

¿Cómo decidir lo mejor para mi paciente con FA?

Los fármacos antiarrítmicos: ¿ Son una opción real ?



**Dr. Rafael Peinado. Sección de EF y Arritmias.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz**

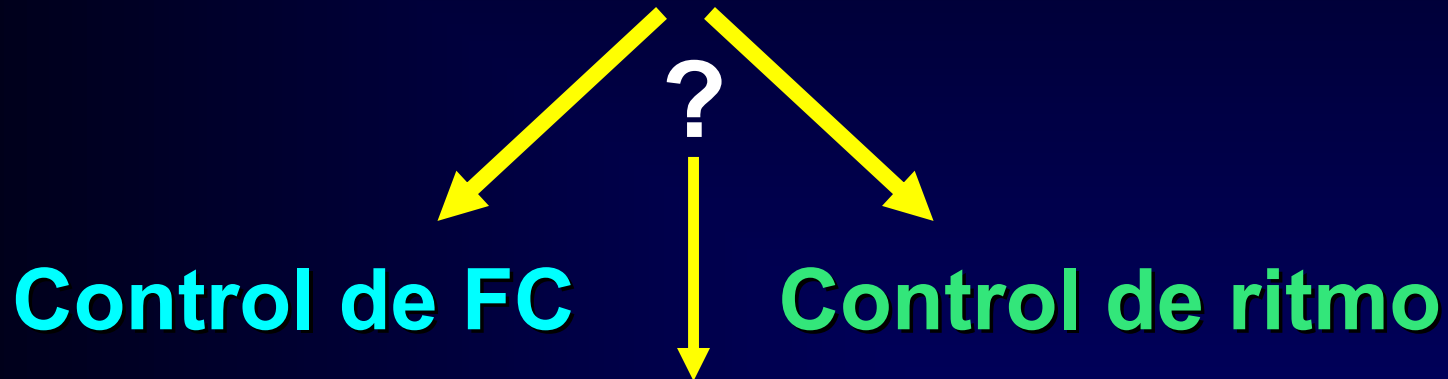


Contenido

1. ¿ Por qué esta pregunta ?
2. ¿ Es beneficioso el ritmo sinusal ?
3. ¿ Son los FFAA una opción real ?
4. Los fármacos actuales: uso
5. Las alternativas farmacológicas futuras

Estrategias de tratamiento

PREVENCIÓN TROMBOEMBOLISMO



PIAF
AFFIRM
RACE
STAF
HOT CAFÉ
AF-CHF

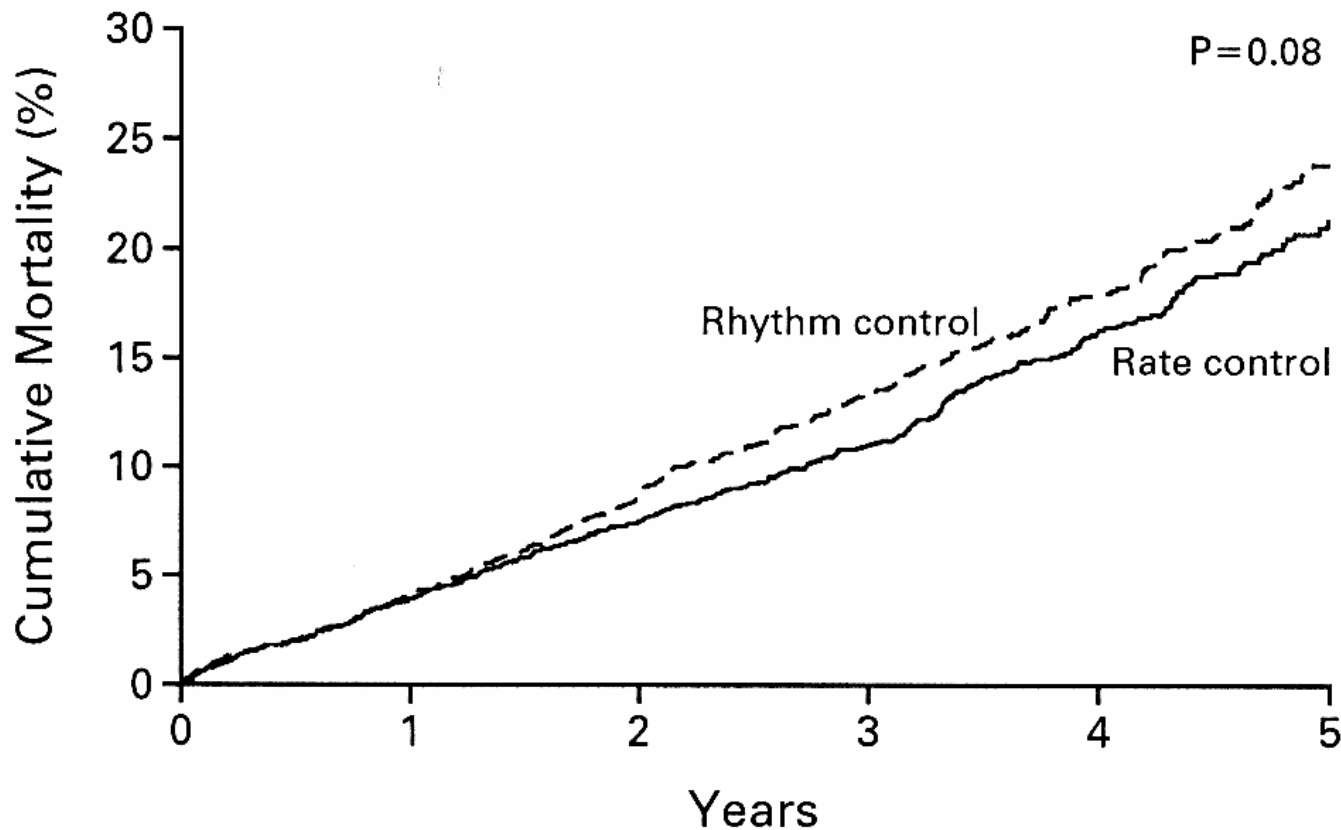
Estudio AFFIRM

- **Prospectivo**
- **Aleatorio**
- **4060 P > 64 años o con FR embol.**
- **Seg. 3.5 años**
- **Objetivo 1º:**

SUPERVIVENCIA

CHARACTERISTIC	OVERALL (N=4060)	RATE-CONTROL GROUP (N=2027)	RHYTHM-CONTROL GROUP (N=2033)	P VALUE
Age — yr	69.7±9.0	69.8±8.9	69.7±9.0	0.82
Female sex — no. (%)	1594 (39.3)	823 (40.6)	771 (37.9)	0.08
Ethnic minority group — no. (%)	461 (11.4)	241 (11.9)	220 (10.8)	0.28
Predominant cardiac diagnosis — no. (%)				0.29
Coronary artery disease	1059 (26.1)	497 (24.5)	562 (27.6)	
Cardiomyopathy	194 (4.8)	99 (4.9)	95 (4.7)	
Hypertension	2063 (50.8)	1045 (51.6)	1018 (50.1)	
Valvular disease	198 (4.9)	98 (4.8)	100 (4.9)	
Other	42 (1.0)	23 (1.1)	19 (0.9)	
No apparent heart disease	504 (12.4)	265 (13.1)	239 (11.8)	
History of congestive heart failure — no. (%)	939 (23.1)	475 (23.4)	464 (22.8)	0.64
Duration of qualifying atrial fibrillation ≥2 days — no. (%)	2808 (69.2)	1406 (69.4)	1402 (69.0)	0.80
First episode of atrial fibrillation (vs. recurrent episode) — no. (%)†	1391 (35.5)	700 (35.8)	691 (35.3)	0.74
Any prerandomization failure of an antiarrhythmic drug — no. (%)	713 (17.6)	364 (18.0)	349 (17.2)	0.51
Size of left atrium normal — no. (%)‡	1103 (35.3)	549 (35.3)	554 (35.3)	0.98
Left ventricular ejection fraction — %§	54.7±13.5	54.9±13.1	54.6±13.8	0.74
Normal left ventricular ejection fraction — no. (%)‡	2244 (74.0)	1131 (74.9)	1113 (73.2)	0.29

Estudio AFFIRM



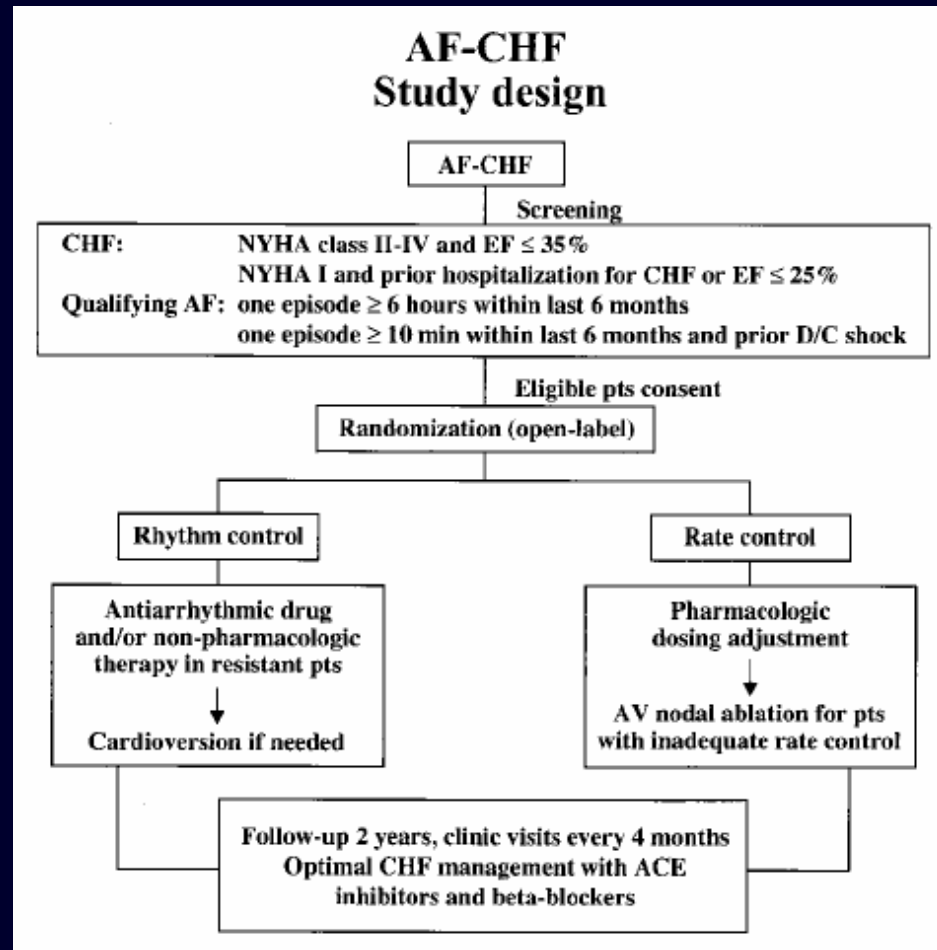
No. OF DEATHS		number (percent)				
Rhythm control	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
Rate control	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial

