

**XXXI Congreso Nacional  
de la Sociedad Española  
de Medicina Interna**

**OVIEDO**  
17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos  
"Príncipe Felipe"

**II Congreso Ibérico de  
Medicina Interna**

**VII Congreso de la Sociedad  
Asturiana de Medicina Interna**

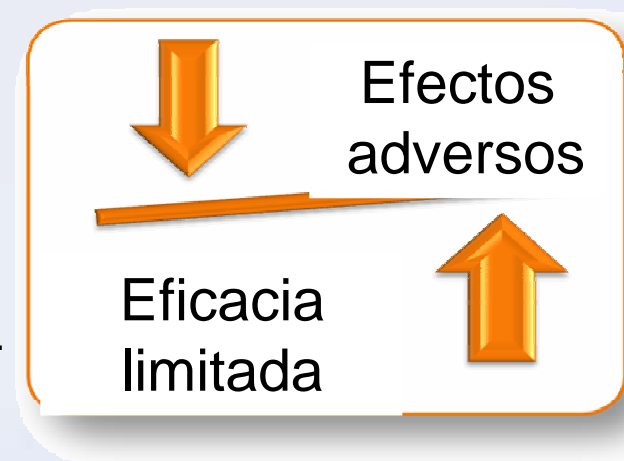
# **Dronedarona: nuevas evidencias en el manejo de la FA.**

**C. Suárez.**

**Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario de la Princesa.  
Madrid**

# Necesidades terapéuticas no cubiertas por los actuales Fármacos Antiarrítmicos (FAA)

- **No han demostrado ningún beneficio sobre la mortalidad y/o morbilidad en FA<sup>1,2</sup>.**
  - Sólo tratan los síntomas de la FA, prolongando el tiempo entre recurrencias o controlando la frecuencia cardiaca.
- **Existen problemas de Seguridad/Tolerabilidad<sup>3</sup>**
  - Flecainida: contraindicada en IC y pacientes coronarios.
  - Sotalol: riesgo de Torsades de Pointes.
  - Amiodarona: toxicidad extracardíaca que limita su uso.
- **Se necesitan FAA que no solo reduzcan la recurrencia, sino que mejoren la hospitalización y la morbimortalidad CV**
  - *(Consenso de expertos - ESC workshop on Guideline EMEA/CHMP/EWP/352438/2008 for development of antiarrhythmic drugs).*



# Dronedarona

- Antiarrítmico clase III
- Derivado sintético de la AMIODARONA
- Carente de molécula de Iodo

# Desarrollo clínico de dronedarona. Fases II y III

## Fibrilación auricular

Tras cardioversión eléctrica (2003)



Mantenimiento del ritmo sinusal tras FA o FIA paroxística o persistente.(2007)



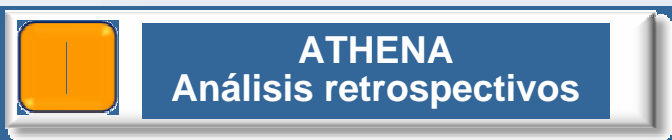
Control de FC en FA permanente (2008)



Drone vs Amio en FA persistente (2010)



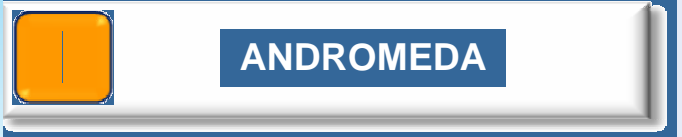
Prevención de muerte por cualquier causa u hospitalización en FA y FIA (2009)



## Disfunción VI

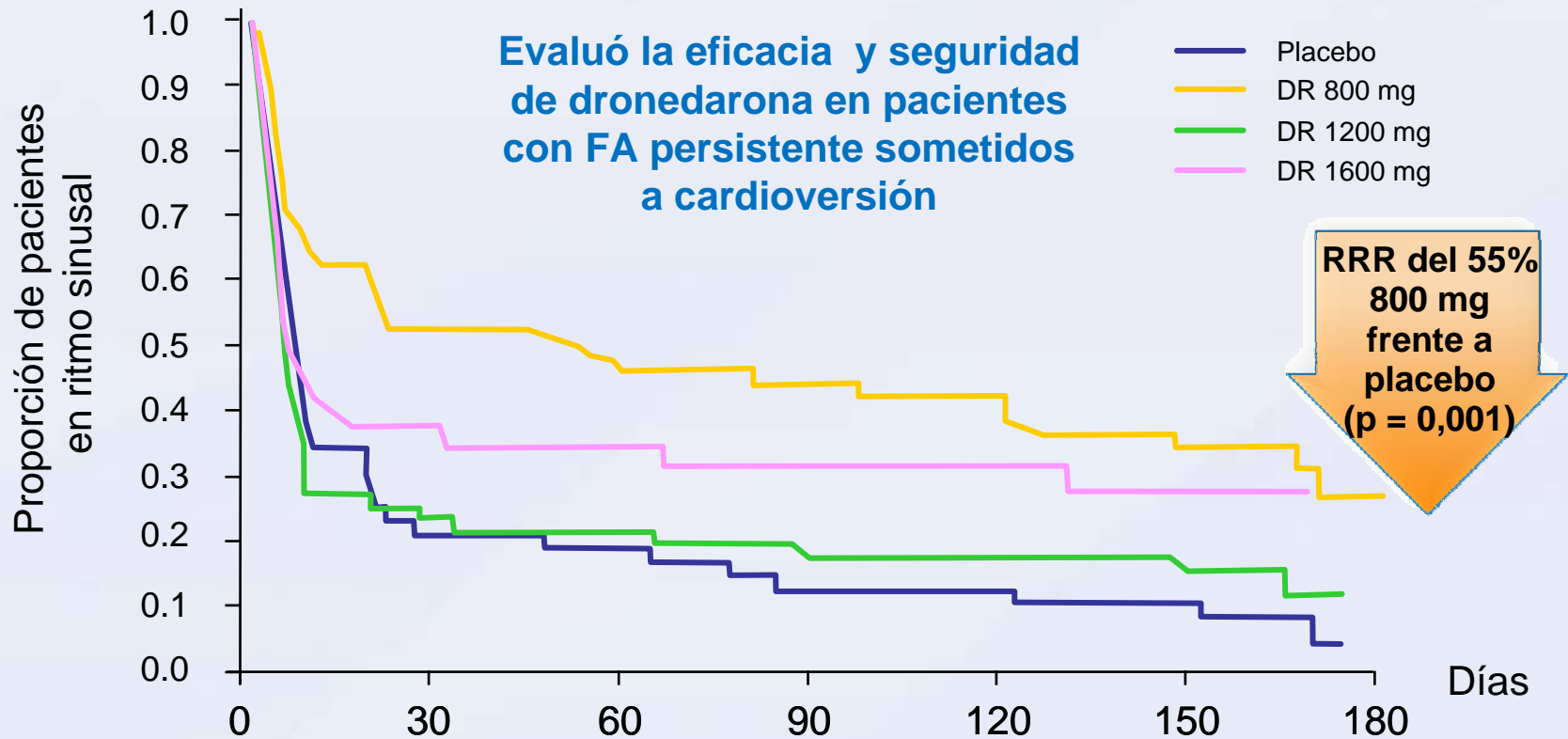


Piloto IC II-III de la NYHA



Descompensación aguda . ICC moderada severa (2008)

