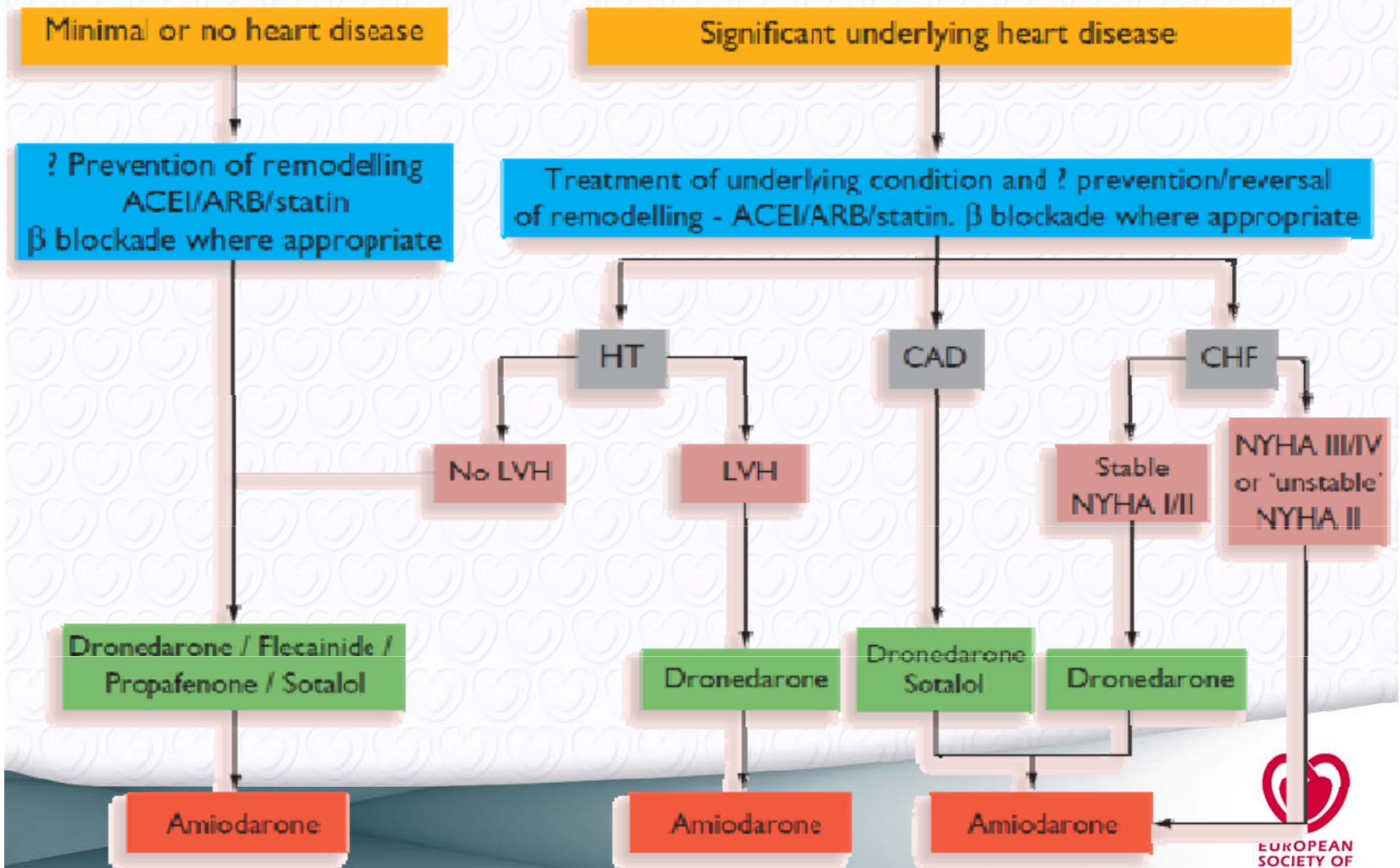
Control del ritmo y la frecuencia



Medicación antiarrítmica para el control y mantenimiento del ritmo

The following antiarrhythmic drugs are recommended for rhythm control in patients with AF, depending on underlying heart disease:		
• amiodarone	I	A
• dronedarone	I	A
• flecainide	I	A
• propafenone	I	A
• d,l-sotalol	I	A

Elección del FAA según la patología de base



Medicación antiarrítmica para el control y mantenimiento del ritmo. Amiodarona

<p>Amiodarone is more effective in maintaining sinus rhythm than sotalol, propafenone, flecainide (by analogy), or dronedarone (LoE A), but because of its toxicity profile should generally be used when other agents have failed or are contraindicated (LoE C).</p>	I	A C
<p>In patients with severe heart failure, NYHA class III and IV or recently unstable (decompensation within the prior month) NYHA class II, amiodarone should be the drug of choice.</p>	I	B

Medicación antiarrítmica para el control y mantenimiento del ritmo. Dronedarona

Dronedarone should be considered in order to reduce cardiovascular hospitalizations in patients with non-permanent AF and cardiovascular risk factors.