The AF-CHF Trial Investigators*

FA: Antiarrítmicos

Amiodarona
Dofetilide
Sotalol
+
CV eléctrica
Dispositivos
Intervenciones



B-bloqueantes
+
Digoxina
Dispositivos
Ablación AV

1376 P

Características P

Variable	AF-CHF (N. 1 376)	IN-CHF (N. 4 566)	CHARM (N. 670)	Val-HeFT (N. 605)
Mean age	66	70	68	67
Females	18 %	33 %	22 %	13 %
CAD	48 %	45 %	51 %	46 %
Mean EF	27 %	32 %	29 %	27 %
NYHA III-IV	32 %	36 %	71 %	46 %

Seguimiento: 37±19 meses

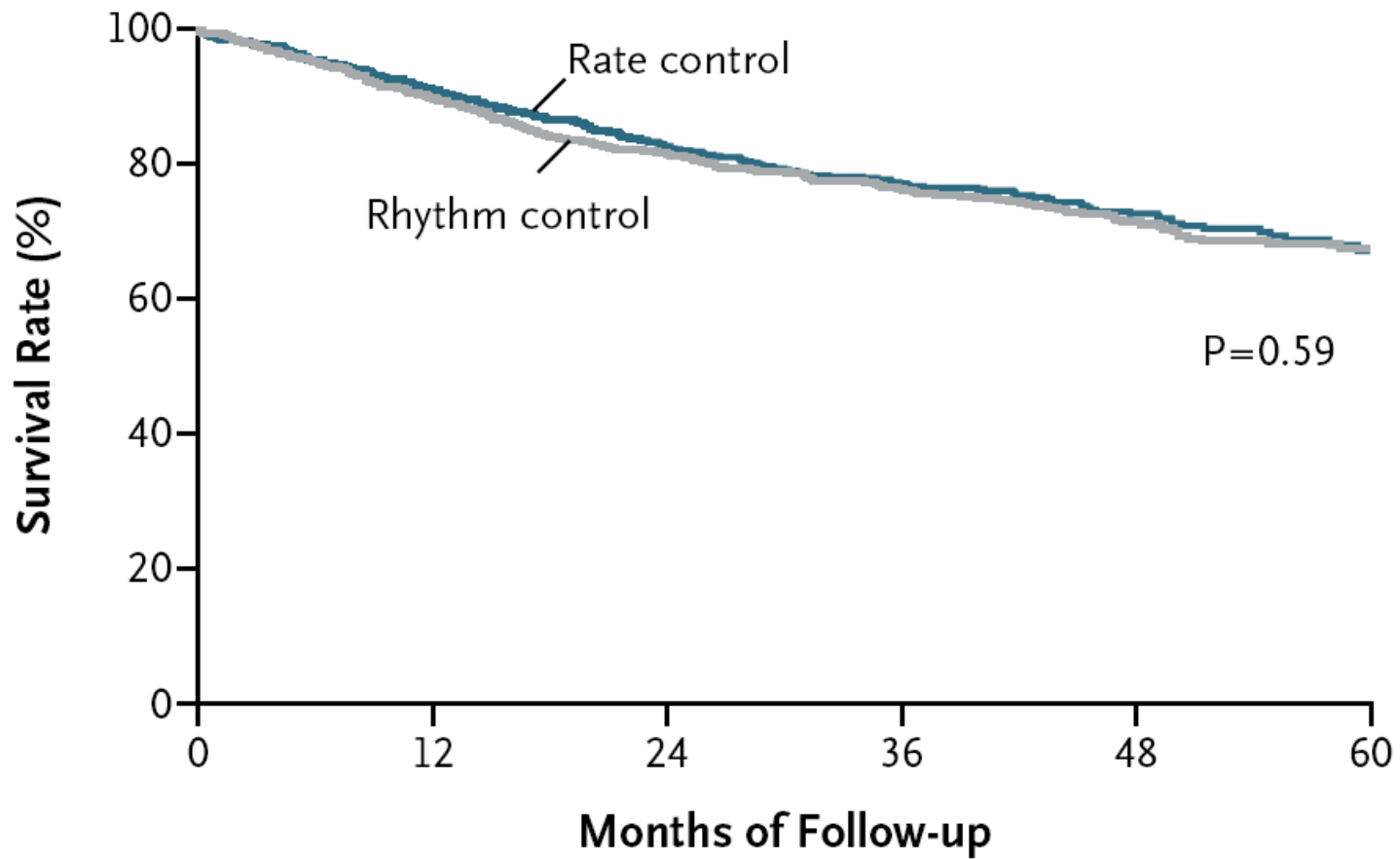
Grupo Control Ritmo

- 75-80 % mantuvieron RS
- 58 % al menos 1 rec. FA

Grupo Control Frecuencia

- Se cumplió control FC (<80 lpm reposo y < 110 durante test 6 min) en 82-88 % de P
- 40 % no estuvieron en FA durante el estudio

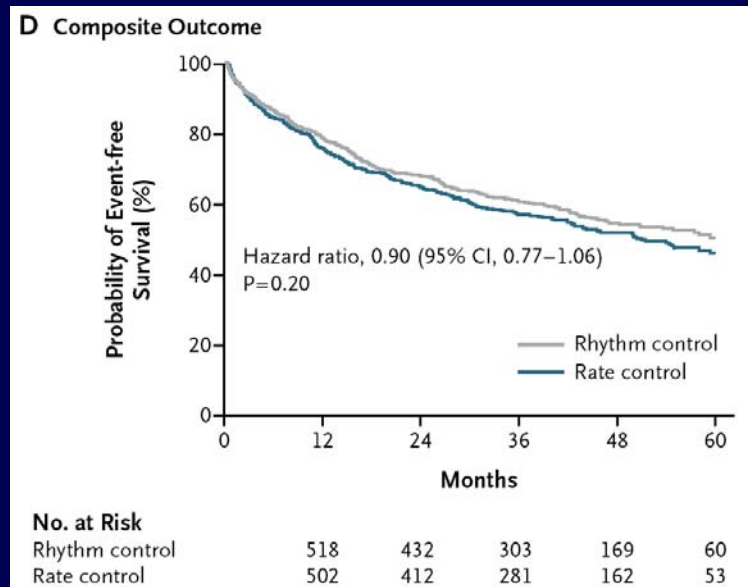
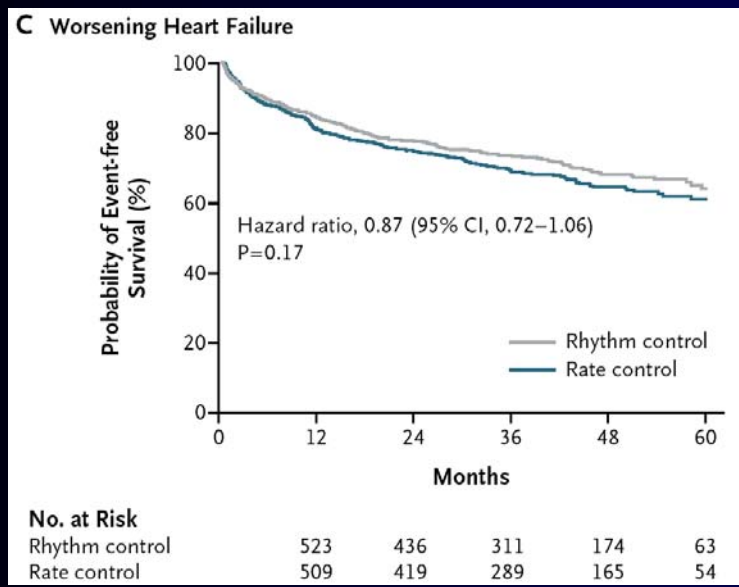
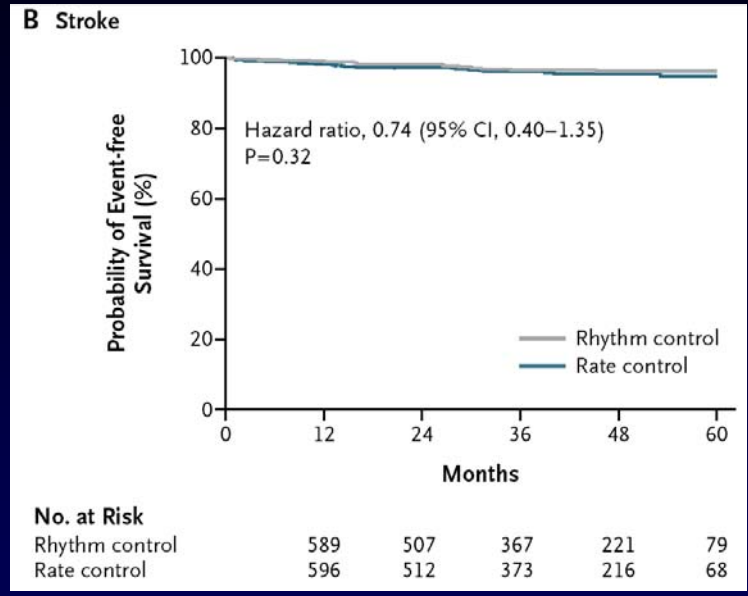
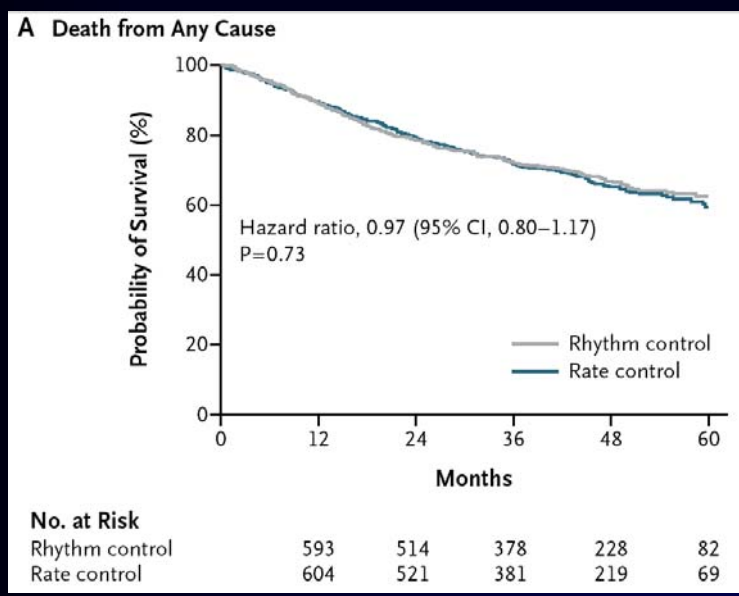
AF-CHF