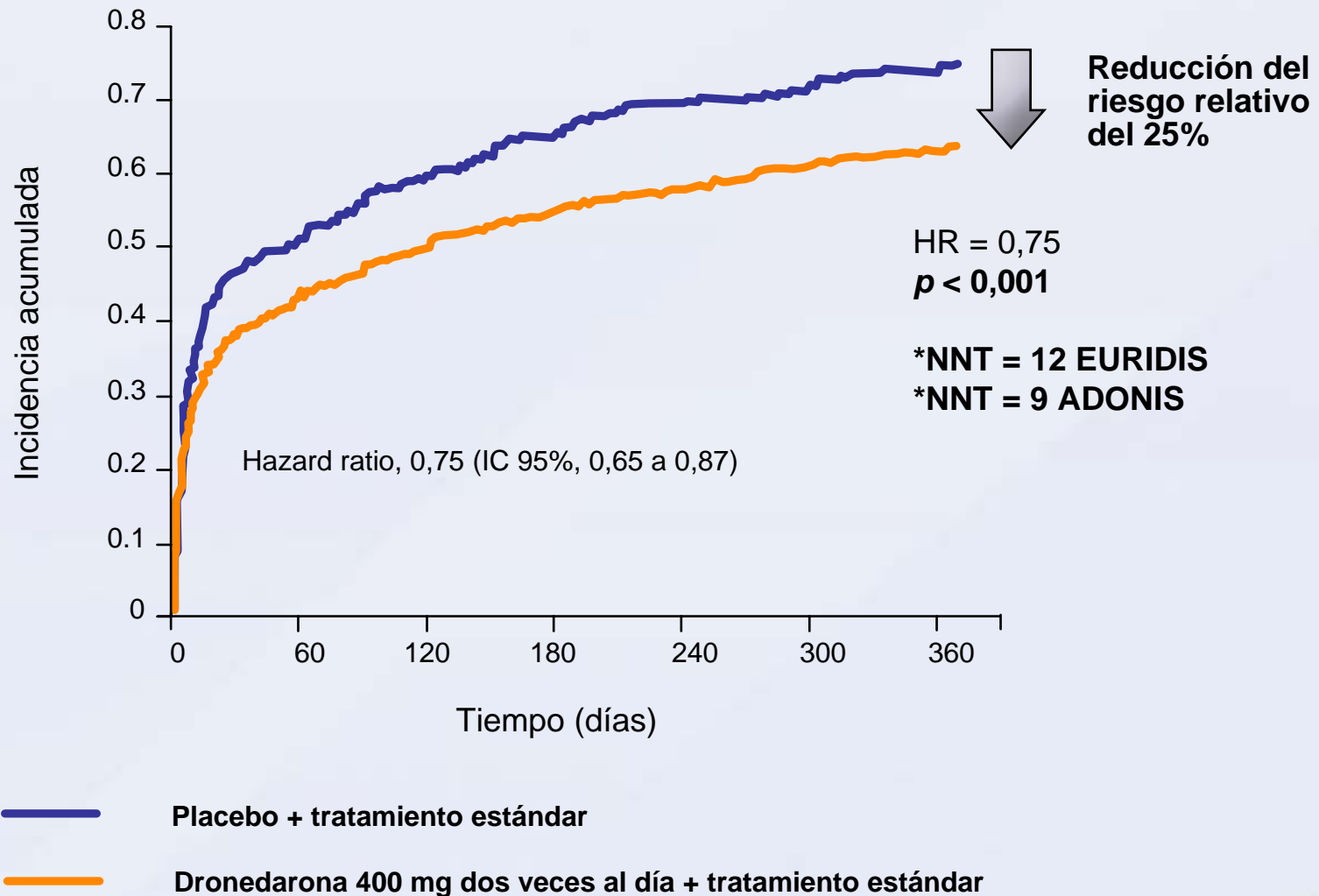
# DAFNE: Dronedarona 400 mg/12h prolongó de forma significativa el tiempo hasta la 1ª recurrencia de FA



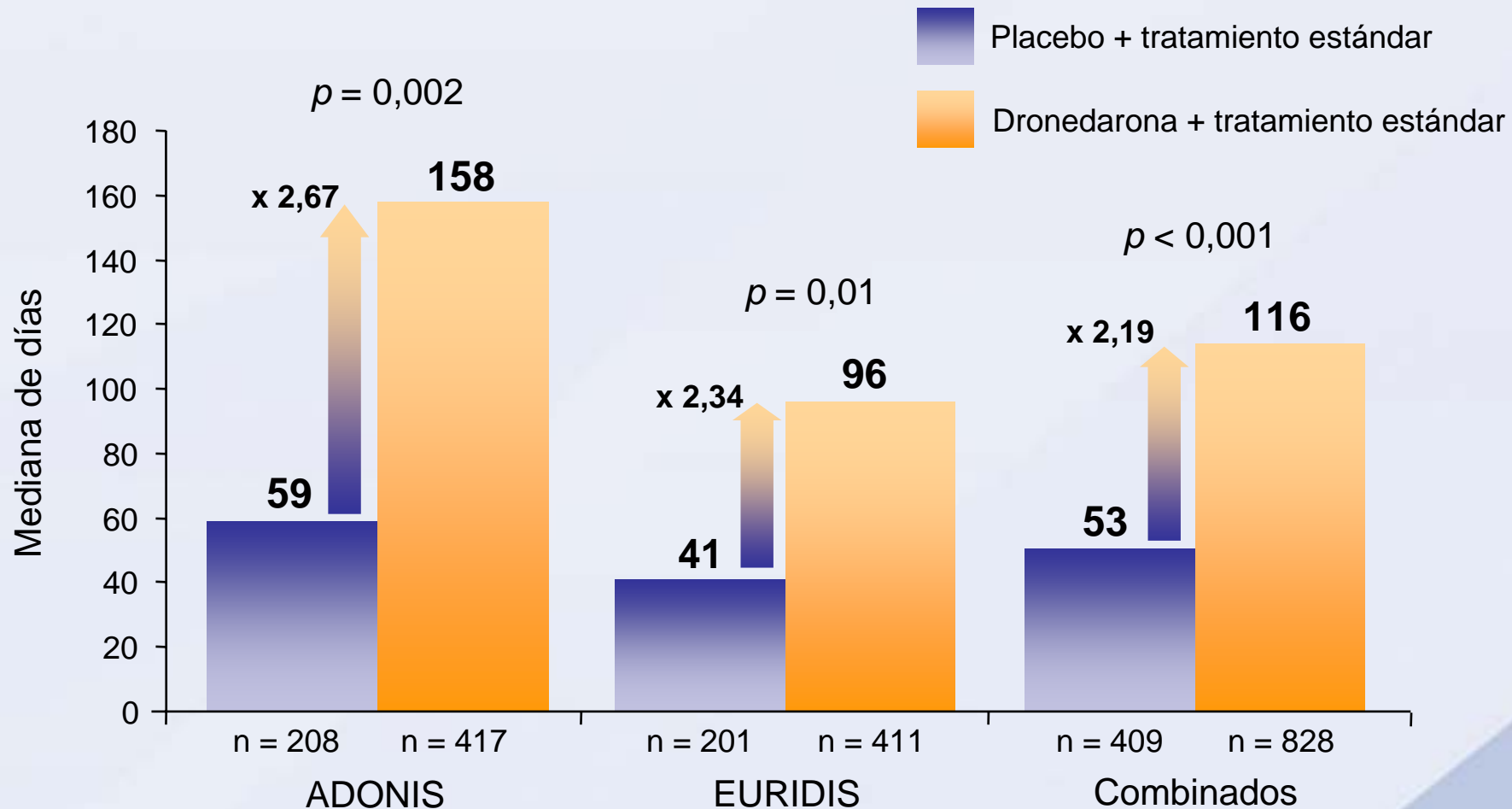
n exp.

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

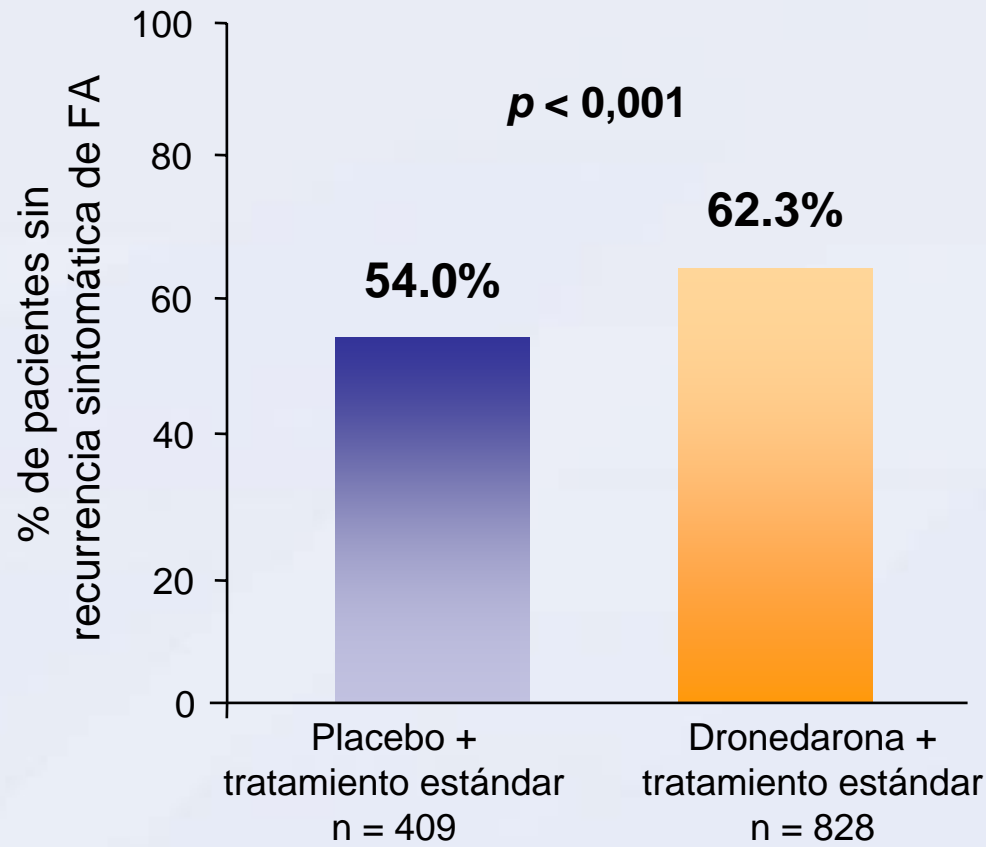
# EURIDIS/ADONIS: Dronedaron se asoció a una reducción significativa de la 1ª recurrencia de FA añadido al tratamiento estándar en pacientes con FA paroxística o persistente



