DRONEDARONA
(MULTAQ® / SANOFI AVENTIS, S.A.)

Presentación	Grupo terapéutico
CN **664343:** 400 mg comprimidos recubiertos, E/60 PVL: 67,20€	**C01BD:** Antiarrítmicos clase III
Excipientes	**Naturaleza del recipiente**
Núcleo de los comprimidos: hipromelosa, almidón de maíz, crospovidona, poloxámero 407, lactosa monohidrato, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio. *Recubrimiento / Barniz de los comprimidos:* hipromelosa, macrogol 6000, dióxido de titanio, cera carnauba.	CN **664343:** envases de blíster opacos de PVC/Aluminio. CN **603673:** envases de blister monodosis opacos de PVC/Aluminio.
Período de validez	**Estabilidad**
3 años	-
Solicitado por	Dr. Salvador Sanz
Fecha solicitud	10/03/2011
Fecha autorización en España	15/12/2009
Intercambio terapéutico por/de	Amiodarona

Estructura y mecanismo de acción

La dronedarona es un derivado benzofurano no yodado relacionado estructuralmente con amiodarona. La ausencia de átomos de yodo tiene como objetivo reducir al mínimo la aparición de efectos adversos en órganos no diana (ejem: tiroides). La adición del grupo metilsulfonamida persigue reducir la lipofilia y por lo tanto el potencial neurotóxico.[1-2]

El mecanismo de acción predominante de dronedarona es la inhibición de los canales de potasio y por lo tanto, la prolongación de la duración del potencial de acción y los periodos refractarios. Debido a esto, dronedarona se considera un agente antiarrítmico de clase III. Además, dronedarona también inhibe los canales de sodio clase I y de calcio clase IV. En voluntarios sanos, dronedarona ejerce un efecto dosis-dependiente sobre los intervalos PR y QT, pero no sobre la frecuencia cardiaca.[1-2]

Dronedarona disminuye la presión arterial sanguínea y la contractilidad del micocardio (dP/dt máx) sin ningún cambio en la fracción de eyección ventricular izquierda y reduce el consumo miocárdico de oxígeno. Tiene propiedades vasodilatadoras en arterias coronarias (relacionadas con la activación de la vía del óxido nítrico) y en arterias periféricas. Además presenta efectos antiadrenérgicos indirectos y antagonismo parcial a la estimulación adrenérgica.[1-2]

Indicaciones y posología

En la tabla 1 se relacionan la indicación y pauta posológica

Principio activo	Indicación	Dosis oral
Dronedarona	Prevención de recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducción de la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen fibrilación auricular no permanente.	400mg/12h
Amiodarona	Tratamiento de las arritmias graves citadas a continuación, cuando no respondan a otros antiarrítmicos o cuando los fármacos alternativos no se toleren: - Taquiarritmias asociadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White. - Prevención de la recidiva de la fibrilación y "flutter" auricular. - Todos los tipos de taquiarritmias de naturaleza paroxística incluyendo: taquicardias supraventricular, nodal y ventricular, fibrilación ventricular.	Dosis inicio (8-10 días) 600-1000mg/24h Dosis mantenimiento 100-400mg/24h

Tabla 1. Comparativa de indicación y pauta posológica de dronedarona y amiodarona. Datos obtenidos a partir de la ficha técnica de ambas formulaciones.

Contraindicaciones:[1]

- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos).
- Bradicardia < 50 latidos por minuto.
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica incluyendo pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo (clase IV y III de la NYHA).
- Administración conjunta con inhibidores potentes del citocromo P 450(CYP)3A4 y con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes.
- Intervalo QTc de Bazett ≥ 500 milisegundos.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.

Farmacocinética

Dronedarona presenta una farmacocinética de tipo no lineal, aumentándose de manera no proporcional la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) cuando se aumenta la dosis. En mujeres, los niveles de dronedarona y de su metabolito N-debutilo son por término medio de 1,3 a 1,9 veces más altos comparados con hombres. Algo parecido ocurre si comparamos la exposición a dronedarona entre menores y mayores de 65 años, siendo los niveles plasmáticos un 23% más altos en estos últimos.[1-3]

Después de la administración oral tras la ingestión de alimentos, se absorbe bien (al menos un 70%), ya que su biodisponibilidad se ve aumentada de 2 a 4 veces de media. Sin embargo, debido al efecto de primer paso metabólico presistémico, la biodisponibilidad

absoluta (junto con la comida) es de un 15%.[1-3]

