



Dronedrona [en fibrilación auricular no permanente]

Recomendación Sistema GRADE

El paciente con fibrilación auricular no permanente ⁽¹⁾ tributario del uso de antiarrítmicos es aquel que persiste claramente sintomático a pesar de la terapia para el control de la frecuencia cardíaca. El fracaso de un fármaco antiarrítmico no implica el fracaso de otro incluso de la misma clase, por lo que es posible el cambio de uno por otro.

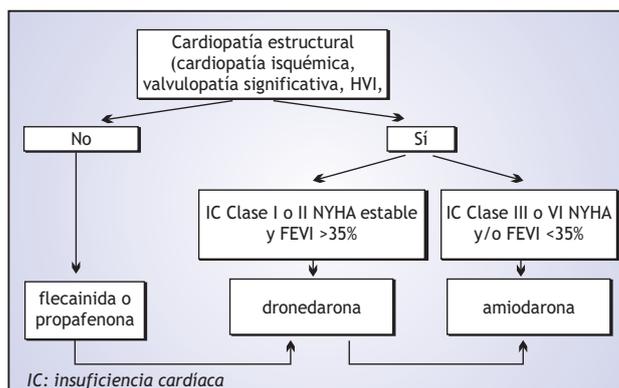
Hemos extraído de las GPC europea y canadiense el esquema que aconsejan para la utilización de los antiarrítmicos, sobre el que esta evaluación no se pronuncia porque no ha sido motivo de nuestra revisión.

Como consecuencia de nuestra revisión, dentro de ese esquema:

A) Para el perfil de paciente sin cardiopatía estructural, hacemos una **recomendación débil a favor** de utilizar DRO como segundo escalón después de flecainida y propafenona, así como de utilizar amiodarona como tercer escalón después de DRO.

B) Para el perfil de paciente con cardiopatía estructural e insuficiencia cardíaca de las Clases I y II de la NYHA ⁽²⁾ y FEVI >35% ⁽³⁾, hacemos una **recomendación débil a favor** de utilizar DRO como primer escalón y de amiodarona como segundo escalón después de DRO. El paso de un escalón al siguiente vendrá determinado por inefectividad, contraindicación o efectos adversos intolerables de los fármacos del escalón anterior.

No hemos encontrado evidencias que apoyen la utilización de DRO en otros perfiles de paciente.



Justificación:

Esta recomendación se basa en:

A) Excepto la variable "Hospitalización por causa de FA", los beneficios demostrados con DRO frente a placebo son de dudosa o baja relevancia clínica, y no hay comparaciones directas frente a flecainida ni propafenona.

B) Dado que DRO ha mostrado ligeramente mejor perfil de efectos adversos, aunque menos eficacia antiarrítmica que amiodarona, parece razonable elegir DRO antes que amiodarona. No obstante, se desconoce el perfil de seguridad de DRO con respecto a los efectos adversos raros y/o a largo plazo, y aunque los dos casos de hepatotoxicidad grave comunicados no permiten atribuir ni descartar

una relación de causa-efecto, la EMA y la FDA han exigido al titular de comercialización un plan de gestión riesgos que incluye medidas de minimización de los mismos y la comunicación de los casos de alteración de la función hepática asociados al fármaco.

C) Se desconoce si DRO es más coste-efectiva que flecainida, propafenona o amiodarona.

⁽¹⁾ DRO no está indicada para fibrilación auricular permanente porque en el único ensayo clínico en el que se ha llevado a cabo (ERATO) no hubo una mejora de la tolerancia al ejercicio a pesar de una reducción de la frecuencia ventricular medida a los 14 días y a los cuatro meses.

⁽²⁾ DRO está contraindicada en insuficiencia cardíaca de la clase funcional III ó IV de la NYHA porque en el único ensayo clínico en el que se ha estudiado (ANDRÓMEDA) hubo de detenerse a los dos meses a causa de un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad por causa cardiovascular en el grupo de DRO comparado con el de placebo.

⁽³⁾ La eficacia de DRO en pacientes con función ventricular disminuida pero con FEVI de 35%-45% se debe a un análisis de subgrupos del ATHENA (con sólo un 7,9% de pacientes) para la variable principal "Hospitalización por evento CV o Mort". Al tratarse de un análisis de subgrupos, siendo además con una muestra escasa, la calidad de esta evidencia es baja.

Fecha de evaluación: Abril y Mayo de 2011

Nuevo principio activo DCI: Dronedrona

Marca registrada (Laboratorio): Multak® (Safoni-Aventis)

Fecha autorización (procedimiento): 26-Nov.-2009 (Procedimiento Centralizado)

Fecha de comercialización: agosto 2010

Condiciones de dispensación: Receta médica

Grupo terapéutico: antiarrítmicos de la Clase III

Código ATC: C01BD07

Coste tratamiento/día (CTD) para la Dosis Diaria Definida (DDD), según Nomenclátor Digitalis(*)		
	CTD (€)	DDD (mg)
Amiodarona	0,19	200
Propafenona	0,24	300
Flecainida	0,90	200
Dronedrona	3,50	800

(*) <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>

I. INTRODUCCIÓN.

PREVALENCIA DE LA FA. En 2001 Go y col, en el seno del grupo del estudio ATRIA, publicaron la prevalencia de fibrilación auricular permanente en adultos mayores de 20 años, para lo cual tomaron la completa y bien establecida base de datos del sistema de aseguramiento de salud Kaiser Permanent de California del Norte, con 1,89 millones de usuarios mayores de 20 años, en la que tras rígidos criterios de exclusión identificaron 17.974 pacientes con FA permanente, lo que se tradujo en una prevalencia para esa población de 0,95% (0,94-0,96). Analizado por tramos de edad, la prevalencia asciende desde el 0,1% entre

pacientes de 20 a 55 años hasta el 9% en mayores de 80 años (1), tal y como muestra la tabla 1.

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DRO: dronedrona; EA: efectos adversos; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPC: guía de práctica clínica; Hospitaliz: hospitalización; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; INR: ratio normalizado internacional; LSN: límite superior de la normalidad; Mort: mortalidad (por todas las causas); NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; NYHA: New York Heart Association; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo.

NOTA: Todos los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique lo contrario.

Recomendación Sistema GRADE

	A favor	En contra
Fuerte	Fuerte a Favor	Fuerte en Contra
Débil	Débil a Favor	Débil en Contra

Tabla 1: Prevalencia de fibrilación auricular permanente entre los 1,89 millones de adultos mayores de 20 años del Kaiser Permanent de California Norte, en 2001 (1)

Tramo de edad, años	% en mujeres	% en varones
20-55	0,1%	0,2%
55-59	0,4%	0,9%
60-64	1,0%	1,7%
65-69	1,7%	3,0%
70-74	3,4%	5,0%
75-79	5,0%	7,3%
80-84	7,2%	10,3%
> 85	9,1%	11,1%

En España un estudio estratificado por Comunidades Autónomas de menor calidad que el anterior obtuvo valores sensiblemente mayores: 4,3% para el tramo 60-64 años; 5,8% para 65-69 años; 7,3% para 70-74 años; 12,8% para 75-79 años; 14,8% para 80-84 años; y 16,5% para >85 años (2).