No. at Risk

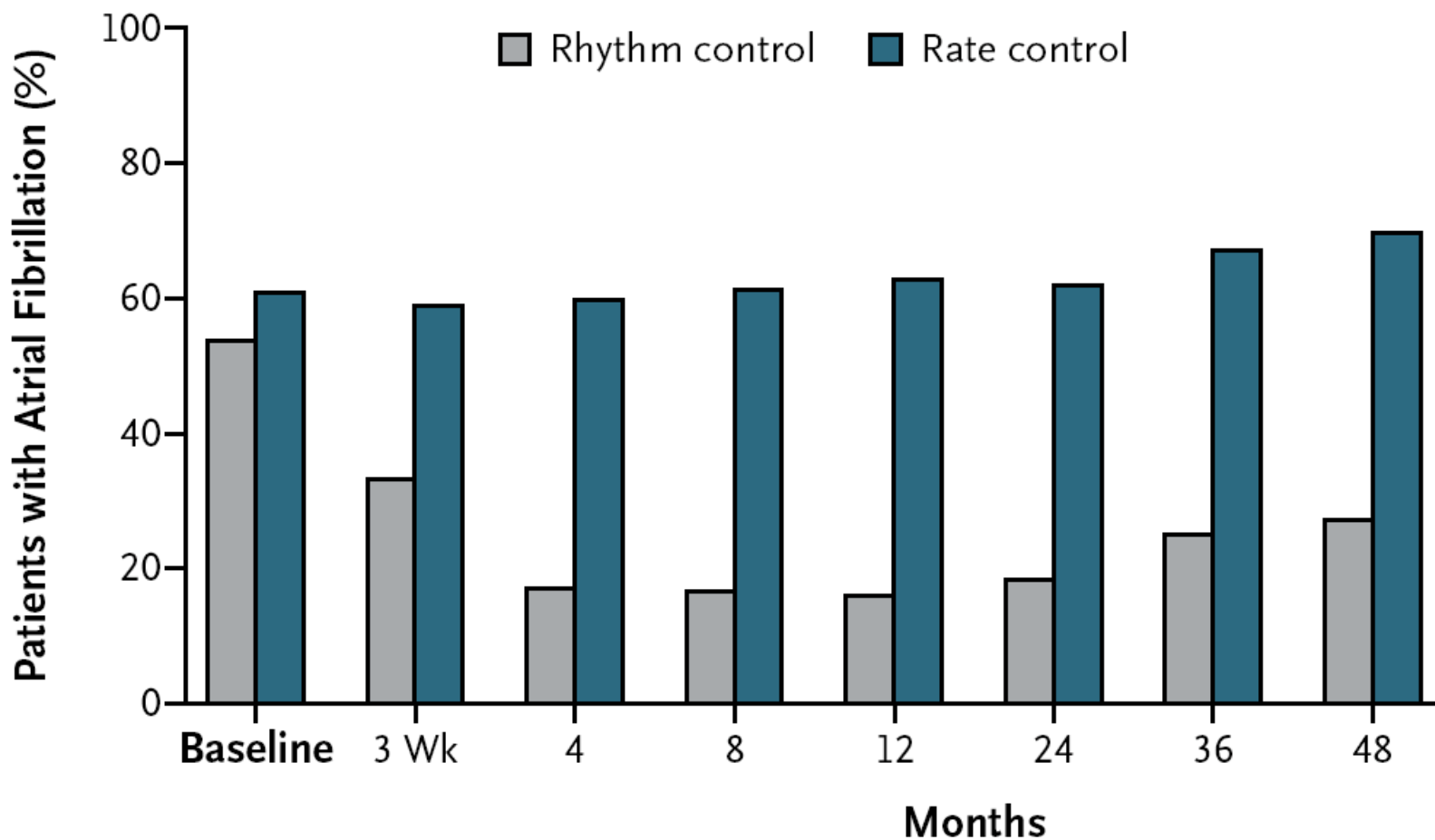
Rhythm control	593	514	378	228	82
Rate control	604	521	381	219	69

AF-CHF



AF-CHF

A Follow-up Visits



Control ritmo vs frecuencia

Limitaciones estudios

- No representados todos los Ptes con FA:
 - ✓ Pocos Ptes con FA solitaria
 - ✓ Pocos Ptes altamente sintomáticos
- Mantenimiento subóptimo del RS en grupo “control de ritmo”.
- Análisis intención tratar: pacientes grupo “control ritmo” en FA y viceversa

Control ritmo vs frecuencia

Limitaciones estudios

- Beneficios del RS contrarrestados por:
 - ✓ Toxicidad fármacos antiarrítmicos
 - ✓ Mayor uso BB en grupo control de FC
- Mayor incidencia de embolismo por menos anticoagulación grupo RS
- ¿ Cardiopatía e IC > severa en P que perdieron RS ?

RESULTADOS NO APLICABLES A TODO P con FA

Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study

The AFFIRM Investigators*

A: *Antiarrítmicos*

- Presencia de **ritmo sinusal**: asociación con disminución de mortalidad HR 0.53
- **Anticoagulación**: asociada con reducción mortalidad HR 0,5
- El uso de fármacos antiarrítmicos aumentó la mortalidad HR 1,49

TABLE 2. Covariates Significantly Associated With Survival Results With Echocardiographic Data Included