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

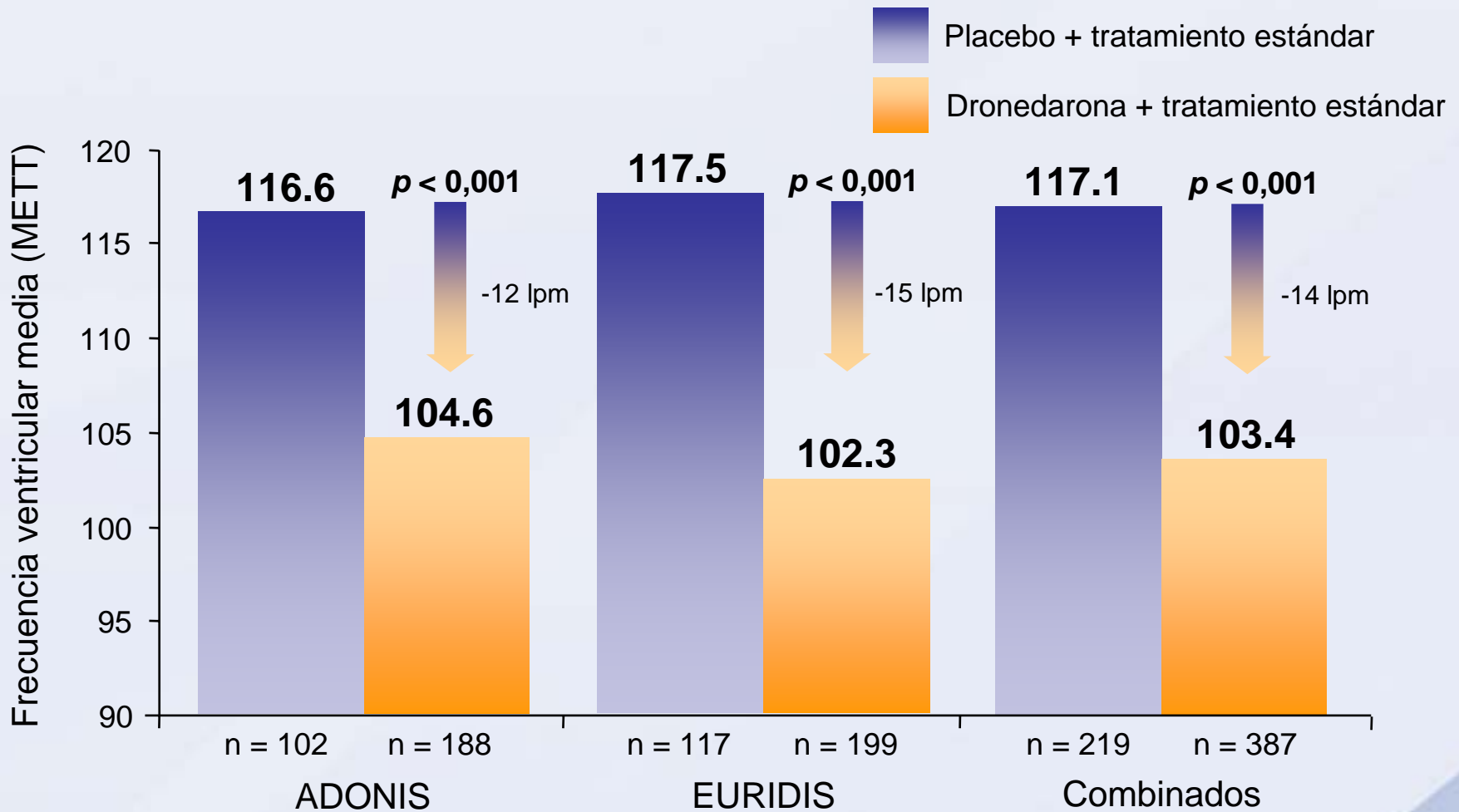


# EURIDIS/ADONIS: El 62% de los pacientes tratados con dronedarona no presentó recurrencias sintomáticas de FA en el seguimiento a 1 año



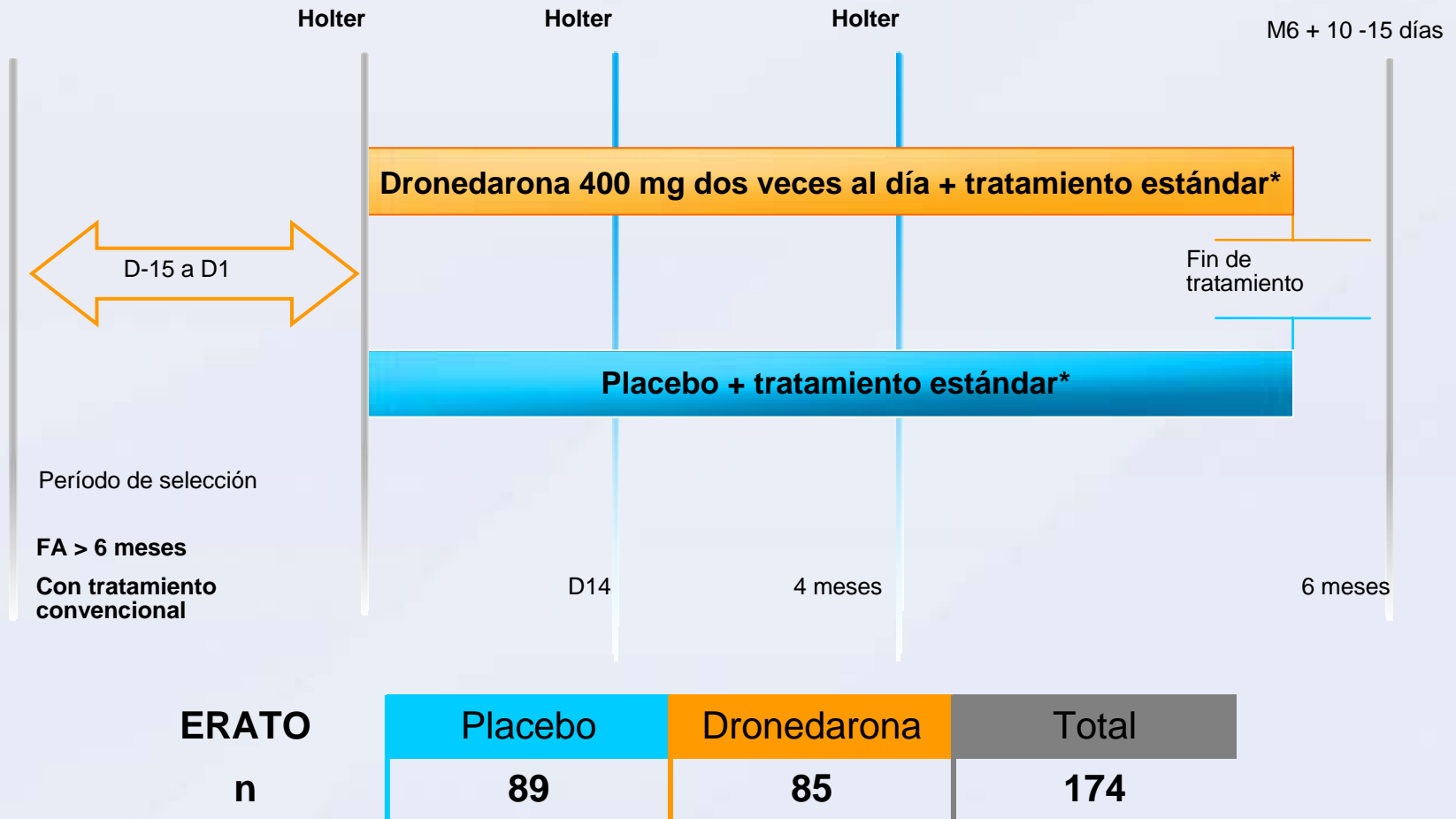


# EURIDIS/ADONIS: Dronedarona demostró una disminución significativa de la frecuencia ventricular durante la primera recurrencia de FA/FIA