Medir la prevalencia e incidencia de FA paroxística y persistente conlleva dificultades por la definición de caso y la captación de pacientes asintomáticos. En 1999 Goudevenos y col calcularon la prevalencia e incidencia de FA paroxística y crónica en un excelente estudio de 4 años, en una región del Noroeste de Grecia, con una población de 116.594 ciudadanos. Por tramos de edad, la prevalencia de paroxística/crónica, encontrada fue: de 20 a 29 años: 0,04% / 0,0%; de 30 a 39 años: 0,10% / 0,02%; de 40 a 49 años: 0,16% / 0,10%; de 50 a 59 años: 0,33% / 0,49%; de 60 a 69 años: 0,70% / 1,51%; de 70 a 79 años: 0,75% / 3,42%; más de 80 años: 0,77% / 6,38% (3).

PRONÓSTICO Y PROGRESIÓN DE LA FA. En 2008 Nieuwlaat y col publicaron el *Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*, un estudio prospectivo europeo en 5333 pacientes con FA, el cual mostró que la evolución de cada tipo de FA en 1 año fue: a) de primera detección, el 46% no tuvo recurrencia de FA en 1 año; b) con paroxística, el 80% permaneció como tal sin evolucionar a peor; c) con persistente, el 30% evolucionó a permanente; y d) con permanente, el 96% continuó en permanente. De todos los pacientes, el 6% se consideró curado (4).

En 2007 Jahangir y col publicaron un estudio prospectivo sobre 76 pacientes con FA aislada (34 paroxísticas, 37 persistentes y 5 permanentes), con una edad media en el diagnóstico de $44,2 \pm 11,7$ años, a los que siguieron una mediana de 25 años. La conclusión de este estudio fue que la supervivencia de este grupo no era significativamente diferente a la población general de Minnesota emparejada por edad y sexo (supervivencia del 92% y 68% a los 15 y 30 años respectivamente, similares al 86% y 57%) (5). Este hallazgo de supervivencia en FA aislada coincide con el obtenido en 2011 por Conen y col en el Women's Health Study, en el que participaron 34.722 mujeres con 45 años de media en el inicio, con un seguimiento de 15,4 años entre 1993 y 2010 (6).

CONTROL DEL RITMO FRENTE A CONTROL DE LA FRECUENCIA EN FA PAROXÍSTICA O RECURRENTE:

En 2002 Wise y col publicaron el ECA AFFIRM de 3,5 años de seguimiento en 4060 pacientes de 69 años (DE 9), con fibrilación auricular paroxística o recurrente, y mostraron que la estrategia de control del ritmo no ofreció ventajas en la variable principal [Mortalidad por todas las causas] sobre la estrategia de control de la frecuencia. Se encontraron ventajas con la estrategia de control de la frecuencia tales como menor hospitalización y menor riesgo de efectos adversos (7).

En 2008 Roy y col publicaron un ECA de 37 meses de duración, con 1376 pacientes con fibrilación auricular no permanente y fracción de eyección ventricular <35% (el 32% de los cuales tenían insuficiencia cardíaca de las clases III o IV), que fueron asignados a control del ritmo frente a control de la frecuencia. El control del

ritmo se trató en el 82% con amiodarona y el 2% con sotalol. Al finalizar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal [Mortalidad por causa CV], 28% vs 31%, ni en la secundaria combinada [ACV o muerte por causa CV o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca], 43% vs 46% (8).

CONTROL LAXO DE LA FRECUENCIA FRENTE A CONTROL ESTRICTO EN FA PERMANENTE.

En 2010 Van Gelder y col publicaron el ECA RACE II que asignó aleatoriamente a 614 pacientes con fibrilación auricular permanente a someterse a una estrategia laxa para el control de la frecuencia (en reposo de frecuencia cardíaca <110 latidos por minuto) o una estrategia estricta (frecuencia cardíaca en reposo <80 latidos por minuto y la frecuencia cardíaca durante ejercicio moderado <110 latidos por minuto). El resultado primario fue una combinación de [muerte por causa cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y embolia sistémica, hemorragia y eventos arrítmicos que amenazan la vida]. Los resultados mostraron que la incidencia acumulada estimada del resultado primario de 3 años fue de 12,9% en el grupo control laxo y un 14,9% en el grupo de control estricto, con RR 0,87 (0,58-1,28), cumpliendo además con el margen predefinido de no inferioridad. Hubo más pacientes que cumplieron con el objetivo de control de la frecuencia en el grupo de control laxo (97,7%) que en el grupo de control estricto (67%), $p < 0,001$, con menor número de visitas totales para conseguir el objetivo de frecuencia (75 frente a 684), $p < 0,001$. Los porcentajes de síntomas y eventos adversos fueron similares en ambos grupos (9).

II. INDICACIONES AUTORIZADAS Y POSOLOGÍA.

DRO está autorizada para prevenir recurrencias de FA o reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen, FA no permanente (10, 11).

Como consecuencia del ensayo clínico DAFNE (12) con 199 pacientes durante 6 meses de duración, la dosis recomendada en adultos es de 400 mg vía oral dos veces al día (desayuno y cena) (11).

III. MODO Y/O MECANISMO DE ACCIÓN.

DRO es un fármaco perteneciente a los benzofuranos antiarrítmicos, que incluye a amiodarona. DRO tiene características electrofisiológicas correspondientes a las clases I, II, III y IV de antiarrítmicos (de la clasificación de Vaughan Williams) (10).

IV. SOBRE QUÉ VARIABLES (Y SU IMPORTANCIA) SE PLANTEA LA COMPARACIÓN.

Paciente con FA no permanente o flutter auricular	Importancia (*)
VARIABLE DE RESULTADO EN SALUD	
1° En los que se evalúa conjuntamente la disminución y el aumento del riesgo basal	
Mortalidad por todas las causas	9
2° En los que se evalúa la disminución del riesgo basal	
Mortalidad por causa CV	9
ACV	8
Hospitalización por causa CV	8
Recurrencia de FA	7
Frecuencia ventricular	7
3° En los que se evalúa el aumento del riesgo basal	
Eventos adversos graves (cardíacos y extracardíacos)	8
Abandono del tratamiento por los efectos adversos	8
Abandono del tratamiento por cualquier causa	7
Síntomas asociados a la FA [1] palpitación; 2) disnea; 3) mareo, presíncope o síncope; 4) dolor de pecho; 5) debilidad o fatiga] que sí afectan a la funcionalidad del paciente	7
Síntomas asociados a la FA [1] palpitación; 2) disnea; 3) mareo, presíncope o síncope; 4) dolor de pecho; 5) debilidad o fatiga] que no afectan a la funcionalidad del paciente	5

(*) Puntuación 7-9: crítico para tomar la decisión; 4-6: importante pero no crítico para tomar la decisión; 1-3: no importante para tomar la decisión.

V. MEDICAMENTOS COMPARADORES.

Una revisión Cochrane sobre antiarrítmicos para el mantenimiento del ritmo tras cardioversión en FA, publicada por Lafuente y col en 2007, incluyendo 45 estudios y 12.559 pacientes, encontró asociación tras 1 año de seguimiento entre los medicamentos de la clase IA (disopiramida, quinidina) y un incremento de la mortalidad, comparados con los controles, OR 2,39 (1,03 5,59), NND 109 (34 a 4985) (13). Eliminados por esta razón esos dos fármacos, consideramos que los antiarrítmicos de comparación son flecainida, propafenona, sotalol y amiodarona (14).

VI. EFICACIA Y SEGURIDAD.

A) HERRAMIENTAS PARA LOS CÁLCULOS.