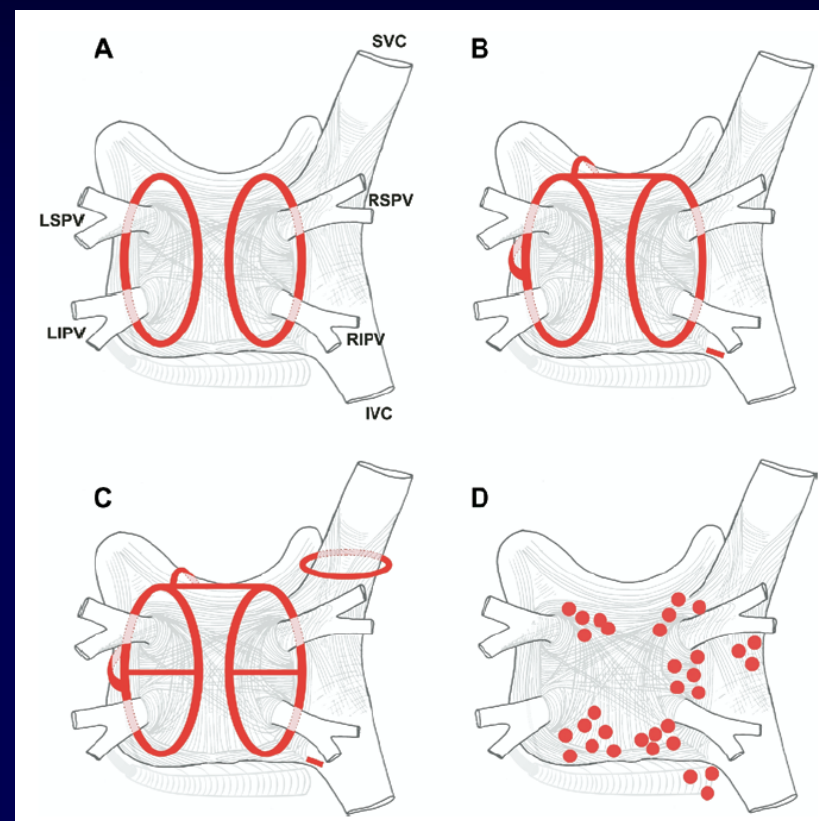
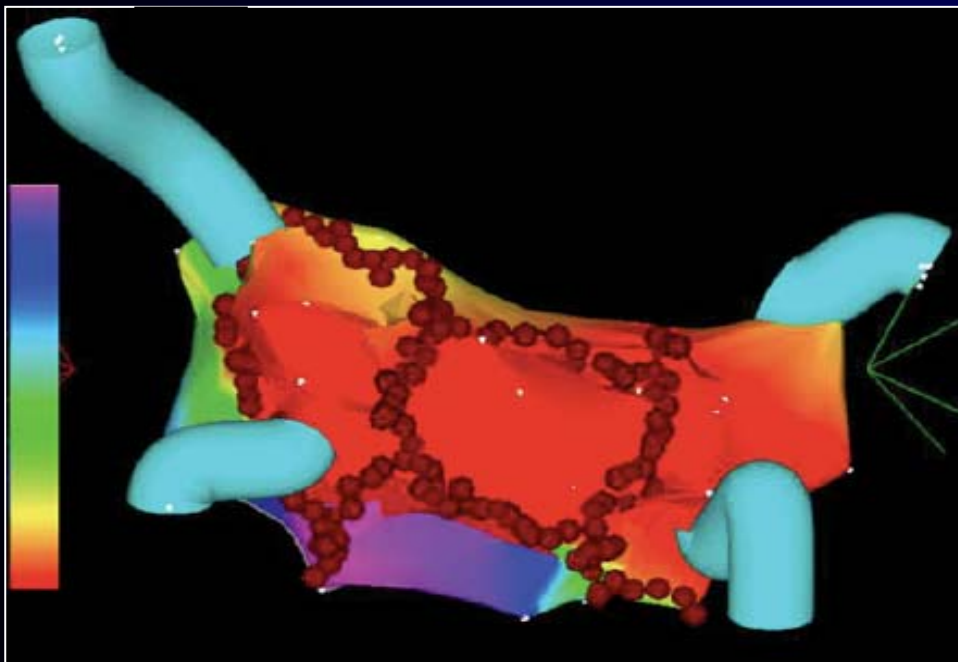
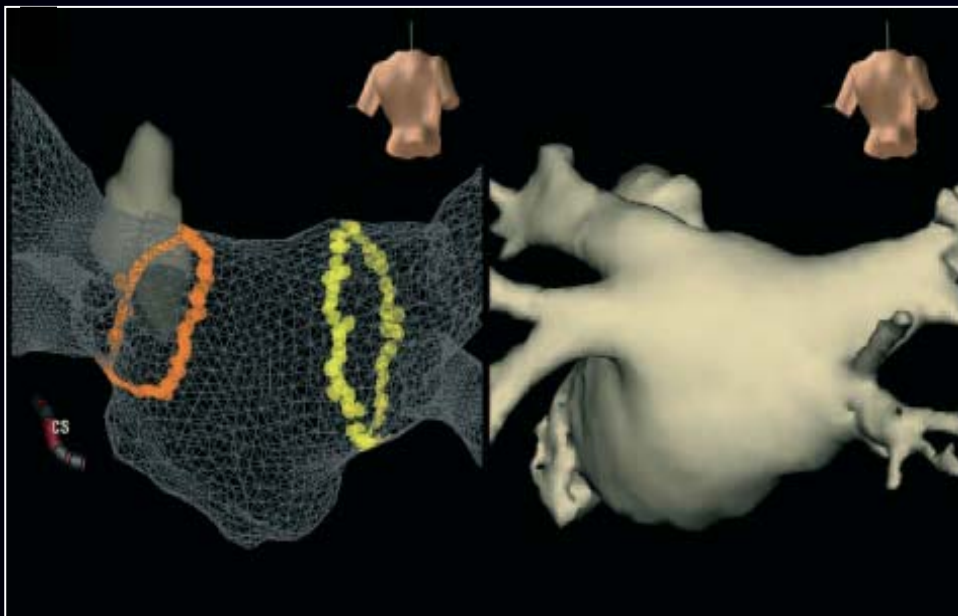
Covariate	P	HR	HR: 99% Confidence Limits	
			Lower	Upper
Age at enrollment*	<0.0001	1.06	1.05	1.08
Coronary artery disease	<0.0001	1.56	1.20	2.04
Congestive heart failure	<0.0001	1.57	1.18	2.09
Diabetes	<0.0001	1.56	1.17	2.07
Stroke or transient ischemic attack	<0.0001	1.70	1.24	2.33
Smoking	<0.0001	1.78	1.25	2.53
Left ventricular dysfunction	0.0065	1.36	1.02	1.81
Mitral regurgitation	0.0043	1.36	1.03	1.80
Sinus rhythm	<0.0001	0.53	0.39	0.72
Warfarin use	<0.0001	0.50	0.37	0.69
Digoxin use	0.0007	1.42	1.09	1.86
Rhythm-control drug use	0.0005	1.49	1.11	2.01

*Per year of age.

Estrategia de control ritmo

- **FFAA para control de ritmo solo en caso de persistencia de síntomas:**
 - ✓ **Mejorar calidad de vida**
 - ✓ **No efecto supervivencia con FA actuales**
- **Necesidad de nuevas evidencias con:**
 - ✓ **Ablación con catéter (eficacia para mantener RS y supervivencia)**
 - ✓ **Nuevos fármacos antiarrítmicos y no antiarrítmicos**

¿ Ablación ?



Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation

Riccardo Cappato, MD; Hugh Calkins, MD; Shih-Ann Chen, MD; Wyn Davies, MD;
 Yoshito Iesaka, MD; Jonathan Kalman, MD; You-Ho Kim, MD; George Klein, MD;
 Douglas Packer, MD; Allan Skanes, MD

Eficacia

TABLE 2. Success Rates Relative to Number of Procedures Performed per Center

No. of Procedures per Center	No. of Centers	No. of Patients	Success Without AADs			Success With AADs			Overall Success	
			n	Rate, %	(Range), %	n	Rate, %	(Range), %	n	Rate, %
1–30	35	547	163	29.8	(14.5–43.6)	165	30.1	(18.7–46.5)	328	59.9
31–60	15	639	214	33.5	(20.8–46.6)	217	34.0	(20.4–48.1)	431	67.5
61–90	12	923	341	36.9	(18.3–51.2)	311	33.7	(16.7–50.3)	652	70.6
91–120	7	728	258	35.4	(24.1–48.7)	221	30.4	(22.8–39.0)	594	81.6
121–150	4	556	187	33.6	(22.6–46.5)	160	28.8	(20.9–37.1)	347	62.4
151–180	4	671	297	44.3	(32.8–51.9)	199	29.7	(23.1–37.8)	496	74.0
181–230	3	607	320	52.7	(42.1–63.0)	138	22.7	(18.3–25.9)	458	75.4
231–300	3	830	519	62.5	(55.7–70.4)	236	28.4	(22.3–35.6)	755	91.0
>300	7	3244	2069	63.8	(50.3–76.5)	514	15.8	(8.8–24.5)	2583	87.9
Total	90	8745	4550	52.0	(14.5–76.5)	2094	23.9	(8.8–50.3)	6644	75.9