# ERATO: Diseño del estudio

## Aleatorización dronedarona : placebo = 1 : 1

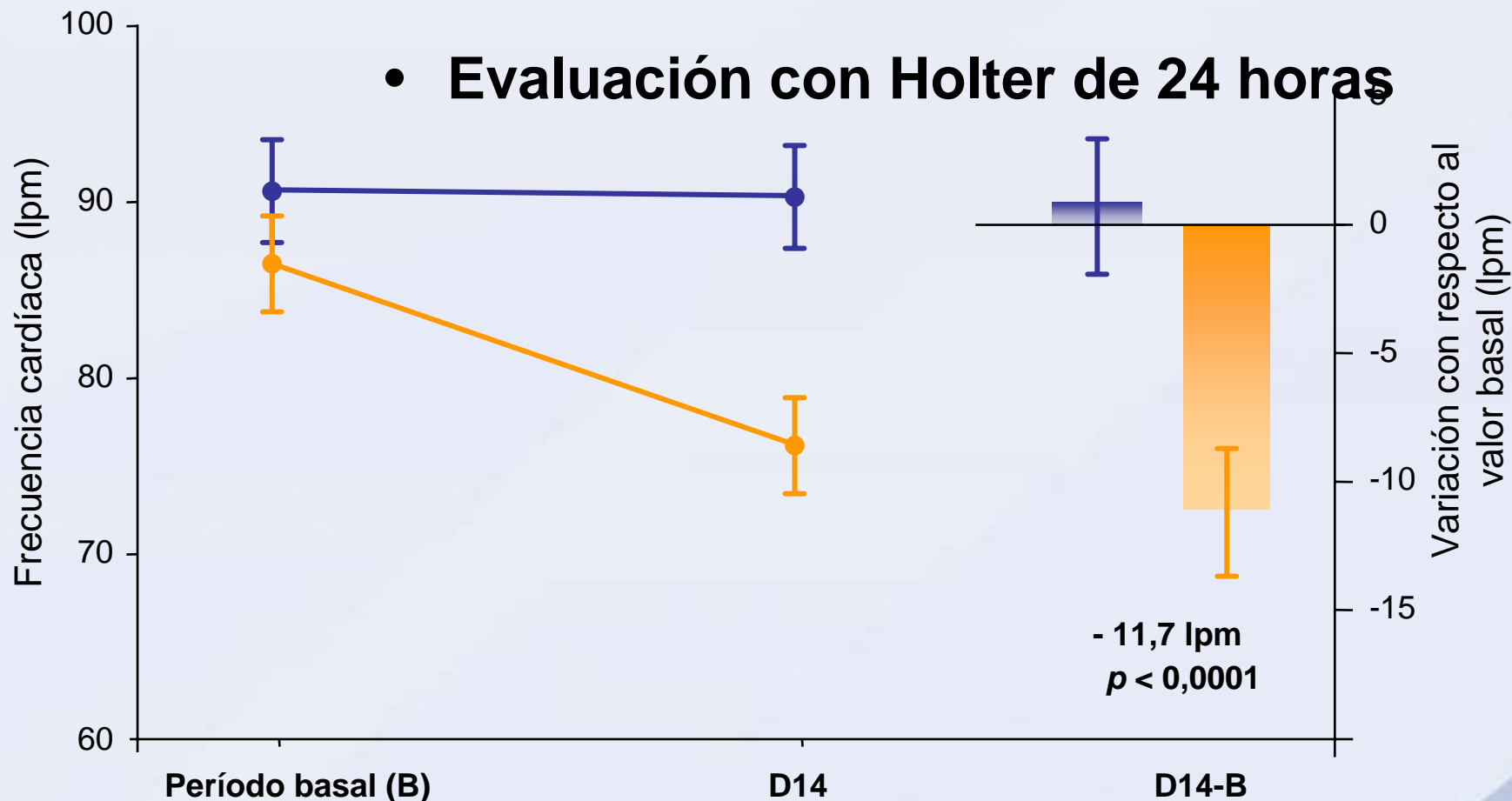


\*El tratamiento estándar podía incluir fármacos para el control de la frecuencia (betabloqueantes y/o antagonistas del Ca y/o digoxina) y/o tratamiento antitrombótico (antagonistas de la vitamina K y/o aspirina y otros tratamientos antiagregantes) y/o otros fármacos cardiovasculares, como inhibidores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

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

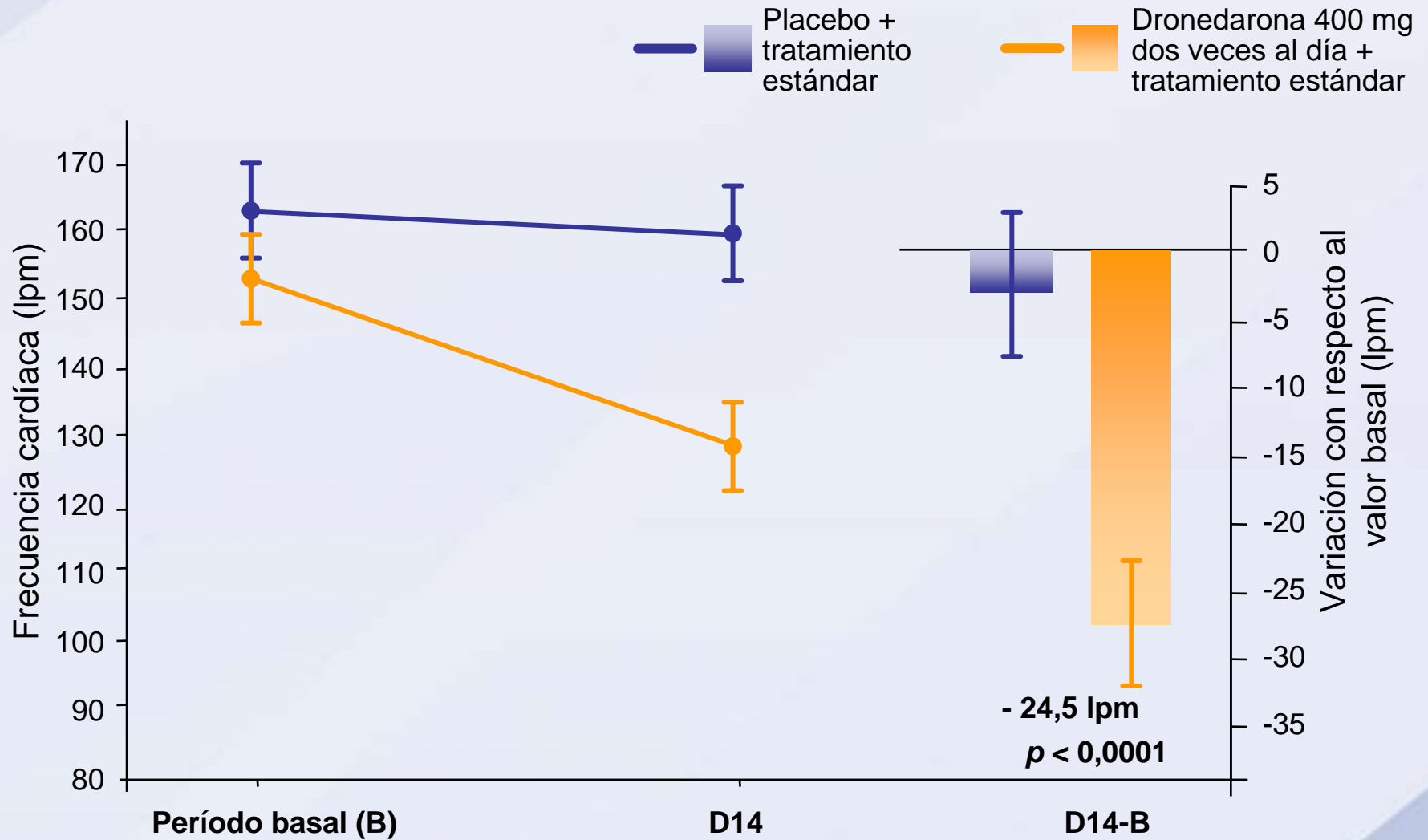
—■ Placebo + tratamiento estándar      —■ Dronedarona 400 mg dos veces al día + tratamiento estándar