Hemos utilizado la herramienta Review Manager (RevMan5.0) de la Colaboración Cochrane (15), eligiendo el Riesgo Relativo como estimador y un IC del 95% para el cálculo del dato de cada variable procedente de distintos ensayos clínicos susceptibles de ser metaanalizados. Para los ensayos individuales, cuando disponemos del HR y la densidad de eventos del grupo de control, obtenemos el NNT (IC 95%) aplicando Supervivencia en el grupo de intervención es igual a Supervivencia en el grupo de control elevado al HR, es decir $Si = Sc^{HR}$ (16), y lo expresamos como cálculo por time to event. Para el resto, obtenemos el NNT (IC 95%) calculado por riesgos acumulados.

B) ESTUDIOS EN LOS QUE NOS HEMOS BASADO.

1º Frente a flecainida, propafenona, sotalol. Actualmente no disponemos de ningún estudio de comparación directa.

Únicamente disponemos de un estudio, publicado por Freemantle y col en 2011 de comparación mixta de tratamientos de DRO, amiodarona, sotalol, flecainida y propafenona, con las variables: mortalidad, ACV, recurrencia de FA, abandonos de tratamiento, abandonos de tratamiento por EA, EA graves y eventos proarrítmicos. Con los 40 ECA que cumplieron los criterios de inclusión, mediante metaanálisis de efectos aleatorios y con OR (IC 95%) como estimador, hicieron siguientes comparaciones directas de: a) los 5 fármacos frente a placebo; b) DRO frente a amiodarona; c) amiodarona frente a sotalol, flecainida y propafenona; d) sotalol frente a flecainida y propafenona; y e) flecainida frente a propafenona. Los autores también mostraron conjuntamente en un mismo forest plot los OR (IC 95%) de los metaanálisis de cada variable. Sin embargo, de estos OR mostrados en un mismo diagrama puede obtenerse una visión descriptiva generadora de hipótesis, pero no una conclusión definitiva, dada la heterogeneidad clínica entre los estudios, como fueron los criterios de inclusión de pacientes, los criterios de evaluación de eventos de las variables principales y secundarias, los tiempos de seguimiento y los tamaños de muestra (17). Tales limitaciones las señala Piccini en un editorial, concluyendo que el breve seguimiento en la mayoría de los ECA resalta la necesidad de ensayos de comparación directa cara a cara a largo plazo y con una amplia población, así como utilizar como estimador el HR en lugar del OR (18).

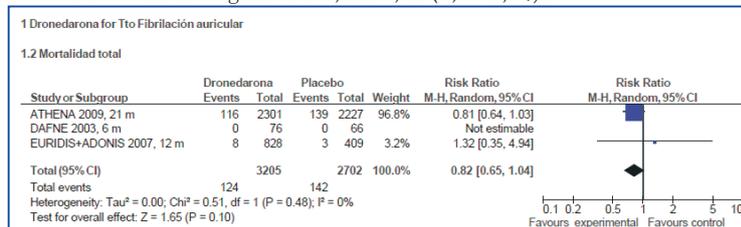
2º Frente a placebo. Disponemos de los ensayos clínicos DAFNE, EURIDIS Y ADONIS, ANDROMEDA, ERATO, ATHENA, un análisis post hoc del ECA ATHENA para el ACV y un análisis post hoc de los ECA EURIDIS, ADONIS y ATHENA, en FA aislada (12, 19-24). Los datos del ECA ATHENA se muestran en la tabla 2.

3º Frente a amiodarona. Disponemos del ECA DIONYSOS (tabla 3) de comparación directa entre DRO y amiodarona, que es citado en un estudio de comparación indirecta de Piccini y una revisión narrativa de Christiansen (25-27).

C) RESULTADOS EN SALUD.

1º Mortalidad por todas las causas. No hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa entre DRO y placebo, así como entre DRO y amiodarona.

1. DRO frente a placebo, obtenido desde un metaanálisis de 4 ECA: Con una heterogeneidad $I^2=0\%$, no encontramos diferencia estadísticamente significativa, RR 0,82 (0,65 1,04).



2. DRO frente a amiodarona, obtenido desde el DIONYSOS (12 meses): No encontramos diferencia estadísticamente significativa, RR 0,41 (0,08 2,09) (25).

2º Mortalidad por causa CV.

DRO frente a placebo, obtenido desde el ATHENA: Hallamos una diferencia estadísticamente significativa a favor de DRO, con un HR: 0,71 (0,51 0,98) y **NNT 90 (53 a 1407)** en 21 meses, que refleja una relevancia clínica de baja a muy baja (22).

3º ACV.

DRO frente a placebo, obtenido desde un metaanálisis de 3 ECA: Con una heterogeneidad $I^2=0\%$, obtenemos una diferencia estadísticamente significativa a favor de DRO, con un RR 0,66 (0,46 0,95). Si para este RR aplicamos el riesgo basal del grupo placebo en el ATHENA: 1,8% por año, obtenemos un **NNT 163 (103 a 1111)** por año, que es de baja a muy baja relevancia clínica. Si calculamos sobre el riesgo basal del grupo placebo en EURIDIS+ADONIS: 0,73%, obtenemos un **NNT 401 (252 a 2727)** en un año, que es de muy baja relevancia clínica.



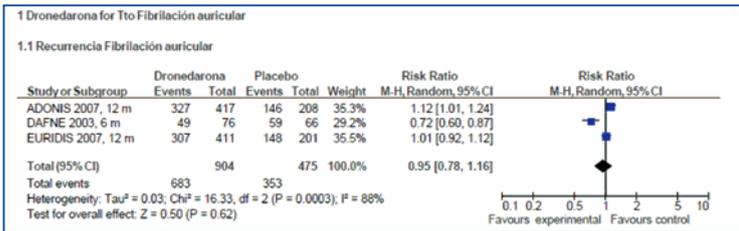
Existen numerosas menciones en la literatura sobre el beneficio de DRO frente a placebo en los ACV, si bien expresadas únicamente en forma de HR. Sin embargo al tratar los datos proporcionados desde un estudio post hoc del ATHENA para la variable **[ACV totales]**, con obtiene un 1,2% de eventos por año con DRO frente a 1,8% y HR 0,66 (0,46 0,96), obtenemos un **NNT 164 (103 a 1401)** por año (calculado por time to event), que refleja baja a muy baja relevancia clínica. A esto se suma la baja calidad de evidencia de este dato por los elementos de confusión añadidos, pues en el ATHENA sólo el 60% de los pacientes con una puntuación ≥ 2 en el CHADS2 recibieron anticoagulantes y el tiempo en rango terapéutico (INR 2-3) fue sólo del 50% (22-24).

4º Hospitalización por causa CV.

DRO frente a placebo, obtenido del ATHENA: Encontramos una diferencia estadísticamente significativa a favor de DRO en la disminución de **[Hospitalizaciones por FA]**, con HR: 0,63 (0,55 0,72) y **NNT 13 (11 a 18)** en 21 meses, pues el resto de hospitalizaciones por causa CV no son diferentes entre DRO y placebo. La limitación es que no se informan las razones de hospitalización y no podemos evaluar si los pacientes del grupo de DRO no ingresan en el hospital por presentar frecuencias cardíacas inferiores a las del grupo placebo (22).

5º Recurrencia de FA.

DRO frente a placebo, obtenido desde un metaanálisis de 3 ECA: Con una heterogeneidad $I^2=88\%$ (que es considerable, y que no permitiría una conclusión ni siquiera obteniendo un dato favorable), no encontramos diferencia estadísticamente significativa, RR,0,95 (0,78 1,16).