Complicaciones

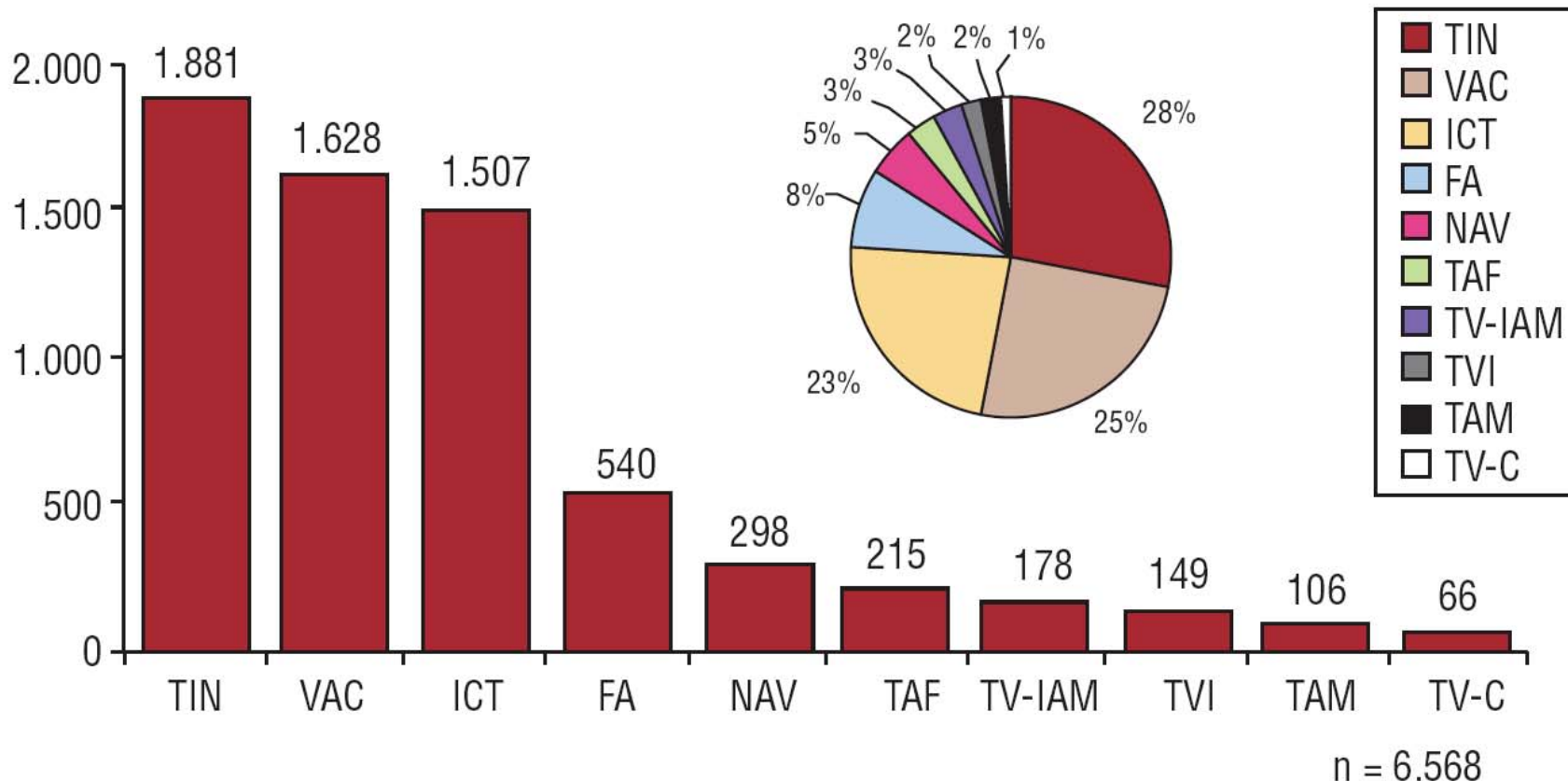
TABLE 4. Major Complications

Complication Type	No. of Patients	% of Patients
For all types of procedures (n=8745 patients)		
Periprocedural death	4	0.05
Tamponade	107	1.22
Sepsis, abscesses, or endocarditis	1	0.01
Pneumothorax	2	0.02
Hemothorax	14	0.16
Permanent diaphragmatic paralysis	10	0.11
Femoral pseudoaneurysm	47	0.53
Arterovenous fistulae	37	0.42
Valve damage	1	0.01
Aortic dissection	3	0.03
For procedures involving left atrial ablation (n=7154 patients)		
Stroke	20	0.28
Transient ischemic attack	47	0.66
PV stenosis		
No. with >50% stenosis		
Acute	23	0.32
Chronic	94	1.31

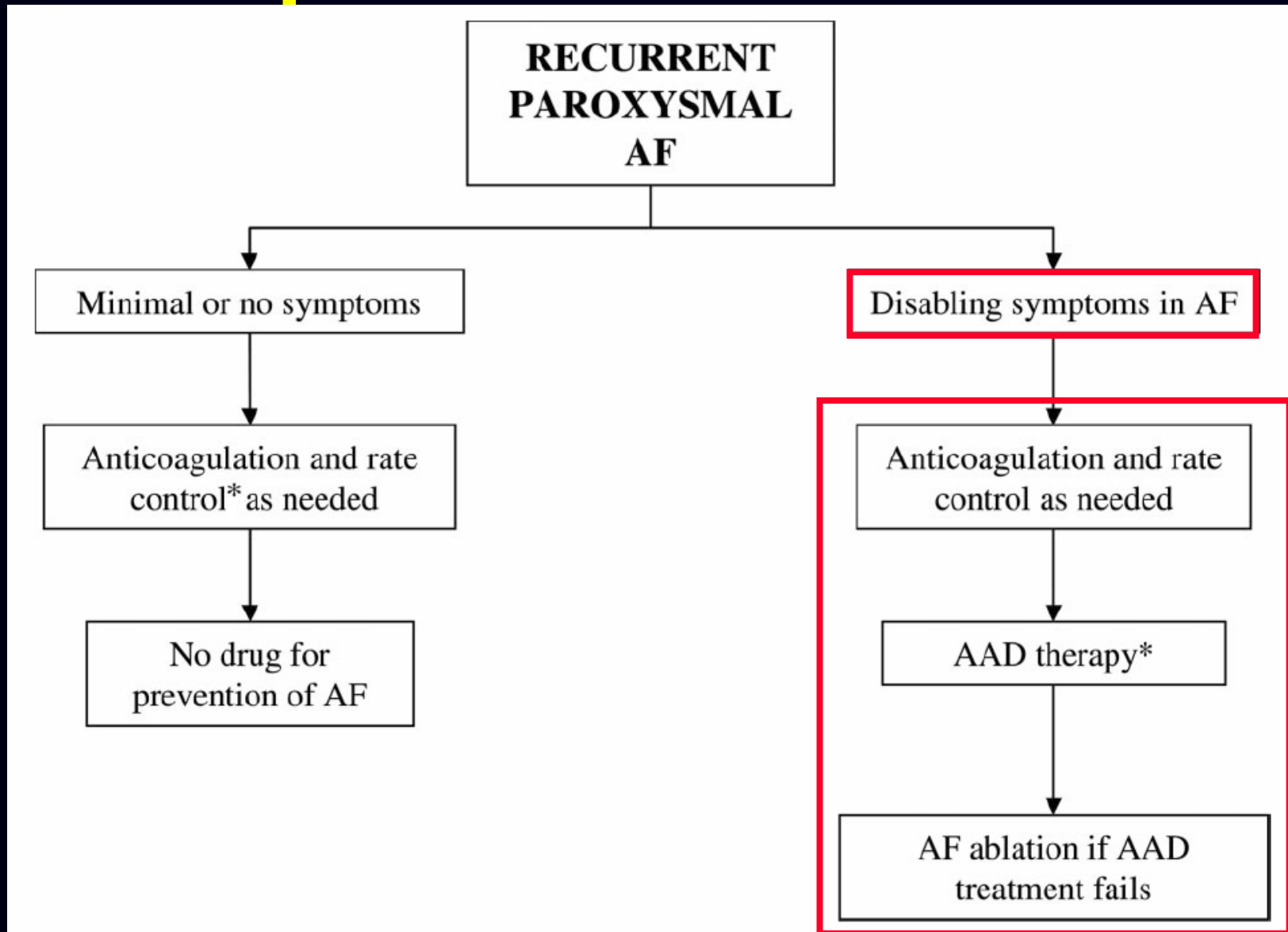
Registro Español de Ablación con Catéter. VI Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2006)

Ignacio García-Bolao, Alfonso Macías-Gallego y Ernesto Díaz-Infante

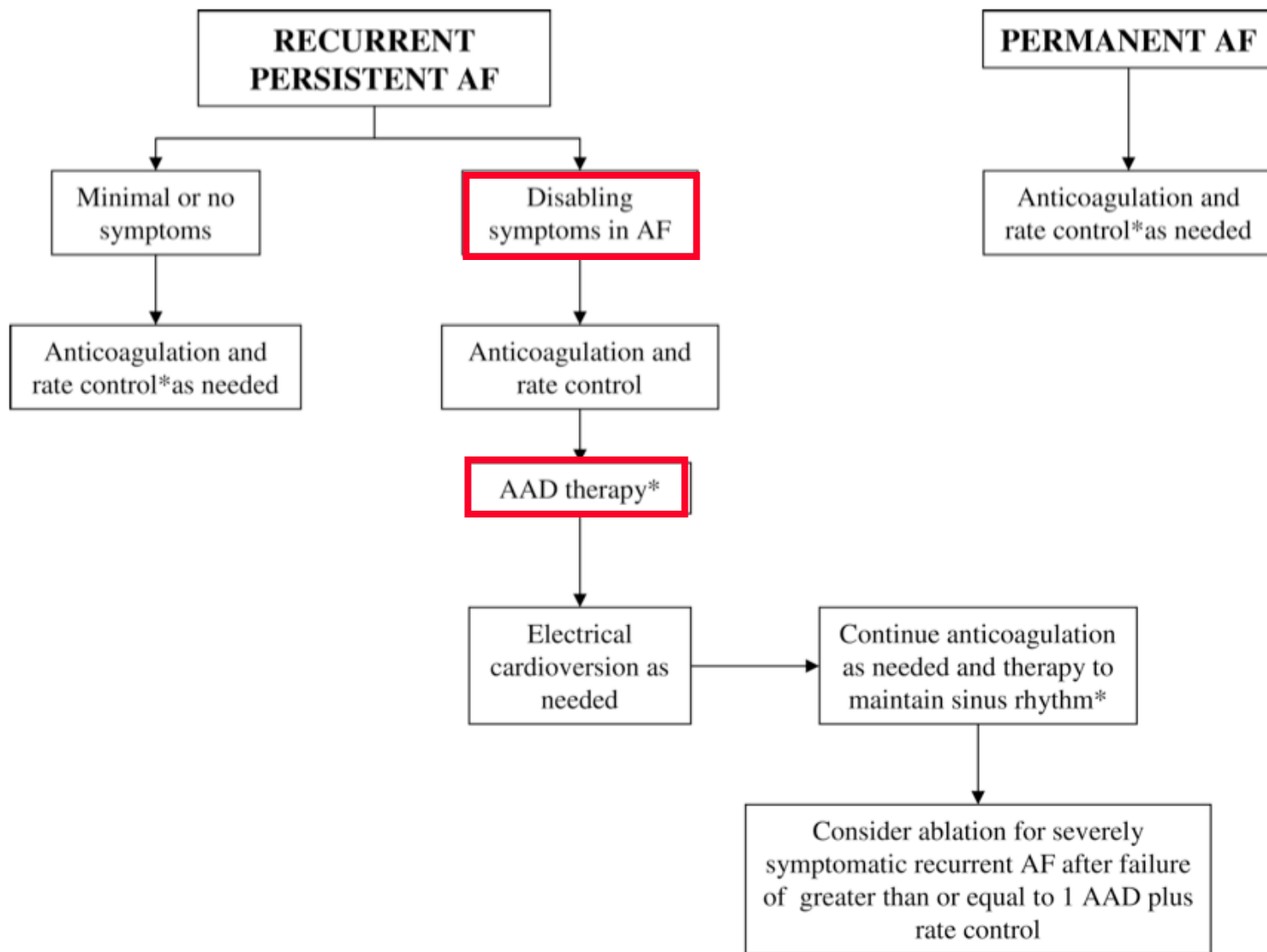
Sección de Electrofisiología y Arritmias. Sociedad Española de Cardiología. Madrid. España.