## • Evaluación con Holter de 24 horas

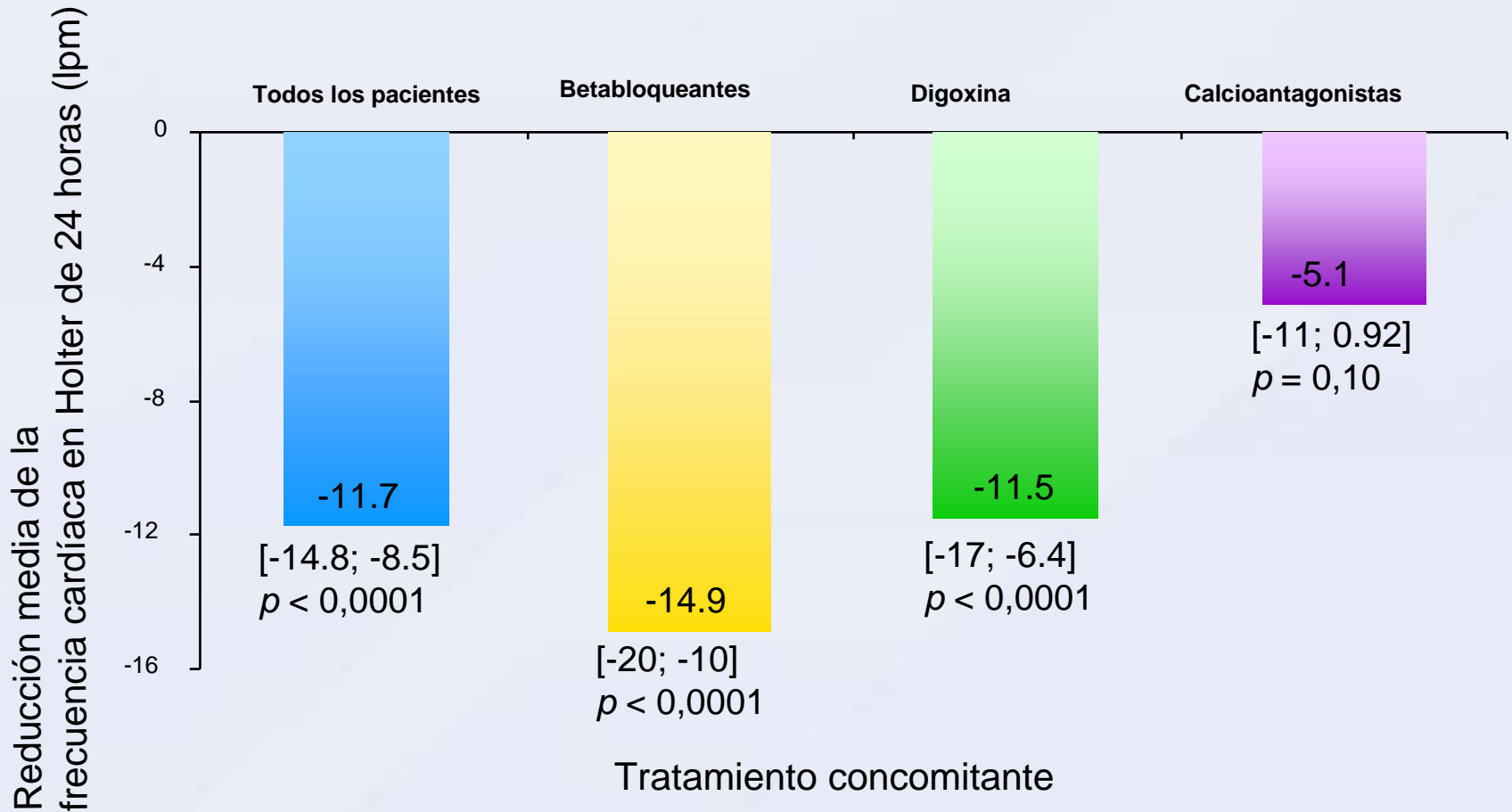


**Eficacy and Safety of DRonedArone for The CONTROL of Ventricular Rate during Permanent Atrial Fibrillation study**

# 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

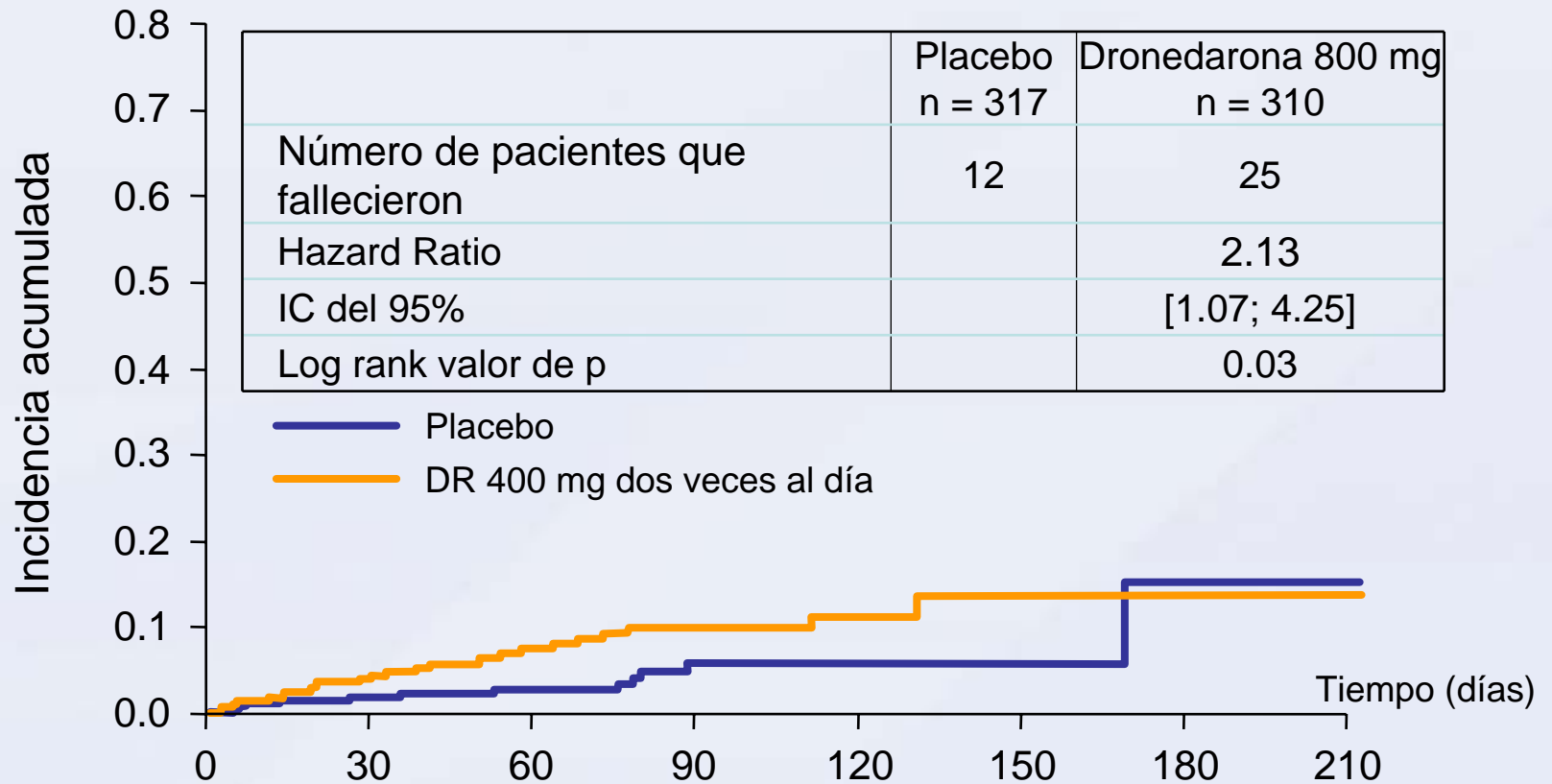


**Objetivo: evaluar los efectos potencialmente beneficiosos de dronedarona en la mortalidad por cualquier causa o en la hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en IC con disfunción sistólica**

## Criterios de inclusión

- **Pacientes hospitalizados consecutivos.**
- **Edad  $\geq 18$  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.