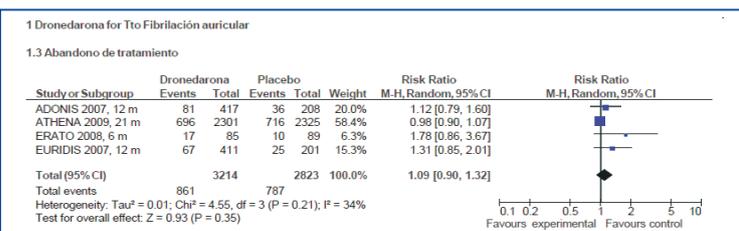
6º Frecuencia ventricular.

El ECA ERATO incluyó 174 pacientes con FA permanente, para los cuales la cardioversión no era considerada como opción, que podían estar aquejados de insuficiencia cardíaca de la Clase I o II de la NYHA y estar tratándose concomitantemente con digoxina o sus medicaciones para controlar la frecuencia (salvo sotalol), además de anticoagulantes o antiplaquetarios. El estudio mostró que a los 4 meses la media de frecuencia ventricular en reposo se redujo en 10,1 pulsaciones/min en el grupo de DRO frente a una reducción de 1,3 pulsaciones/min en el placebo, estableciéndose una diferencia de 8,8 pulsaciones/min ($p<0,001$). En régimen de ejercicio máximo hubo una media de reducción de la frecuencia de 27,4 pulsaciones/min en el grupo de DRO, frente a 2,9 pulsaciones/min en el grupo placebo, estableciéndose un efecto de 24,5 pulsaciones/minutos ($p<0,001$). Sin embargo esta reducción en la frecuencia no se asoció con una reducción en la tolerancia al ejercicio, pues en el día 14 hubo un aumento de la duración del ejercicio de 0,14 minutos en el grupo de DRO y 0,26 minutos en el grupo placebo (21). Tampoco se asoció DRO con una mejora en los parámetros de intercambio gaseoso, umbral anaeróbico, ni en las puntuaciones de los síntomas, limitando la relevancia clínica de estos hallazgos (10).

Los ECA EURIDIS y ADONIS incluyeron pacientes con FA en los 3 meses previos, que al inicio del estudio estaban en ritmo sinusal espontáneo o conseguido terapéuticamente. En ambos ECA los pacientes mostraron que hubo una **disminución de la [Frecuencia ventricular en el momento de producirse la primera recurrencia de FA]**: en el ECA EURIDIS las frecuencias fueron 102,3 (DE 24) pulsaciones por minuto en el grupo de DRO y 117,5 (DE 29,1) pulsaciones/min en el grupo placebo ($P<0.001$) y en el ADONIS fueron 104,6 (DE 27,1) y 116,6 (DE 31,9) respectivamente (19).

7º Abandono del tratamiento por cualquier causa

DRO frente a placebo, obtenido desde un metaanálisis de 4 ECA: Con una heterogeneidad $I^2=34\%$ (que ya es moderada), no encontramos diferencia estadísticamente significativa, RR 1,09 (0,96 1,32).



8º Abandono del tratamiento por los efectos adversos.

DRO frente a placebo, obtenido desde un metaanálisis de 2 ECA (DAFNE y ATHENA): Con una heterogeneidad $I^2=0\%$, obtenemos una diferencia estadísticamente significativa en contra de DRO, con un RR 1,58 (1,32 1,88). Si para este RR aplicamos el riesgo basal del grupo placebo en el ATHENA: 8,0%, obtenemos un **NND 21 (14 a 39)**, que es clínicamente relevante.

9º Eventos adversos graves (cardíacos y extracardíacos).

Los hemos incluido en el apartado MÁS DATOS DE SEGURIDAD SOBRE RESULTADOS EN SALUD Y VARIABLES INTERMEDIAS (DE LABORATORIO).

10º y 11º Síntomas asociados a la FA (afecten o no a la funcionalidad del paciente).

No hemos encontrado datos.

D) MÁS DATOS DE SEGURIDAD SOBRE RESULTADOS EN SALUD Y VARIABLES INTERMEDIAS (DE LABORATORIO).

1º FA con insuficiencia cardíaca Clase III ó IV.

En 2008 Kober y col publicaron los resultados del ANDROMEDA, un ECA doble ciego y multicéntrico, en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca sintomática clases II o III de la NYHA y grave disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI 35%), a los que se asignó a recibir DRO 400 mg/12 h o placebo. El ECA estaba planificado para un tratamiento de 1 año y seguimiento de 2 años, pero el aumento de muertes por causa CV asociadas como factor independiente a DRO motivó la suspensión anticipada a los 2 meses desde el inicio. Las **[Muertes por causa CV]** fueron el 7,7% en el grupo de DRO y el 2,8% en el de placebo, con un RR 2,73 (1,29 5,77) y **NND 20 (88 a 12)**, calculados por riesgos acumulados. Los eventos de **[Insuficiencia cardíaca progresiva]** fueron 3,2% en el grupo de DRO frente a 0,6% en el grupo de placebo, RR 5,11 (1,13 23,15) y **NND 39 (21 a 225)** (20).

2º Eventos proarrítmicos.

Con respecto al potencial proarrítmico, los datos actuales muestran que el RR de arritmia ventricular y paro cardiaco es de 1,61 (0,78 3,3). Los estudios preclínicos inducen a esperar una tasa de torsades de pointes sólo un poco superior a la de amiodarona, la cual es <1%. La acción farmacológica de DRO puede inducir una prolongación moderada del intervalo QTc Bazett (alrededor de 10 msec), relacionado con la repolarización prolongada (10). Efectivamente en el estudio ATHENA hubo un 1,7% de pacientes con DRO con prolongación del intervalo QT frente al 0,6% en el grupo placebo (22). Estos cambios están relacionados con el efecto terapéutico de DRO y no reflejan la toxicidad. Ahora bien, ya sea por DRO sola o asociada con otros fármacos que prolongan el intervalo QT, si el intervalo QTc Bazett supera los 500 milisegundos debe abandonarse su administración.

3º Función tiroidea.

En los estudios EURIDIS+ADONIS y ATHENA no se encuentran diferencias en contra de DRO frente a placebo en tests de función tiroidea (19,22). Sumando los eventos de hipotiroidismo e hipertiroidismo, en el ECA DIONYSOS, se encuentra una diferencia estadísticamente a favor de DRO (0,8% frente a amiodarona (5,9%), con un RR 0,14 (0,04 0,59) y **NNT 20 (12 a 70)** (25).

4º Eventos neurológicos.

En los estudios EURIDIS+ADONIS y ATHENA no se encuentran diferencias en contra de DRO frente a placebo en los eventos neurológicos (insomnio, pérdida de memoria, neuropatía periférica o temblor) (19,22).

Sumando los eventos de neurológicos de temblor y trastorno del sueño, en el ECA DIONYSOS, se encuentra una diferencia estadísticamente a favor de DRO (0,8%) frente a amiodarona (5,9%), con un RR 0,18 (0,05 0,61) y **NNT 18 (11 a 61)** (25).

5º Creatinina sérica.

En los 12 meses de media de seguimiento del ECA EURIDIS+ADONIS se observó un **[Incremento de creatinina sérica]** del 2,4% con DRO frente al 0,2% con placebo, **NND 46 (28 a 115)** en 12 meses (19).