FA paroxística recurrente



FA persistente recurrente



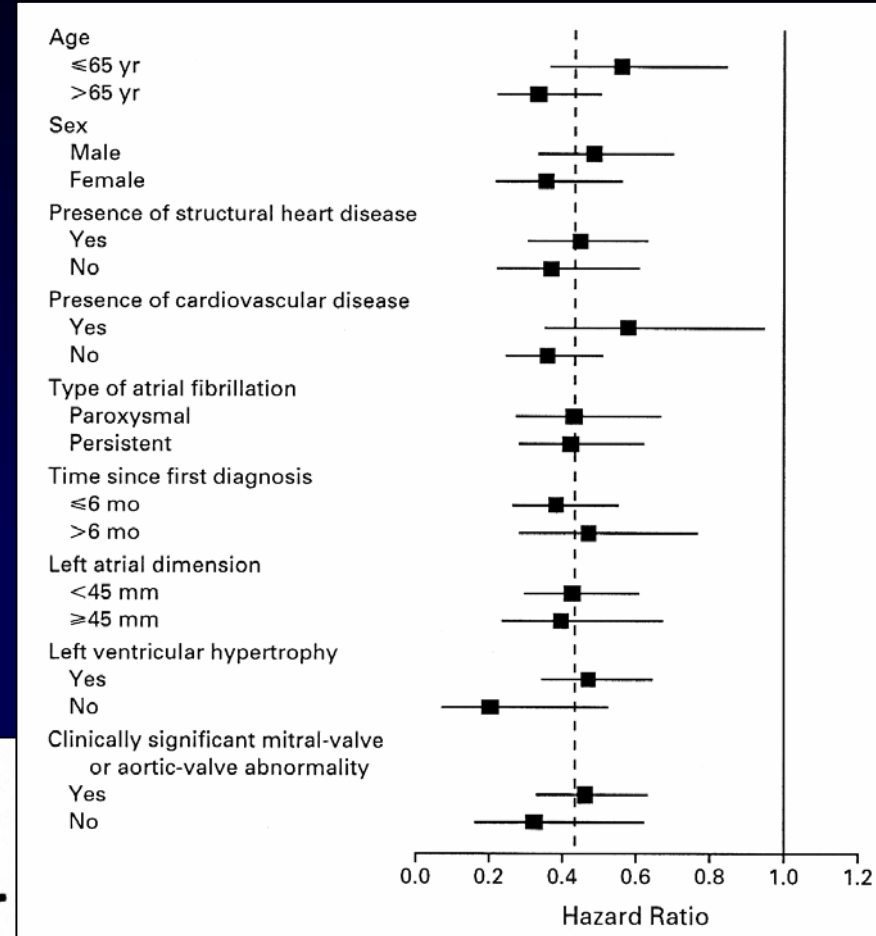
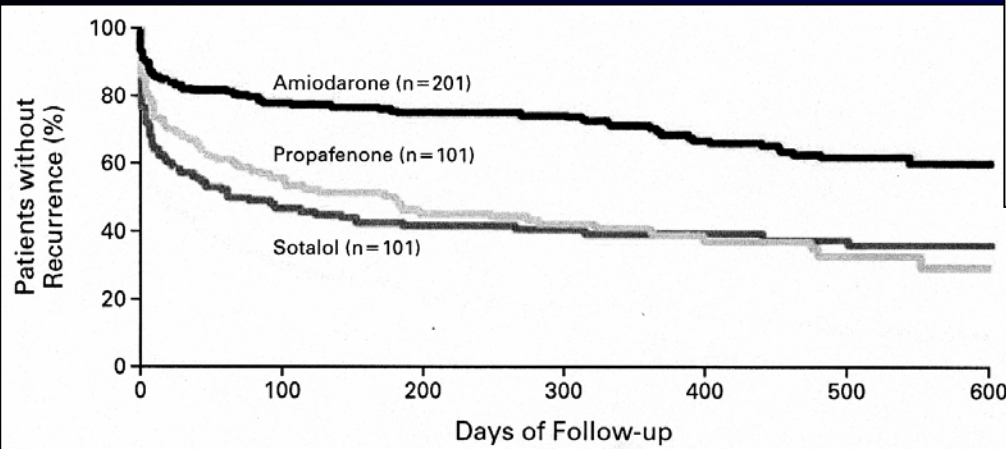
Mantenimiento RS

Comparación	N	% RS _a	% RS _b	Dif.	p
IA v Placebo	7	54.7	33.1	21.5	< 0.0001
IC v Placebo	17	60.2	27.1	33.1	< 0.0001
III v Placebo	19	46.5	29.1	17.4	0.001
Digox. v Plc.	4	48.4	35.3	13.1	0.15
IA v III	6	44.3	40.1	4.1	0.42
IC v III	10	56.7	60.1	-3.4	0.6
IC v IV	4	77.8	34.5	43.2	0.03
III v Digoxina	2	82.9	67.7	15.2	0.19

- Eficacia similar de fármacos IA, IC y III
- Mantenimiento RS 40 -60 % P a 1 año

Estudio CTAF

- **Prospectivo aleatorio**
- **403 P**
- **Amio vs Sotalol / Propafenona**
- **Objetivo 1º: recurrencia FA**
- **Seguimiento medio: 16 meses**
- **Amio: mayor incidencia efectos secundarios 18 vs 11 %**

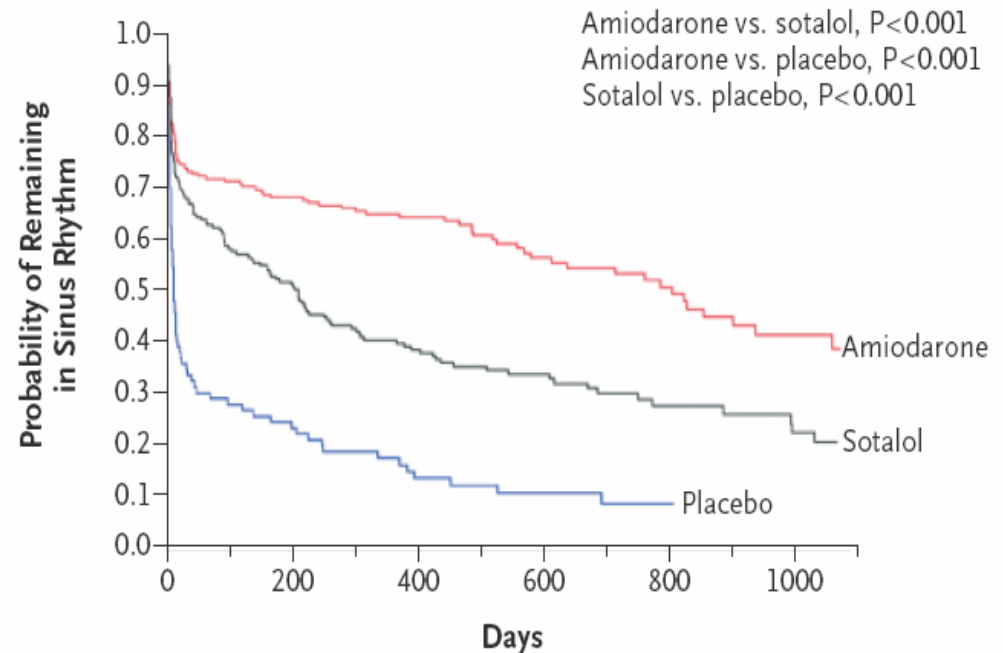


Amiodarona vs sotalol

SAFE-T Trial

- 665 P la mayoría con HTA o C. isquémica
 - ✓ 267 amio
 - ✓ 261 sotalol
 - ✓ 137 placebo

A All Patients



No. at Risk

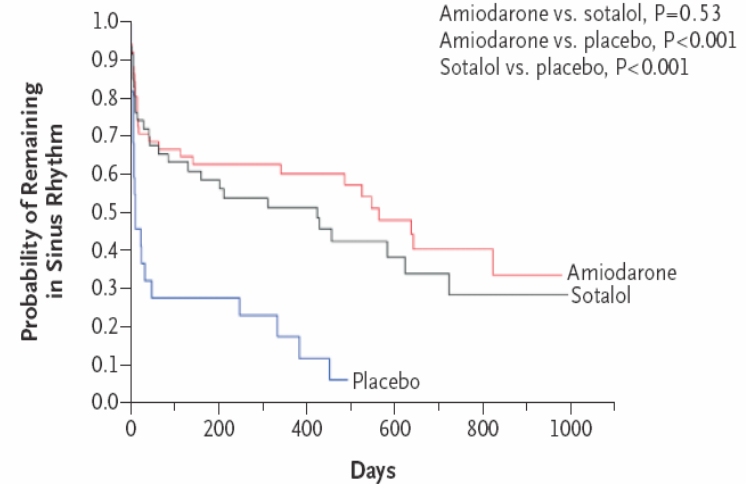
Amiodarone	206	131	98	60	38	18
Sotalol	195	97	61	38	21	13
Placebo	90	21	11	8	5	2

Amiodarona vs sotalol

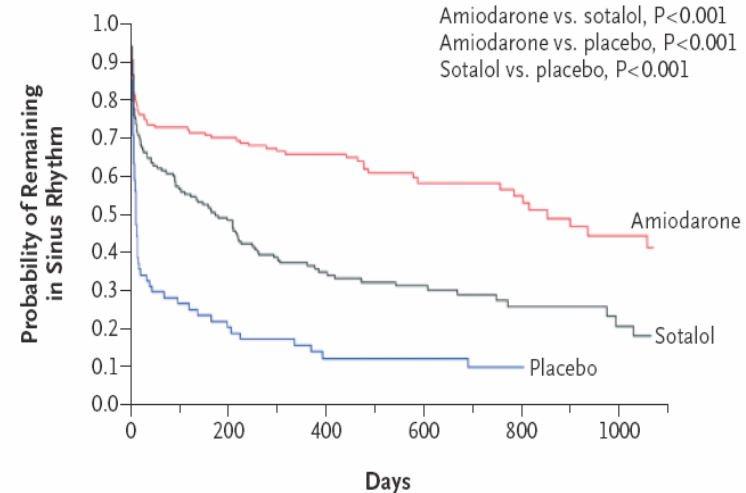
SAFE-T Trial

- Igual eficacia para CV
- Amio mejor que sotalol para mantenimiento ritmo
- Amio = sotalol en isquémicos
- Mantener RS:
 - ✓ Mejora calidad de vida
 - ✓ Mejora tolerancia esfuerzo