# Análisis intermedio: Incidencia acumulada de muerte por cualquier causa

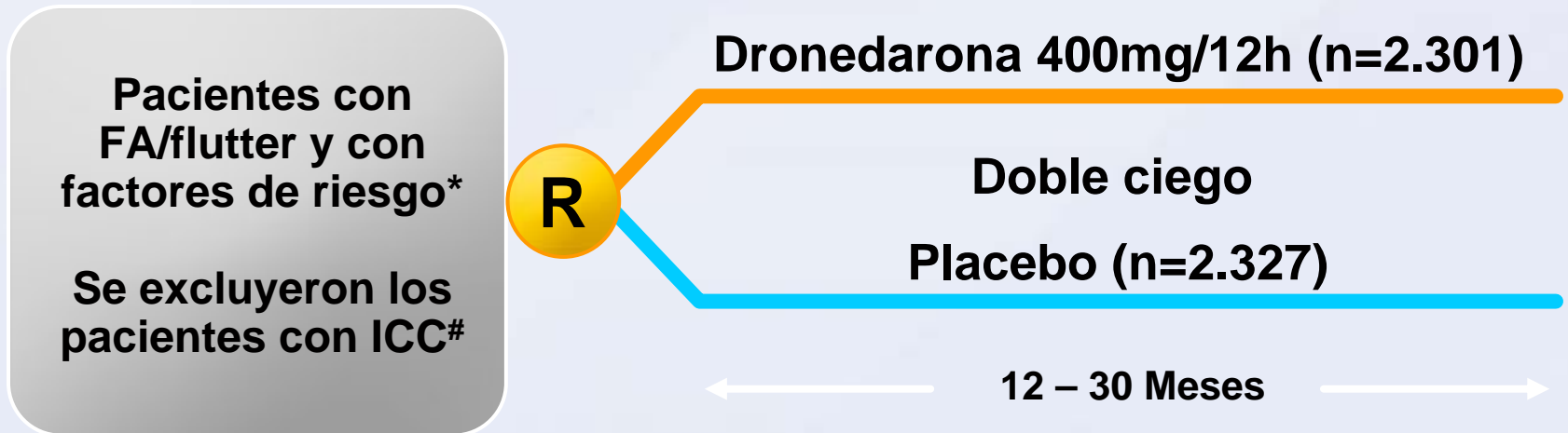


Pacientes en riesgo:

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

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

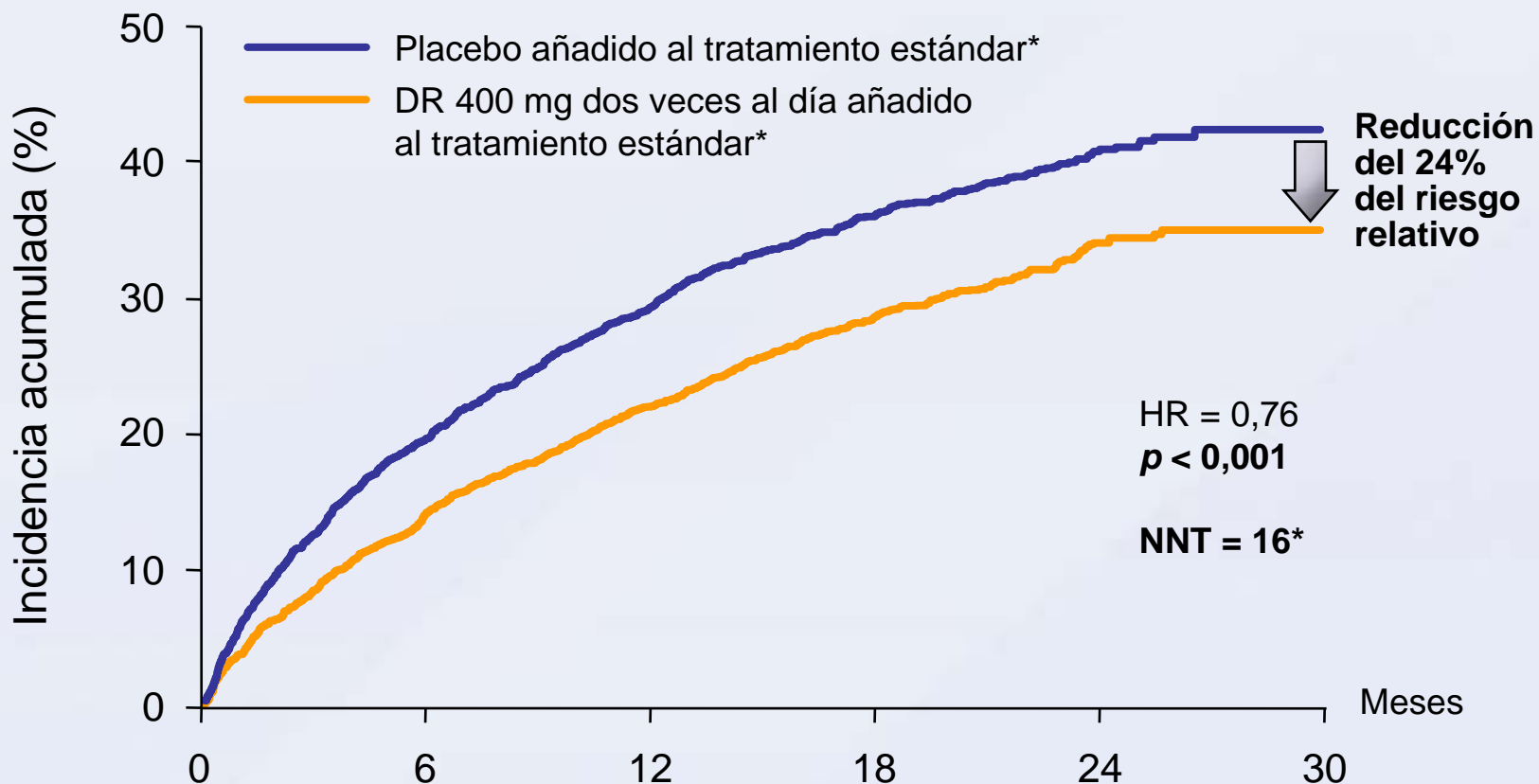
#ICC de clase II-III descompensada recientemente o clase IV según la NYHA



# ATHENA: Características basales de los pacientes

	Placebo n = 2.327	Dronedarona n = 2.301	Total pacientes n = 4.628
<b>Edad (media ± DE en años)</b>	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%)
<b>Mujeres</b>	1.038 (44.6%)	1.131 (49.2%)	2.169 (46.9%)
<b>FA/FIA en el período basal</b>	586 (25.2%)	569 (24.7%)	1.155 (25.0%)
<b>Cardiopatía estructural</b>	1.402 (60.9%)	1.330 (58.3%)	2.732 (59.6%)
<b>Hipertensión</b>	1.996 (85.8%)	1.999 (86.9%)	3.995 (86.3%)
<b>Cardiopatía coronaria</b>	737 (31.7%)	668 (29.0%)	1405 (30.4%)
<b>Valvulopatía</b>	380 (16.3%)	379 (16.5%)	759 (16.4%)
<b>Miocardiopatía no isquémica</b>	131 (5.6%)	123 (5.3%)	254 (5.5%)
<b>Antecedentes de ICC de clase II-III según la NYHA</b>	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%)
<b>Fibrilación auricular aislada</b>	139 (6.0%)	140 (6.1%)	279 (6.0%)
<b>Marcapasos</b>	243 (10.4%)	214 (9.3%)	457 (9.9%)

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



Pacientes en riesgo:

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

Seguimiento medio de 21 ± 5 meses.

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

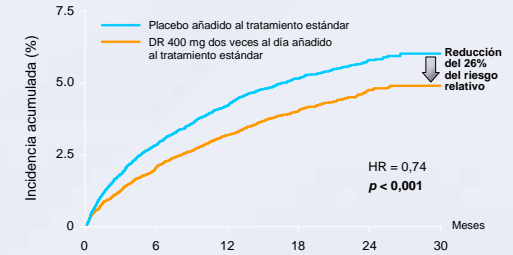
Hohnloser SH *et al.* *N Engl J Med* 2009;360:668-78.