En los 2 meses de media de seguimiento del ECA ANDRÓMEDA se encontró un **Incremento de creatinina sérica**, que fue significativamente mayor en el grupo de DRO, 8 (2,6%), que en el grupo placebo, 0 (0%), con un **NND 39 (23 a 456)** (20).

En los 6 meses de media de seguimiento del ECA ERATO se observó un leve incremento de la creatinina sérica asociada a DRO frente a placebo (pero los autores no aportan los datos). Según sus autores este efecto adverso se normaliza cuando se abandona la DRO y está relacionado con los cambios en la secreción tubular de creatinina (21).

Para arrojar más luz en 2007 **Tschuppert y col** en un ECA cruzado de 7 días de duración, con sujetos sanos asignados aleatoriamente a DRO o placebo. Este ensayo mostró un descenso del 18% del clearance de creatinina con DRO frente a placebo, sin evidencia de un efecto sobre la tasa de filtración glomerular, flujo plasmático renal o el intercambio de electrolitos, lo cual parece sugerir una inhibición parcial específica de los transportadores de cationes orgánicos tubulares. Se espera, por tanto un aumento en la creatinina sérica con DRO, pero no parece significar que haya una disminución de la función renal (28).

6º Eventos gastrointestinales.

En el estudios EURIDIS+ADONIS no se encuentran diferencias significativas de eventos gastrointestinales entre DRO y placebo. Sin embargo, en el ATHENA sí se encuentran diferencias en contra de DRO frente a placebo, RR 1,18 (1,08 1,32) y **NND 24 (15 a 57)** en 21 meses (19, 22)

Sumando los eventos de gastrointestinales de diarrea, náuseas y vómitos, en el ECA DIONYSOS, se encuentra una diferencia estadísticamente en contra de DRO frente a amiodarona, con un RR 2,52 (1,36 4,69) y **NND 13 (8 a 39)** en 7 meses (25).

7º Función hepática.

En los estudios EURIDIS+ADONIS y ATHENA no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre DRO y placebo en tests de función hepática, definida ésta como GOT o GPT > 3 LSN, fosfatasa alcalina > 1,5 LSN; gamma GT > 3 LSN o bilirrubina total > 2mg/dl (19,22).

En el estudio DIONYSOS tampoco se encontró diferencia entre DRO y amiodarona, refiriéndose a una elevación de GOT o GPT > 2 LSN (25).

Ahora bien, desde que DRO fue autorizada en 2009, se han notificado casos de anomalías en pruebas de función hepática y lesiones hepatocelulares en pacientes tratados con DRO, incluyendo dos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron trasplante, que se produjeron en los meses 4 a 5 y 6 después del inicio del tratamiento dos pacientes que tenían pruebas hepáticas normales en el inicio del tratamiento. Aunque ambos pacientes recibían medicación concomitante, la relación causal con DRO no puede excluirse. Esto ha motivado las siguientes medidas de minimización de riesgos:

Para los médicos prescriptores: Antes de comenzar el tratamiento con DRO, los médicos deben realizar análisis de función hepática. Los análisis deben repetirse mensualmente durante 6 meses, en los meses 9 y 12, y periódicamente a partir de entonces. Los médicos deben contactar con los pacientes que están actualmente recibiendo dronedarona dentro del último mes para hacerse el análisis de la función hepática. A partir de ahí, ellos deben llevar a cabo los posteriores análisis anteriormente descritos o cuando se comience un tratamiento.

Los médicos deben suspender el tratamiento con DRO en pacientes con elevados niveles de GPT > 3 veces el LSN. En estos casos se debe investigar y vigilar estrechamente al paciente hasta que vuelva a su nivel normal.

Para los pacientes: Se aconseja a los pacientes que informen inmediatamente a su médico de cualquier síntoma que pueda indicar daño hepático, tal como el inicio de un nuevo dolor abdominal, pérdida de apetito, vómitos, náusea, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia y orina oscura o prurito (29-33)

C) CONTRAINDICACIONES.

Contraindicaciones: a) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; b) Bloqueo aurículo ventricular de segundo o tercer grado o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos); c) Bradicardia < 50 latidos por minuto (lpm); d) 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); e) Administración conjunta con inhibidores potentes del citocromo P 450 (CYP) 3A4 como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir; f) Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y ciertos macrólidos orales, antiarrítmicos de clases I y III; g) Intervalo QTc de Bazett \geq 500 milisegundos; h) Insuficiencia hepática grave; i) Insuficiencia renal grave (CrCl) < 30 ml/min (11).

VII. DISCUSIÓN.

DRO se añade al arsenal terapéutico de antiarrítmicos Clases I (concretamente propafenona y flecainida) y III (concretamente sotalol y amiodarona) para el control del ritmo en FA no permanente, con el objetivo de aliviar los síntomas que no pueden controlarse con la estrategia de control de la frecuencia.

Frente a placebo el único beneficio clínicamente relevante es la disminución de **[Hospitalizaciones por FA]**, con un **NNT 13 (11 a 18)**, con la limitación de que no se informaron las razones. Sin embargo, a pesar de que se publicita como beneficio, la variable **[Muertes por causa CV]**, su **NNT 90 (53 a 1307)** en 21 meses es de baja a muy baja relevancia clínica. Y otro tanto sucede con la variable **[ACV totales]**, pues su NNT se encuentra entre **163 (103 a (1111) y 401 (252 a 2727)**, que son asimismo de baja a muy baja relevancia clínica. Estas variables no han sido evaluadas en el resto de fármacos competidores (10), dado que hasta el inicio del estudio ATHENA, la variable principal que se medía era la tasa de recurrencia de FA (que hoy va pasando a segundo plano o incluso no ser objeto de medición), por lo que no puede establecerse comparación con los resultados en salud que nosotros hemos considerado, a tenor del nuevo paradigma de tratamiento.

En el mencionado estudio ATHENA la FEVI resultó ser: a) 3,9% de pacientes con FEVI < 35%; b) 7,9% de pacientes con FEVI del 35-45%; 7,9%; y c) 88,1% con FEVI > 45%. En un análisis de subgrupos para la variable principal **[Hospitalización por evento CV o Mort]**, no se encontró diferencia significativa en el 3,9% de pacientes con FEVI < 35%, y sí se encontró una diferencia significativa a favor de DRO en el 7,9% de pacientes con FEVI 35% a 45%, así como en el 88,1% de pacientes con FEVI > 45%. Este análisis de subgrupos con tan escasa muestra, y por tanto de baja calidad de evidencia, es la única muestra de beneficio en pacientes con función ventricular alterada y FEVI del 35% a 45% (22).

Frente a amiodarona ha mostrado ser menos eficaz en el control del ritmo **[NND 5 (3 a 8)]** para la **recurrencia de FA** y además produce más **eventos gastrointestinales [NND 13 (8 a 39)]**, pero menos **eventos tiroideos [NNT 20 (12 a 70)]** y menos **eventos neurológicos [NNT 18 (11 a 61)]** (25).

VIII. LUGAR EN TERAPÉUTICA.

Según la GPC para el manejo del ritmo y la frecuencia en FA de la Sociedad Cardiovascular Canadiense, basada en la metodología GRADE, los objetivos del manejo de la arritmia de la FA y flutter

auricular son: a) identificar y tratar la enfermedad estructural del corazón subyacente u otras condiciones predisponentes; b) aliviar los síntomas; c) mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida y minimizar la morbilidad asociada con FA y la flutter auricular (prevenir la cardiomiopatía asociada a la taquicardia, reducir o prevenir las hospitalizaciones de emergencia por motivos de la FA o flutter y prevenir el ACV o tromboembolismos sistémicos).