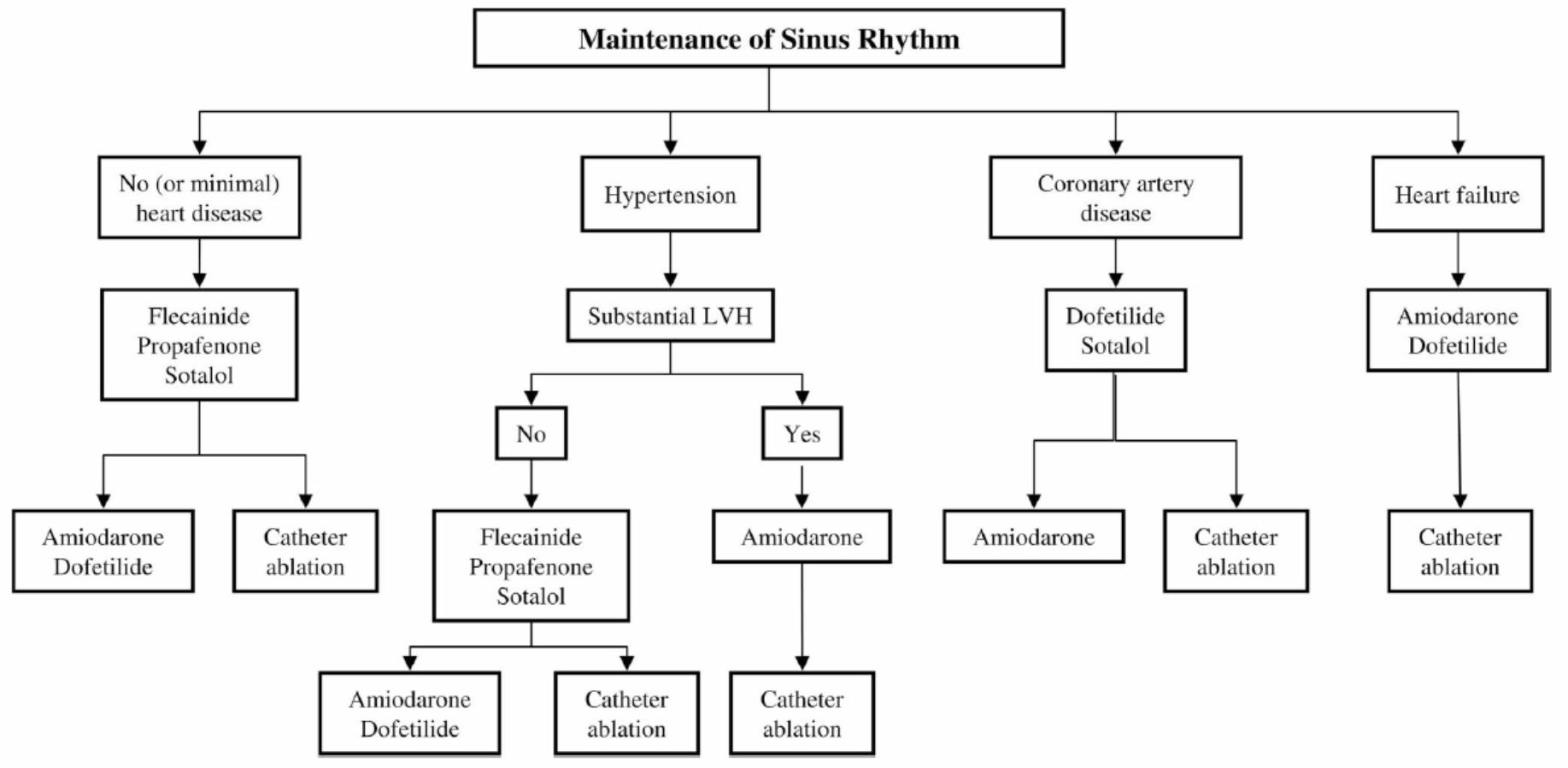
B Patients with Ischemic Heart Disease



C Patients without Ischemic Heart Disease



Mantenimiento RS



Otras utilidades FFAA

- Cardioversión farmacológica
- Prevención recurrencias precoces post-CV FA
- Prevención recurrencias precoces postablación
- Estrategia píldora en el bolsillo fa paroxística
- Terapias híbridas:
 - ✓ Eficacia parcial ablación
 - ✓ Tratamiento síndrome bradicardia-taquicardia asociados a implante de marcapasos

Nuevas opciones farmac.

- **Fármacos no antiarrítmicos**

- ✓ Bloqueo SRAA: IECA, ARA II
- ✓ Reducción estrés oxidativo: estatinas, a grasos poliinsaturados
- ✓ Reducción inflamación: corticoides

- **Nuevos fármacos antiarrítmicos**

- ✓ Acción selectiva sobre aurícula
- ✓ Bloqueantes multicanal
- ✓ Facilitadores conducción uniones gap

Bloqueo SRAA: IECAS, ARA II

- Reducen remodelado auricular: fibrosis, inflamación, estrés oxidativo y reducción estiramiento auricular
- Estudios experimentales
- Estudios clínicos retrospectivos en P con:
 - ✓ IC (SOLVD, Val-HeFT, CHARM)
 - ✓ Disfunción VI postinfarto (TRACE)
 - ✓ HTA (LIFE)
- Metaanálisis: reducción desarrollo FA 28 %
- Estudios prospectivos en marcha

Fármacos no antiarrítmicos

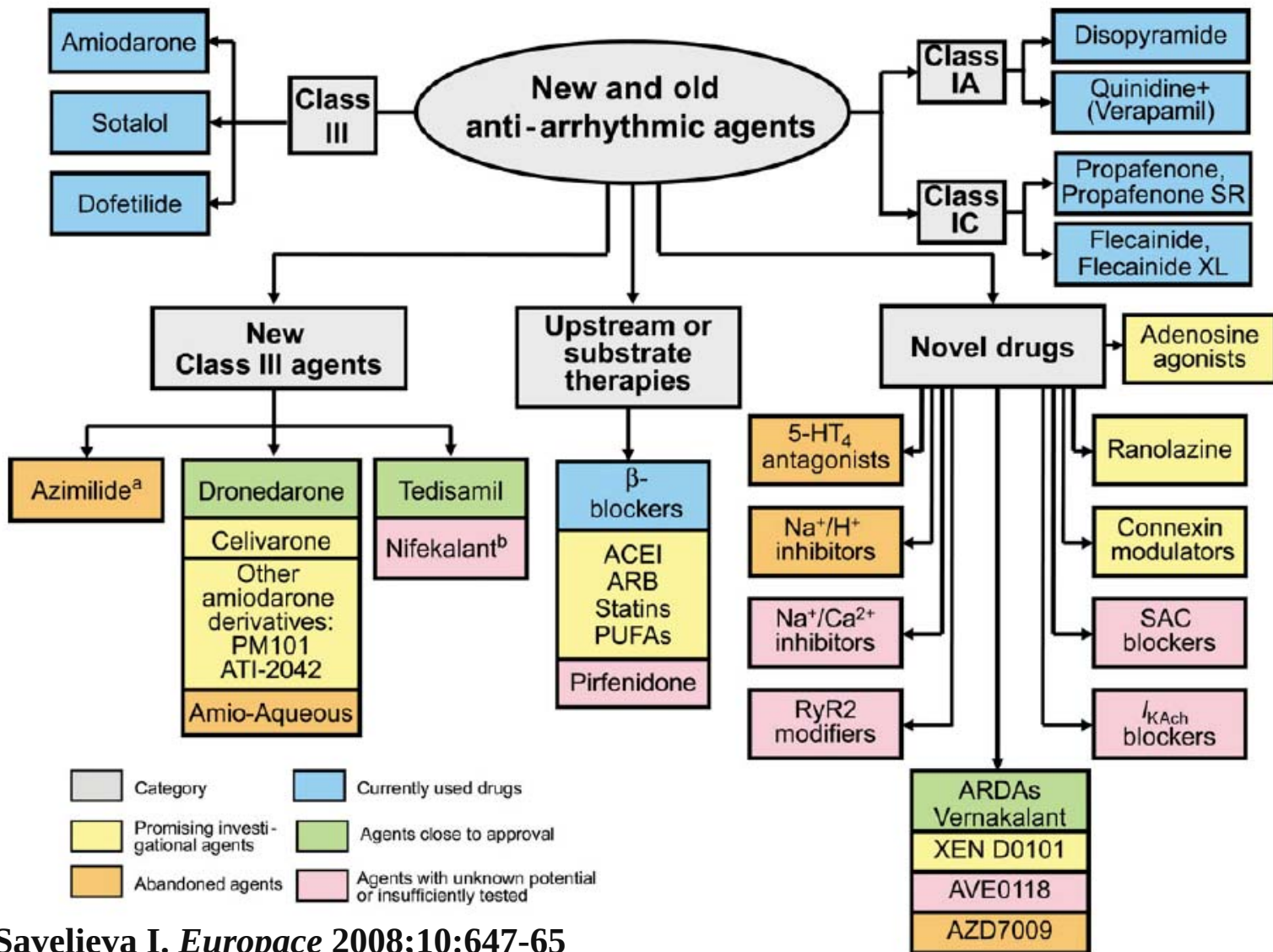
Therapies	Possible Target	Evidence Base
<u>ACE inhibitors and ARBs</u>	• HTN • CHF • Direct effects (antifibrotic, antiarrhythmic?)	• Experimental data; retrospective studies • Small prospective studies • Meta-analysis (best data in HTN and CHF) • Ongoing prospective study—ACTIVE-I • Observational studies (increased plasma aldosterone)
Aldosterone antagonists	• HTN • Direct effects (antifibrotic, antiarrhythmic?)	• Experimental data • Retrospective and observational studies • Prospective studies pending
<u>Statins</u>	• Coronary artery disease • Systemic atherosclerosis • Direct effects (anti-inflammatory, antioxidant)	• Indirect evidence • Small prospective studies • Experimental and observational studies • Post-CABG AF randomized trial • Prospective non-CABG trial pending • No data
Corticosteroids	• Anti-inflammatory effects	• Experimental data • Retrospective and observational studies • Prospective studies pending
<u>Omega-3 PUFA (fish oil)</u>	• Lipid-lowering effects • Direct antiarrhythmic effects	• Indirect evidence • Small prospective studies • Experimental and observational studies • Post-CABG AF randomized trial • Prospective non-CABG trial pending • No data
pFox inhibitors	• Altering atrial metabolism • Direct antiarrhythmic effects	• Experimental data • Retrospective and observational studies • Prospective studies pending