# ATHENA: Dronedarona disminuyó el riesgo de muerte por arritmias un 45 % y de muerte cardiovascular en un 29%

Mortalidad	Placebo n = 2327	Dronedarona n = 2301	HR	IC 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 cardiaca 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: Dronedaron a disminuyó de forma significativa el riesgo de hospitalización por causa CV en un 26%

ATHENA: Variable Secundaria  
Dronedaron a disminuyó el riesgo de hospitalización por causa cardiovascular un 26%

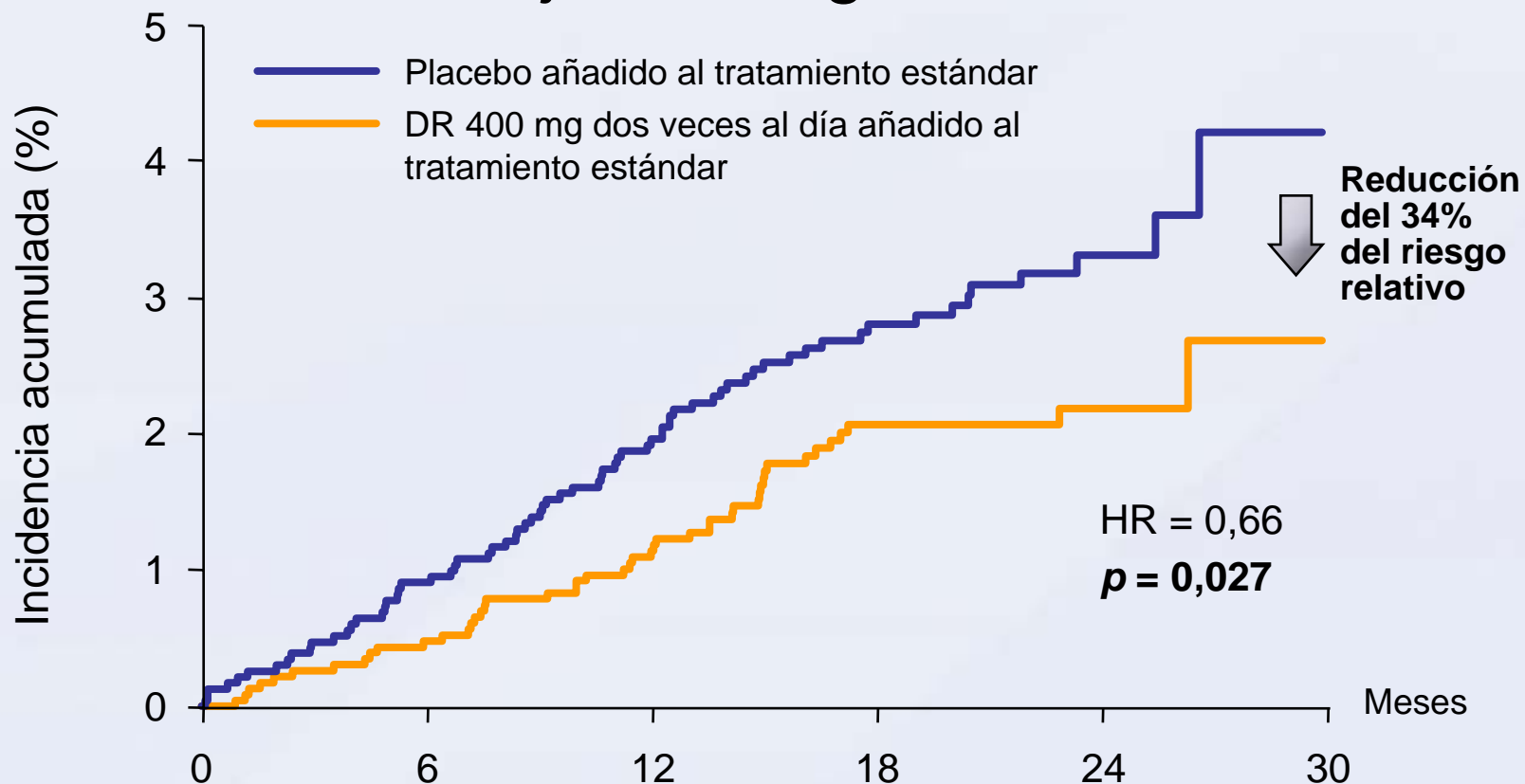


Pacientes en riesgo:	0	6	12	18	24	30
Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
DR 400 mg dos veces al día	2301	1963	1776	1177	403	2

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

Motivo de la primera hospitalización por causas CV	Placebo n = 2327	Dronedaron a 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

# Dronedarona redujo el riesgo de Ictus un 34%



Pacientes en riesgo:

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

Seguimiento medio de 21 ± 5 meses.

Connolly. Circulation 2009;120:1174-1180.

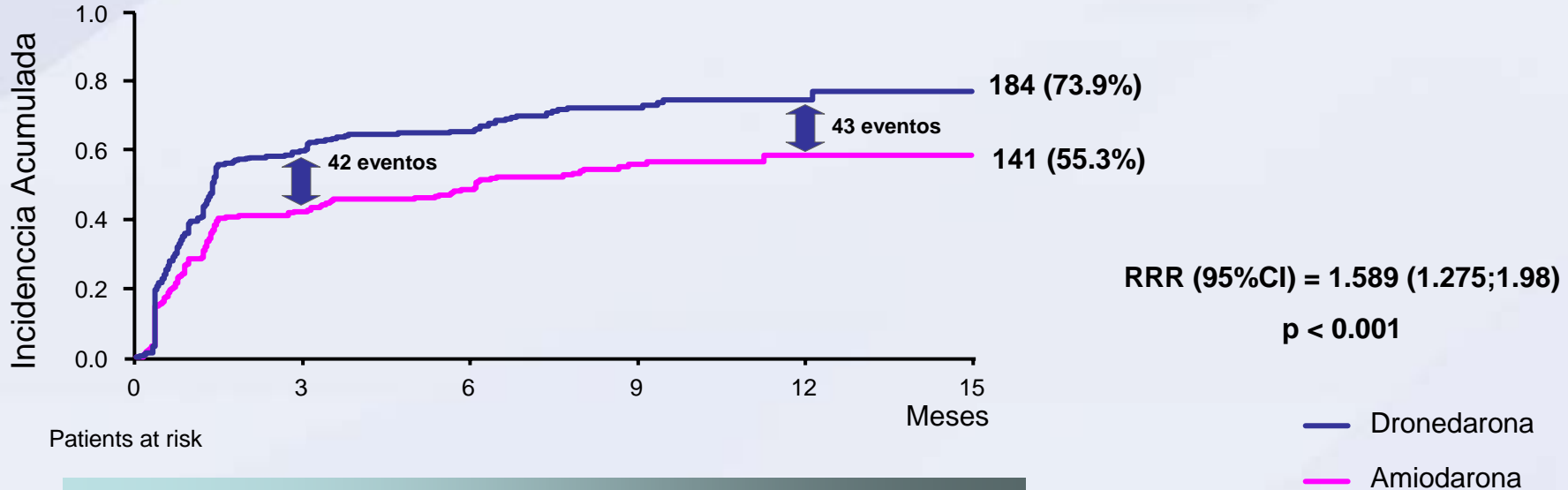
# ATHENA: acontecimientos adversos

Acontecimientos Adversos (AA)	Placebo n = 2313	Dronedarona n = 2291	p
<b>Pacientes con AA de cualquier tipo</b>	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
<b>Pacientes con AA graves de cualquier tipo</b>	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
<b>Pacientes que abandonaron permanentemente el fármaco del estudio por AA de cualquier tipo</b>	187 (8.1%)	290 (12.7%)	<0.001