El manejo de la arritmia comienza generalmente con fármacos para disminuir la frecuencia ventricular. La adición de fármacos antiarrítmicos de clase I o de la clase III para la restauración o el mantenimiento del ritmo sinusal es en gran medida determinado por los síntomas y preferencias del paciente. Para controlar la frecuencia, el tratamiento de la FA persistente o permanente y del flutter auricular debe aspirar, según el panel de esta GPC, a una frecuencia cardíaca en reposo de <100 latidos por minuto (aunque el estudio RACE II mostró en 3 años un mejor perfil de beneficios menos riesgos para <110 frente a <80 latidos por minuto).

Los betabloqueantes o los inhibidores de los canales de calcio no dihidropiridínicos son el tratamiento inicial para el control de la frecuencia en la mayoría de los pacientes; siendo los betabloqueantes la primera opción en los pacientes con cardiopatía isquémica o con disfunción ventricular izquierda, siempre que se encuentren en situación clínica estable. Digoxina no se recomienda como monoterapia para el control de la frecuencia en pacientes activos.

El fármaco antiarrítmico de primera elección para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes sin cardiopatía

estructural puede ser cualquiera entre flecainida, propafenona, sotalol o DRO. En pacientes con cardiopatía estructural y función ventricular disminuida, pero con FEVI >35%, y sin síntomas de insuficiencia cardíaca grave (perfil en el que deben evitarse flecainida y propafenona), se recomienda sotalol, amiodarona o DRO. Sin embargo, sotalol se usa selectivamente por los especialistas en pacientes protegidos por un desfibrilador implantable. Amiodarona es el único fármaco habitualmente recomendado en los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo <35% y/o en pacientes con insuficiencia cardíaca de las Clases III o IV, además de utilizarse como rescate cuando los demás antiarrítmicos se muestran ineficaces, están contraindicados o presentan efectos adversos intolerables.

El tratamiento intermitente con fármacos antiarrítmicos (la píldora en el bolsillo) puede ser considerado en pacientes sintomáticos con episodios poco frecuentes, de más amplia duración de la FA o flutter auricular como una alternativa al tratamiento antiarrítmico diario. La ablación de la FA se puede considerar para los pacientes que permanecen sintomáticos después de adecuados intentos con medicamentos antiarrítmicos, y que, a pesar de ellos, continúa siendo deseada una estrategia de control del ritmo (34).

La GPC para el manejo de la FA de la Sociedad Europea de Cardiología, contiene similares recomendaciones sobre la estrategia de control de la frecuencia y del ritmo, así como del abordaje terapéutico (35).

BIBLIOGRAFÍA

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, González-Esteban J, Aznar J; Investigators of the PREV-ICTUS Study. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):616-24.
- Goudevenos JA, Vakis JN, Giogiakas V, Lathridou P, Katsouras C, Michalis LK, Sideris DA. An epidemiological study of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in northwest Greece. *Europace* 1999;1(4):226-33.
- Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Cobbe SM, Widdershoven JW, Baur LH, Lévy S, Crijns HJ. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29(9):1181-9.
- Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115(24):3050-6.
- Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, Albert CM. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011;305(20):2080-7.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2667-77.
- Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
- Informe de evaluación 2009: Assessment report for Multaq (®), International Nonproprietary Name: dronedarone. Procedure No. EMEA/H/C/001043; 2009. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001043/WC500044534.pdf [Consultado 08/04/11]
- Ficha técnica Multaq (®), dronedarona, Sanofi Aventis. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf [Consultado 08/04/11]
- Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedrone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24(16):1481-7.
- Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005049.
- Kumar K, Zimetbaum PJ. Antiarrhythmic drugs to maintain sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: Clinical trials. Disponible en: http://www.updatate.com/contents/antiarrhythmic-drugs-to-maintain-sinus-rhythm-in-patients-with-atrial-fibrillation-clinical-trials?source=see_link [Consultado 01/04/11]
- RevMan versión 5.0. Centro Cochrane Iberoamericano. URL: <http://cochrane.es/?q=es/node/269>
- Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999;319:1492-5.
- Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13(3):329-45.
- Piccini JP, Kong DF. Mixed treatment comparisons for atrial fibrillation: evidence network or bewildering entanglement? *Europace* 2011;13(3):295-6.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357(10):987-99.
- Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlije J, Carlsen J; Dronedrone Study Group. Increased mortality after dronedrone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2678-87.
- Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L; ERATO Study Investigators. Dronedrone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The Efficacy and safety of dronedrone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156(3):527.e1-9.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedrone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7):668-78.
- Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedrone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/flutter. *Circulation* 2009;120(13):1174-80.
- Duray GZ, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, Hohnloser SH. Effects of Dronedrone on Clinical Outcomes in Patients with Lone Atrial Fibrillation: Pooled Post Hoc Analysis from the ATHENA/EURIDIS/ADONIS Studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011 Feb 2. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.02006.x. [Epub ahead of print].
- Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedrone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(6):597-605.
- Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedrone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(12):1089-95.
- Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Køber L. Efficacy and safety of dronedrone: a review of randomized trials. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(1):189-99.
- Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedrone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:785-91.
- Multaq (dronedrone) – Drug Safety Communication: Risk of Severe Liver Injury. FDA. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm240110.htm> [Consultado 10/04/11]
- FDA Drug Safety Communication: Severe liver injury associated with the use of dronedrone (marketed as Multaq). Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm> [Consultado 10/04/11]
- Nota de seguridad de la AEMPS dronedrone, riesgo de alteraciones hepáticas. Disponible en URL: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_MUH.htm [Consultado 10/04/11]
- Questions and answers on the possible risk of liver injury with Multaq (dronedrone). 21 January 2011. EMA/48911/2011. EMEA/H/C/001043. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/001043/WC500101075.pdf [Consultado 10/04/11]
- Carta de Sanofi-Aventis a médicos por hepatotoxicidad asociada a dronedrone. Disponible en URL: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2011/Carta_Multaq_Dronedrone_26-01-11.pdf [Consultado 10/04/11]
- Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattel S, Dorian P; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol* 2011 Jan-Feb;27(1):47-59.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.

A) ATHENA (DRO frente a placebo).