IIa

B

Dronedarone is not recommended for treatment of AF in patients with NYHA class III and IV, or with recently unstable (decompensation within the prior month) NYHA class II heart failure.

III

B

Elección de FAA en pacientes con FA y ICC

Recommendations for rhythm control of AF in heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In patients with AF and stable heart failure (NYHA class I, II) dronedarone should be considered to reduce cardiovascular hospitalizations.	IIa	C	

Dronedarona en las Guías (1)

Pacientes sin cardiopatía o con enfermedad cardíaca mínima:

- Cuando la FA aislada está relacionada con el estrés mental o físico (FA de causa adrenérgica) los betabloqueantes son el tratamiento de primera elección.
- Cuando los betabloqueantes no son eficaces y en otros tipos de FA aislada, tanto flecainida, propafenona, sotalol o dronedarona pueden ser el tratamiento de elección. ***Clase I nivel de evidencia A.***

Pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI):

- Dronedarona ha demostrado ser un FAA seguro en un amplio estudio que incluía pacientes con HTA y posible HVI y es la opción preferida a pesar de no contar con datos concluyentes.
- Amiodarona queda como segunda opción cuando no sea posible el control sintomático de las recurrencias y éstas afecten la calidad de vida de los pacientes. ***Clase I nivel de evidencia A.***

Dronedarona en las Guías (2)

Pacientes con cardiopatía isquémica:

- Los pacientes con cardiopatía isquémica no deben recibir flecainida o propafenona.
- Sotalol o dronedarona debe ser administrado en primera línea de tratamiento. Dronedarona puede ser de elección en función de su perfil de seguridad en pacientes con SCA, angina de pecho crónica estable. ***Clase I nivel de evidencia A.***
- Amiodarona es considerada como el fármaco de último recurso en esta población debido a su perfil de efectos secundarios extracardiacos.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:

- Dronedarona y amiodarona son los únicos fármacos disponibles en Europa que pueden administrarse de forma segura en pacientes con insuficiencia cardíaca estable clases I-II de la NYHA. ***Clase I nivel de evidencia A.***
- Dronedarona está contraindicada en pacientes en clase funcional III-IV o recientemente descompensada (en las últimas 4 semanas). En estos pacientes se debe utilizar amiodarona. ***Clase III nivel de evidencia B.***

Dronedarona en las Guías (3)

Reducción de Hospitalización en pacientes con FA:

- Dronedarona debe ser considerada para reducir la hospitalización cardiovascular en pacientes con FA no permanente y factores de riesgo cardiovascular. ***Clase IIa nivel de evidencia B.***
- Dronedarona debe ser considerada para reducir la hospitalización cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca estable clases I-II de la NYHA. ***Clase IIa nivel de evidencia C.***

Las Guías ESC 2010 consideran la Hospitalización como un evento cardiovascular frecuentemente asociado a la FA y que tiene un impacto negativo en la Calidad de Vida de los pacientes

Elección de la medicación para el control de la frecuencia

Table 15 Drugs for rate control

	Intravenous administration	Usual oral maintenance dose
β-Blockers		
Metoprolol CR/XL	2.5–5 mg	100–200 mg o.d. (ER)
Bisoprolol	N/A	2.5–10 mg o.d.
Atenolol	N/A	25–100 mg o.d.
Esmolol	10 mg	N/A
Propranolol	1 mg	10–40 mg t.i.d.
Carvedilol	N/A	3.125–25 mg b.i.d.
Non-dihydropyridine calcium channel antagonists		
Verapamil	5 mg	40 mg b.d. to 360 mg (ER) o.d.
Diltiazem	N/A	60 mg t.d.s. to 360 mg (ER) o.d.
Digitalis glycosides		
Digoxin	0.5–1 mg	0.125 mg–0.5 mg o.d.
Digitoxin	0.4–0.6 mg	0.05 mg–0.1 mg o.d.
Others		
Amiodarone	5 mg/kg in 1 h, and 50 mg/h maintenance	100 mg–200 mg o.d.
Dronedaron ^a	N/A	400 mg b.i.d.

Recommendations for long-term rate control

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
-----------------	--------------------	--------------------	-------------------

It is reasonable to achieve rate control by administration of dronedarone in non-permanent AF except for patients with NYHA class III–IV or unstable heart failure.	IIa	B	95, 99, 103
---	-----	---	-------------

Rate control may be achieved by administration of oral amiodarone when other measures are unsuccessful or contraindicated.	IIb	C	
--	-----	---	--

Muchas Gracias

Toda la información que se facilita es con fines exclusivamente científicos

Producto no disponible en el mercado; pendiente de la decisión de precio y reembolso