Murray KT. *Heart Rhythm* 2007;4:S88-S90

Naccarelli GV. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52:203-9

Savelieva I. *Europace* 2008;10:647-65

Opciones farmacológicas



Vernakalant

- Bloqueo selectivo canales K auriculares: IKACH, IKur
- Bloqueo INa frecuencia y voltaje dependiente
- Estudios clínicos cardioversión aguda FA:
 - ✓ Vernakalant iv vs placebo
 - ✓ Estudios ACT I-IV
 - ✓ VK mejor que PL en reversión en 90': 50 % vs 3-5%
- Aprobado para su uso iv: cardioversión FA y FTA
- Estudios en fase II via oral

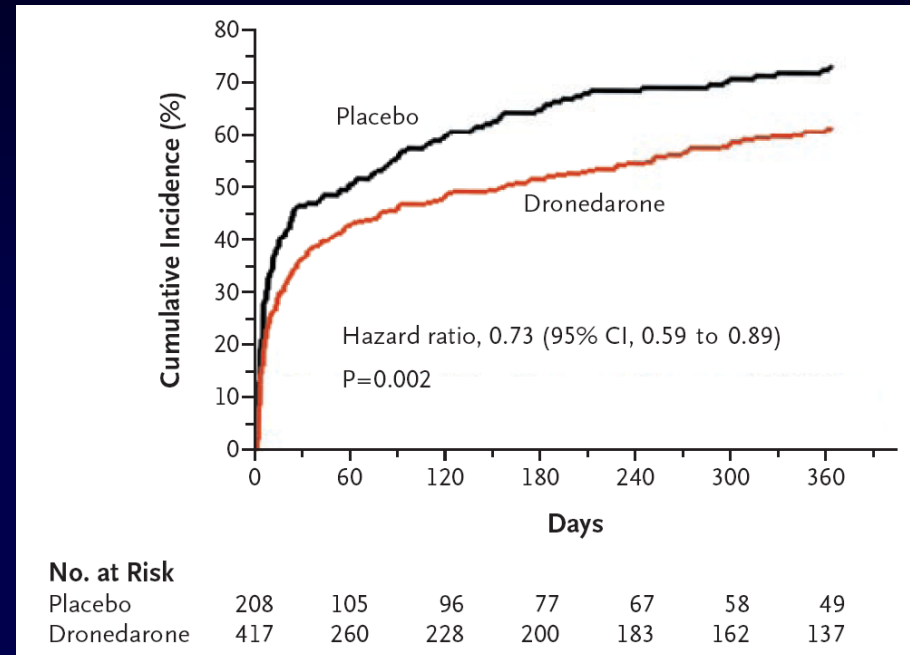
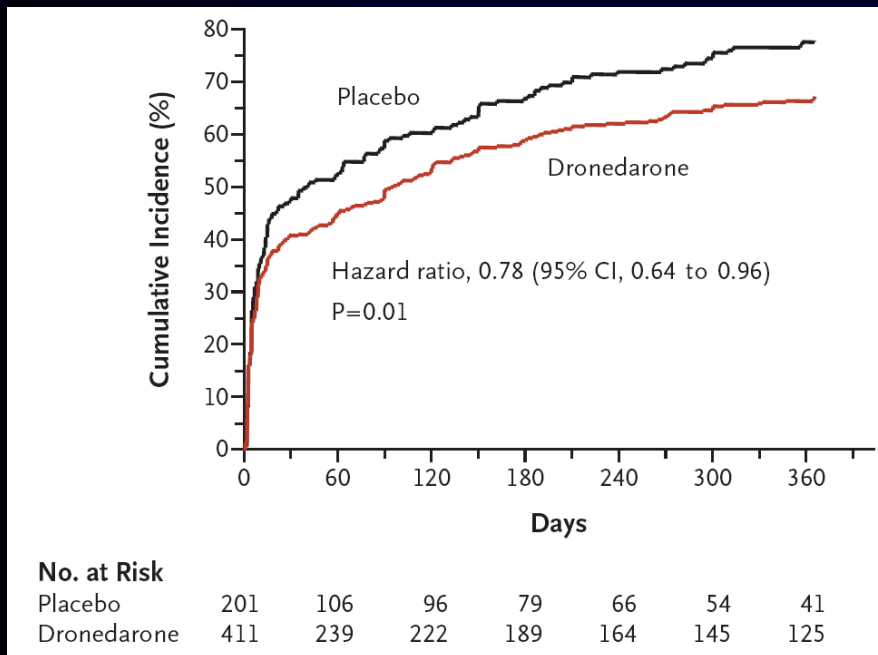
Dronaderona

- **Bloqueo multicanal**
- **Similar a amiodarona, sin iodo**
- **No efectos secundarios de la amiodarona**
- **Efecto “frenador” de la conducción nodo AV**
- **Varios ensayos clínicos de prevención FA**
- **Próxima comercialización**

Dronaderona

EURIDIS

ADONIS

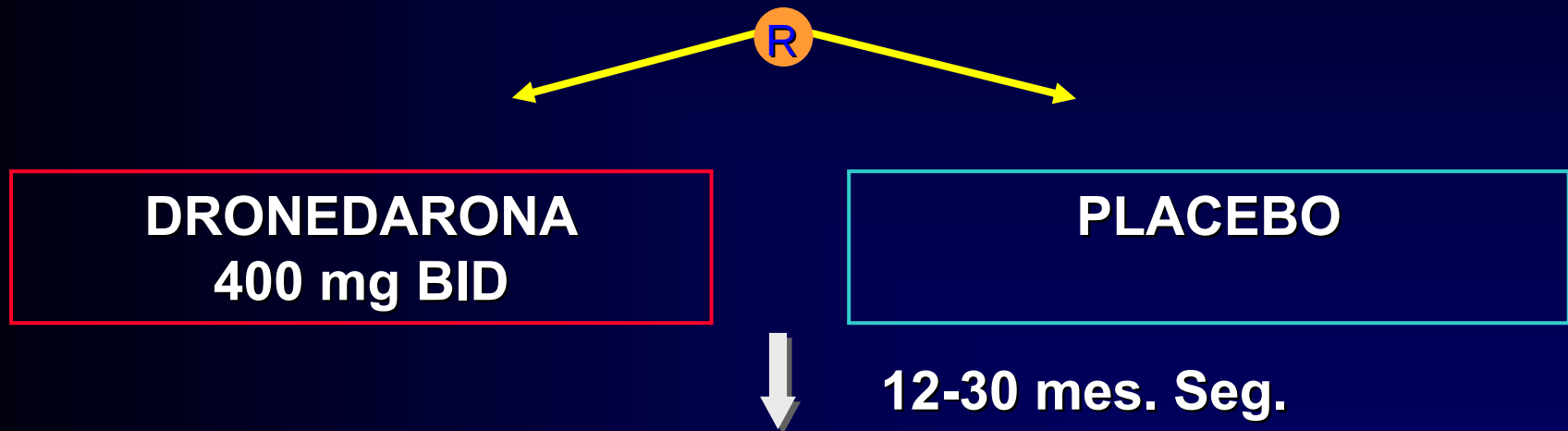


- Tiempo a 1ª recurrencia FA
- 41 vs 96 días; RR: 0,78 (0.64-0.95)
- 146 vs 246 días; RR 0,72 (0,59-0,89)

Estudio ATHENA

FA: Antiarrítmicos

4.628 P ≥ 75 años con FA o 70-75 años con FA y ≥ 1 FRCV adicional.
Estudio multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo, doble ciego.
Seguimiento medio 21 meses.



- Objetivo 1º: combinado mortalidad global + hospitalización por causa cardiovascular
- Objetivo 2º: muerte por cualquier causa, muerte CV, hospitalización por cualquier causa

ATHENA: Resultados

- Disminución del riesgo de hospitalizaciones por causa cardiovascular o muerte de cualquier causa en un 24% ($p < 0.001$)
- Disminución del riesgo de muerte cardiovascular en un 30% ($p = 0.034$)
- Tendencia a reducción mortalidad por cualquier causa 16%, $p = 0.17$
- Reducción primera hospitalización cardiovascular del 25 % ($p < 0.001$)

Conclusiones

- Estrategia de mantenimiento del ritmo sinusal indicada principalmente en pacientes sintomáticos
- Limitaciones de los fármacos antiarrítmicos actuales
 - ✓ Eficacia limitada
 - ✓ Efectos secundarios
 - ✓ Posibilidad de proarritmia y aumento de mortalidad: selección en función de cardiopatía
- Limitaciones ablación con catéter

¿Cómo decidir lo mejor para mi paciente con FA?

Los fármacos antiarrítmicos: ¿ Son una opción real ?

¡¡ Si, pero.....
con necesidad de mejora:
fármacos más eficaces y
seguros !!