Tabla 2: Estudio ATHENA (22)				
Perfil de Paciente con flutter o FA paroxística o persistente + al menos 1 de los siguientes factores de riesgo: >=70 años, HTA, DM, previo ACV ó TIA o embolismo sistémico, diámetro auricular izqda >50mm, FEVI =< 40%. Los pacientes tenían que estar en ritmo sinusal antes de la aleatorización (habiéndose conseguido espontáneamente, por medicamentos o eléctricamente)				
ATHENA, 21 meses	Dronedarona, n=2301	Placebo, n=2327	Cálculo por <i>time to event</i>	
	Nº pacientes y %	Nº pacientes y %	HR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)
Variable principal				
1ª Hospitaliz por evento CV o Mort	734 (31,9%)	917 (39,4%)	0,76 (0,69–0,84)	7,74% (5,06 a 10,18)
Variables secundarias				
1ª Hospitaliz por evento CV	675 (29,3%)	859 (36,9%)	0,74 (0,67–0,82)	8,02% (5,45 a 10,35)
1ª Hospitaliz por FA	335 (14,6%)	510 (21,9%)	0,63 (0,55–0,72)	7,48% (5,60 a 9,19)
1ª Hospitaliz por Insuf Cardíaca	112 (4,9%)	132 (5,7%)	0,86 (0,67–1,10)	0,78% (-0,55 a 1,84)
1ª Hospitaliz por SAC	62 (2,7%)	89 (3,8%)	0,70 (0,51–0,97)	1,12% (0,11 a 1,84)
1ª Hospitaliz por síncope	27 (1,2%)	32 (1,4%)	0,85 (0,51–1,42)	0,21% (-0,58 a 0,68)
1ª Hospitaliz por Arritm Ventric o Parada Cardíaca no fatal	13 (0,6%)	12 (0,5%)	1,09 (0,50–2,39)	-0,04% (-0,69 a 0,25)
Mortalidad				
Mort por todas causas	116 (5,0%)	139 (6,0%)	0,84 (0,66–1,08)	0,94% (-0,46 a 2,00)
Mort por causa no CV	53 (2,3%)	49 (2,1%)	1,10 (0,74–1,62)	-0,21% (-1,28 a 0,54)
Mort por causa CV	63 (2,7%)	90 (3,9%)	0,71 (0,51–0,98)	1,12% (2,01 a 3,82)
Mort por causa cardíaca no arritmica	17 (0,7%)	18 (0,8%)	0,95 (0,49–1,85)	0,04% (-0,67 a 0,41)
Mort por causa cardíaca arritmica	26 (1,1%)	48 (2,1%)	0,55 (0,34–0,88)	0,94% (0,25 a 1,38)
Mort vascular no cardíaca (incluyendo ACV)	20 (0,9%)	24 (1,0%)	0,84 (0,47–1,52)	0,16% (-0,52 a 0,53)
Cualquier hospitaliz causa CV o Mort por todas causas	1253 (54,5%)	1668 (71,7%)	0,76 (0,68–0,84)	10,01% (6,33 a 14,09)
Variable post hoc				
	Recogido como efecto adverso por año			
ACV totales por año	46 (1,2%)	70 (1,8%)	0,66 (0,46–0,96)	0,61% (0,07 a 0,97)
EVENTOS ADVERSOS Y ANORMALIDADES DE LABORATORIO				
ATHENA, 21 meses	DRO, n=2291	PLAC, n=2313	Cálculo por riesgos acumulados	
	Nº y % de eventos		RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)
CUALQUIER EFECTO ADVERSO SURGIDO POR EL TRATAMIENTO	1649 (72,0%)	1603 (69,3%)	1,04 (1,00–1,08)	-2,67% (-5,30 a -0,05)
EVENTOS CARDÍACOS				
Cualquiera	260 (11,3%)	221 (9,6%)	1,19 (1,00–1,41)	-1,79% (-3,56 a -0,02)
Bradicardia	81 (3,5%)	28 (1,2%)	2,92 (1,91–4,47)	-2,33% (-3,19 a -1,41)
Prolongación intervalo Q-T	40 (1,7%)	14 (0,6%)	2,88 (1,57–5,29)	-1,14% (-1,76 a -0,47)
EVENTOS RESPIRATORIOS				
Resfriado	83 (3,6%)	83 (3,6%)	1,01 (0,75–1,36)	-0,03% (-1,12 a 1,05)
Disnea	120 (5,2%)	97 (4,2%)	1,25 (0,96–1,62)	-1,04% (-2,17 a 0,19)
Enfermedad pulmonar intersticial ‡	5 (0,2%)	5 (0,2%)	1,01 (0,29–3,48)	0,00% (-0,32 a 0,31)
EVENTOS GASTROINTESTINALES				
Cualquiera	600 (26,2%)	508 (22,0%)	1,19 (1,08–1,32)	-4,23% (-6,70 a -1,76)
Diarrea	223 (9,7%)	144 (6,2%)	1,56 (1,28–1,91)	-3,51 (-5,07 a -1,93)
Náusea	122 (5,3%)	72 (3,1%)	1,71 (1,29–2,38)	-2,21% (-3,37 a -1,03)
Test anormal de función hepática §	12 (0,5%)	14 (0,6%)	0,87 (0,40–1,87)	0,08% (-0,38 a 0,54)
EVENTOS ENDOCRINOS				
Cualquiera	25 (1,1%)	25 (1,1%)	1,01 (0,58–1,75)	-0,01% (-0,63 a 0,61)
Hipotiroidismo	11 (0,5%)	6 (0,3%)	1,85 (0,69–5,00)	-0,22% (-0,59 a -0,18)
Hipertiroidismo	6 (0,3%)	7 (0,3%)	0,87 (0,29–2,57)	0,04% (-0,31 a 0,39)
EVENTOS NEUROLÓGICOS				
Cualquiera	373 (16,3%)	381 (16,5%)	0,99 (0,87–1,13)	0,19% (-1,95 a 2,33)
Mareos	169 (7,4%)	152 (6,6%)	1,12 (0,91–1,39)	-0,81% (-2,28 a 0,67)
Dolor de cabeza	70 (3,1%)	87 (3,8%)	0,81 (0,60–1,11)	0,71% (-0,36 a 1,76)
EVENTOS DE LA PIEL				
Cualquiera	237 (10,3%)	176 (7,6%)	1,36 (1,13–1,64)	-2,74% (-4,39 a -1,08)
Erupción	77 (3,4%)	47 (2,0%)	1,65 (1,16–2,37)	-1,33% (2,26 a -0,37)
Urticaria	11 (0,5%)	9 (0,4%)	1,23 (0,51–2,97)	-0,09% (-0,50 a 0,33)
Incremento creatinemia	108 (4,7%)	31 (1,3%)	3,52 (2,37–5,22)	-3,37 (-4,34 a -2,35)
CUALQUIER EFECTO ADVERSO GRAVE				
Cualquiera	456 (19,9%)	489 (21,1%)	0,94 (0,84–1,05)	1,24% (-1,09 a 3,57)
Eventos cardíacos	15 (0,7%)	15 (0,6%)	1,01 (0,49–2,06)	-0,01% (-0,50 a 0,49)
Eventos respiratorios	41 (1,8%)	45 (1,9%)	0,92 (0,60–1,40)	0,16% (-0,64 a 0,95)
Eventos gastrointestinales	81 (3,5%)	68 (2,9%)	1,20 (0,88–1,65)	-0,60% (-1,62 a 0,44)
Eventos endocrinos	4 (0,2%)	5 (0,2%)	0,81 (0,22–3,00)	0,04% (-0,27 a 0,34)
Eventos neurológicos	21 (0,9%)	27 (1,2%)	0,79 (0,45–1,38)	0,25% (-0,36 a 0,85)
Eventos de la piel	7 (0,3%)	6 (0,3%)	1,18 (0,40–3,50)	-0,05% (-0,39 a 0,31)
Incremento creatinemia	5 (0,2%)	1 (<0,1%)	5,05 (0,59–43,17)	-0,18% (-0,41 a 0,12)
ABANDONO PREMATURO DEL MEDICAMENTO DEBIDO A UN EFECTO ADVERSO	290 (12,7%)	187 (8,1%)	1,57 (1,31–1,86)	-4,57% (-6,33 a -2,81)
‡ Enfermedad pulmonar intersticial incluye: la toxicidad enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, y pulmonar				
§ Los resultados de las pruebas de función hepática fueron codificados con el uso de términos del grupo de investigación en la base de datos de eventos adversos. Ninguna prueba protocolizada de la función hepática se hizo en este estudio.				
ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; FA: fibrilación auricular, Mort: mortalidad; SAC: síndrome agudo coronario				

B) DIONYSOS (DRO frente a amiodarona).