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

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



Patients at risk

249	99	84	40	12	0
255	146	126	61	13	0

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



# VARIABLES DE SEGURIDAD

	Dronedaron 400 mg BID (n=249)	Amiodarona 600 mg x 28 D + 200 mg OD (n=255)
<b>Eventos tiroideos</b> (p<0.001)	83 (33.3%)	107 (42.0%)
<b>Hipotiroidismo</b>	2 (0.8%)	15 (5.9%)
<b>Hipertiroidismo</b>	2 (0.8%)	7 (2.7%)
<b>Alteraciones tiroideas</b> <i>(necesidad de intervención médica)</i>	0	3 (1.2%)
<b>Eventos neurológicos</b>	0	5 (2.0%)
<b>Temblor</b>	3 (1.2%)	12 (4.7%)
<b>Alteraciones sueño</b>	2 (0.8%)	4 (1.6%)
<b>Eventos cutáneos</b>	2 (0.8%)	4 (1.6%)
<b>Fotosensibilidad (piel)</b>	2 (0.8%)	4 (1.6%)
Eventos oculares	1 (0.4%)	3 (1.2%)
<b>Fotofobia</b>	0	2 (0.8%)
<b>Visión borrosa</b>	1 (0.4%)	1 (0.4%)
<b>Eventos gastrointestinales</b>	32 (12.9%)	13 (5.1%)
<b>Diarreas</b>	20 (8.0%)	5 (2.0%)
<b>Náuseas</b>	10 (4.0%)	6 (2.4%)
<b>Vómitos</b>	2 (0.8%)	2 (0.8%)
<b>Discontinuación prematura por AA</b>	13 (5.2%)	28 (11.0%)
Alteración enzimas hepáticas (AST/ALT)	30 (12.0%)	27 (10.6%)

# Dronedarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: approval and efficacy

This article was published in the following Dove Press journal:  
Vascular Health and Risk Management  
26 June 2010

## Comparación farmacológica Amiodarona y Dronedarona

	Amiodarone	Dronedarone
Iodine moiety	Yes	No
Half-life	53 days	14–30 hours
Blocks $I_{Kr}$ ; $I_{Ks}$ ; $\beta_1$ ; $I_{Ca-L}$ ; $I_{Na}$ ; $I_{K1}$ ; $I_{K-ACh}$	Yes	Yes
Dosing	Daily after loading	Twice daily (400 mg only)
Food effect	Yes	Yes
CYP450 3A4 metabolism	No	Yes
Inhibits tubular secretion of creatinine	Yes	Yes

### Implicaciones clínicas:

- Reducción de la toxicidad tiroidea, pulmonar o cutánea
- Mejor perfil de seguridad
- No necesidad de dosis de carga.
- Requerimiento de dos dosis diarias
- Perfil de interacciones específico y más limitado que amiodarona:
  - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir.

# Interacciones de Dronedarona

**Table 1** Cardiovascular drug interactions with dronedarone

<b>Drug</b>	<b>Enzyme pathway</b>	<b>Effect</b>	<b>Dose adjustment</b>
Digoxin	P-glycoprotein (substrate)	2.5-fold increase in digoxin level	Halve the digoxin dose
Verapamil, diltiazem	CYP3A (inhibitors)	1.4- to 1.7-fold increase in dronedarone level	Lower dose of calcium channel blocker
Beta-blockers	CYP2D6 (substrate)	1.6-fold increase in metoprolol level	Lower beta-blocker dose
Simvastatin	CYP3A (substrate)	Up to 4.0-fold increase in simvastatin level	Maximum simvastatin dose 20 mg

Mínima interacción, clínicamente no significativa con AVK.

**Dronedarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: approval and efficacy**

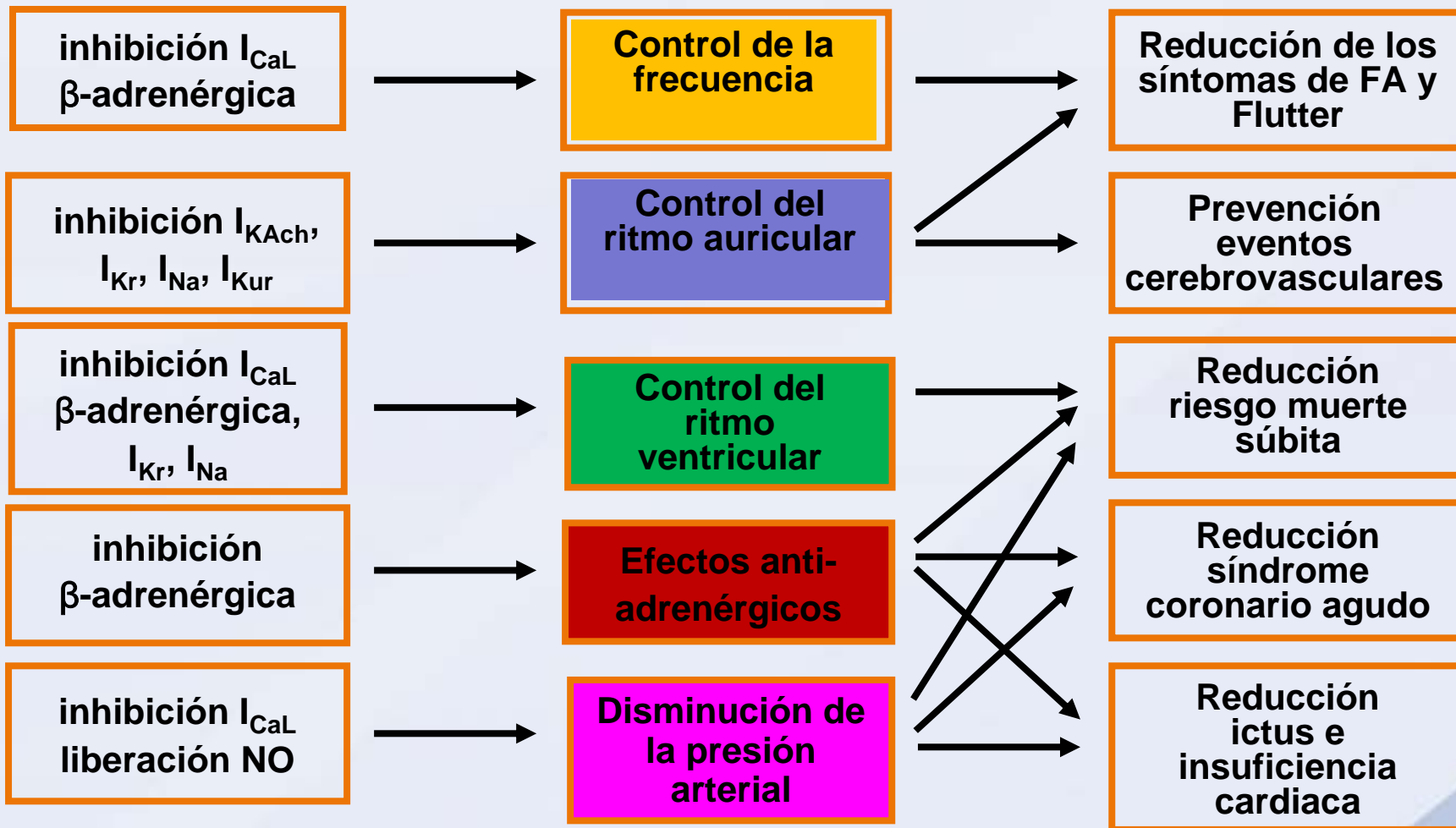
This article was published in the following Dove Press journal:  
Vascular Health and Risk Management  
26 June 2010

**Table 2** Side effects of dronedarone\*

<b>Adverse effects</b>	<b>Percentage reported</b>
Diarrhea	9%
Nausea	5%
Rash	5%
Bradycardia	3%
<b>Laboratory/ECG effects</b>	
QT prolongation	28%
Serum creatinine increase	51%

**Notes:** \*These data are based on a 400 mg twice daily dose of dronedarone in ATHENA, EURIDES, ADONIS, ERATO, and DAFNE studies.<sup>13–15,18</sup>

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



# Dronedarona indicación Europea (EMA)

- **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 (EMA)

- ▶ **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.**

# 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 son los fármacos de 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 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

# Conclusiones generales

- Dronedarona es el único antiarrítmico que ha demostrado reducir forma significativa la mortalidad y la hospitalización por causas CV (estudio ATHENA, el mayor realizado en FA con un antiarrítmico)
- Presenta propiedades controladoras del ritmo y la frecuencia. Ha demostrado que prolonga significativamente el tiempo transcurrido hasta la recurrencia de FA y disminuye la frecuencia ventricular.
- Se puede emplear en pacientes con cardiopatía estructural.
- Presenta un riesgo bajo de proarritmias, toxicidad cardíaca y extracardíaca, con una tolerabilidad favorable.
- Es de fácil uso debido a su régimen de administración fijo, inicio ambulatorio y necesidades mínimas de control.