Tabla 3: Estudio DIONYSOS (25)					
Pacientes con ≥ 21 años con FA más de 72 horas (documentada) para lo cuales estaba indicada la cardioversión y un antiarrítmico (en la opinión de los investigadores) y que recibían anticoagulación. La cardioversión eléctrica se hizo entre los días 10 y 28 si no se había producido espontáneamente el ritmo sinusal.					
DIONYSOS, Mediana de seguimiento 7 meses (rango: 6-13,8)	DRO 400 mg/12 h, n= 249	AMI 600 mg/200 mg/24 h, n=255	Cálculo por <i>time to event</i>		
			HR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)
Variable principal de EFICACIA					
[Recurrencia de FA (por ECG) o prematuro abandono del Mto por falta de eficacia], n° (%)	184 (73,9%)	141 (55,3%)	1,59 (1,28-1,96)	-16,88% (-8,88 a -24,07)	-6 (-4 a -11)
			Cálculo por riesgos acumulados		
Variabes secundarias de EFICACIA			RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)
Recurrencia de FA, n° (%)	158 (63,5%)	107 (42,0%)	1,51 (1,27-1,80)	-21,49 (-13,27 a -21,49)	-5 (-3 a -8)
1) Por FA documentada tras cardioversión	91 (36,5%)	62 (24,3%)	1,50 (1,15-1,97)	-12,23% (-4,40 a -20,26)	-8 (-5 a -23)
2) Por no exitosa cardioversión eléctrica	29 (11,6%)	16 (6,3%)	1,86 (1,03-3,33)	-5,37% (-0,21 a -10,39)	-19 (-10 a -469)
3) Por No cardioversión espontánea ni eléctrica entre los días 10 a 28	38 (15,3%)	29 (11,4%)	1,34 (0,86-2,11)	-3,89% (2,12 a -9,85)	-26 (-10 a 47)
Abandono prematuro del Mto, n° (%)	26 (10,4%)	34 (13,3%)	0,78 (0,48-1,27)	2,89% (-2,82 a 8,61)	35 (12 a -35)
1) Por falta de eficacia	1 (0,4%)	0	-----	-0,40% (-1,92 a 1,44)	-249 (70 a -52)
2) Por intolerancia	25 (10,0%)	34 (13,3%)	0,75 (0,46-1,22)	3,29% (-2,38 a 8,97)	30(11 a -42)
Mortalidad	2 (0,80%)	5 (1,96%)	0,41 (0,08-2,09)	1,16% (-1,45 a 3,52)	86 (28 a -69)
Variabes secundarias de SEGURIDAD					
EVENTOS TIROIDEOS	2 (0,8%)	15 (5,9%)	0,14 (0,04-0,59)	5,08% (1,44 a 8,17)	20 (12 a 70)
1) Hipotiroidismo	2 (0,8%)	7 (2,7%)	0,29 (0,06-1,39)	1,94% (-0,93 a 4,45)	51 (22 a -108)
2) Hipertiroidismo	0 (0%)	3 (1,2%)	-----	1,18% (-1,05 a 2,08)	85 (35 a -95)
3) Función tiroidea anormal (que requiere intervención médica)	0 (0%)	5 (2,0%)	-----	1,96% (-0,59 a 3,85)	51 (26 a -171)
EVENTOS NEUROLÓGICOS	3 (1,2%)	17 (6,7%)	0,18 (0,05-0,61)	5,46% (1,63 a 8,82)	18 (11 a 61)
1) Temblor	0 (0%)	5 (2,0%)	-----	1,96% (-0,59 a 3,85)	51 (26 a -171)
2) Trastorno del sueño	3 (1,2%)	12 (4,7%)	0,26 (0,07-0,90)	3,50% (0,07 a 6,53)	29 (15 a 1434)
EVENTOS EN LA PIEL	2 (0,8%)	4 (1,6%)	0,51 (0,09-2,77)	0,77% (-1,70 a 3,05)	131 (33 a -59)
1) Fotosensibilidad cutánea	2 (0,8%)	4 (1,6%)	0,51 (0,09-2,77)	0,77% (-1,70 a 3,05)	131 (33 a -59)
EVENTOS EN LOS OJOS	1 (0,4%)	3 (1,2%)	0,34 (0,04-3,26)	0,77% (-1,47 a 2,77)	129 (36 a -68)
1) Fotofobia	0 (0%)	2 (0,8%)	-----	0,78% (-1,25 a 2,41)	128 (42 a -80)
2) Visión borrosa	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1,02 (0,06-16,28)	-0,01% (-1,84 a 1,86)	-10583 (54 a -54)
EVENTOS GASTROINTESTINALES	32 (12,9%)	13 (5,1%)	2,52 (1,36-4,69)	-7,75% (-12,72 a -2,58)	-13 (-39 a -8)
1) Diarrea	20 (8,0%)	5 (2,0%)	4,10 (1,56-10,74)	-6,07% (-9,84 a -1,87)	-16 (-53 a -10)
2) Náusea	10 (4,0%)	6 (2,4%)	1,71 (0,63-4,63)	-1,66% (-4,91 a 1,80)	-60 (56 a -20)
3) Vómitos	2 (0,8%)	2 (0,8%)	1,02 (0,15-7,21)	-0,02% (-2,13 a 2,14)	-5291 (47 a -47)
Abandono prematuro del Mto por cualquier efecto adverso	13 (5,2%)	28 (11,0%)	0,48 (0,25-0,90)	5,76% (0,84 a 10,56)	17 (9 a 120)
EVENTOS HEPÁTICOS	30 (12,0%)	27 (10,6%)	1,14 (0,70-1,86)	-1,46% (-7,05 a 4,17)	-68 (24 a -14)
1) Elevación enzimas hepáticas (GOT/GPT)††	30 (12,0%)	27 (10,6%)	1,14 (0,70-1,86)	-1,46% (-7,05 a 4,17)	-68 (24 a -14)
† Esta variable se define como la incidencia de cualquiera que sea el primer evento tiroideo, pulmonar, neurológico, de la piel, de los ojos o gastrointestinales, o abandono del medicamento por cualquier evento adverso o por enzimas hepáticas.					
†† Se refiere a una elevación de GOT/GPT > 2 LSN (límite superior de la normalidad), o más de 0,5 x LSN respecto al valor en el inicio del ensayo.					
ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular					



Oficina de Evaluación de Medicamentos

Servicio Extremeño de Salud

Programa de la Consejería de Sanidad y Dependencia

oficinamedicamento@ses.juntaextremadura.net

Director: Galo Agustín Sánchez Robles.

Avda. San Pedro de Alcántara, 3; 10001 Cáceres

Tfno: 927 256 222 (centralita)

http://evalmedicamento.blogspot.com

Autores: María del Carmen Gómez Santana, Enrique Gavilán Moral, Antonio Montaña Barrientos, María Josefa Baquero Barroso, Elena Candela Marroquín, Pedro Luis Rubio Núñez, Carlos Rubio Villegas, Antonio Álvarez Cienfuegos, y Galo Agustín Sánchez Robles. Revisor externo: Antonio Sáez Jiménez (Servicio de Cardiología Hospital Virgen del Puerto de Plasencia).

Conflicto de intereses: ASJ declara haber recibido financiación de Sanofi-Aventis por una conferencia sobre actualización de la fibrilación auricular. Los demás declaran no tener conflictos de intereses.

Diseño e impresión: Imprenta GRADEX, S.A.L. - Cáceres