La C_{max} se alcanza en 3-6 horas y el estado estacionario tras 4-8 días de tratamiento a dosis habituales.[1-3]

Se une a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, en un 98% de manera no saturable. Presenta un volumen de distribución en el estado estacionario de 1400 L, lo que demuestra su amplia distribución corporal. Dronedarona atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria.[1-3]

El fármaco se metaboliza ampliamente, principalmente por el CYP 3A4. Las monoamino oxidasas también contribuyen al metabolismo de su metabolito activo. El metabolito N-debutilo muestra actividad farmacodinámica pero es de 3 a 10 veces menos potente que dronedarona, aunque también contribuye a su acción farmacológica.[1-3]

La dronedarona presenta una cinética bifásica de eliminación, siendo su semivida de eliminación de 13-19 horas y dependiente tanto de la dosis como del tiempo, y su aclaramiento total de 130-150 L/h. Aproximadamente el 84% de dronedarona se excreta en forma de metabolitos a través de las heces, siendo el 6% restante excretado vía urinaria.[1-3]

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes asociados al tratamiento con dronedarona son: diarrea, astenia, náuseas, dolor abdominal y bradicardia.[1]

En los ensayos clínicos realizados se observó una mayor incidencia de eccema, prurito y erupciones (5% vs 3%) respecto al comparador (placebo), así como una mayor tasa de abandono debida a la aparición de efectos adversos (13% vs 8%) y un aumento del intervalo QT (28% vs 19%) y de los niveles de creatinina sérica por encima del 10% (51% vs 21%).[3-4]

En el ensayo ANDROMEDA, suspendido prematuramente tras evaluación por el comité de monitorización de datos, se observaron mayores tasas de mortalidad en el grupo tratado con dronedarona, debidas mayoritariamente al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca de los pacientes participantes (8,1% vs 3,8%, HR: 2,13; 1,07-4,25; IC 95%).[3-4]

En Julio de 2011, se puso en marcha un comité científico para reevaluar el balance beneficio-riesgo de dronedarona a consecuencia de la notificación de casos graves de daño hepático agudo y de la interrupción por motivos de seguridad de un ensayo clínico (PALLAS), en el que se observó también un exceso de casos de diferentes acontecimientos cardiovasculares en los pacientes tratados.[5-6]

En Septiembre de 2011 se comunicaron las conclusiones de dicho comité científico, que redundaron en la información recogida en la ficha técnica del fármaco. Así, se establecía que dronedarona mantenía el balance beneficio-riesgo favorable en una población limitada de pacientes con fibrilación auricular, determinándose nuevas restricciones de uso:[5-6]

- Únicamente indicada en pacientes adultos clínicamente estables con fibrilación auricular paroxística o persistente para el mantenimiento del ritmo sinusal después de la cardioversión efectiva.
- Sólo debe utilizarse después de considerar otras alternativas de tratamiento, supervisándose su uso por un especialista en cardiología.
- Contraindicada en pacientes con inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o antecedentes de estas, fibrilación auricular permanente y toxicidad renal o pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.

Así mismo, se establecen recomendaciones acerca de la monitorización y vigilancia de las funciones cardiovascular, hepática, renal y pulmonar de los pacientes tratados.[5-6]

Análisis de la evidencia disponible

La fibrilación auricular (FA) es la causa más común de arritmia cardiaca, afectando a más de 2,5 millones de personas en Estados Unidos. La FA aumenta el riesgo de infarto y muerte, manifestándose con síntomas como palpitación, debilidad, fatiga, dolor precordial y disnea. Los tratamientos disponibles para la misma incluyen cardioversión eléctrica o farmacológica, implantación de marcapasos y ablación quirúrgica o con catéter, así como terapia farmacológica. La terapia de mantenimiento basada en fármacos incluye aquellos que controlan la tasa ventricular y aquellos que controlan el ritmo cardiaco: beta-bloqueantes, digitálicos, bloqueantes de los canales de calcio, amiodarona, propafenona o flecainida.[7]

La dronedarona es un nuevo fármaco antiarrítmico relacionado estructuralmente con amiodarona. La evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad consta de cinco ensayos clínicos que utilizan placebo como comparador (DAFNE, EURIDIS/ADONIS, ANDROMEDA, ATHENA) y un ensayo clínico en el que se compara de forma directa la eficacia y seguridad de amiodarona y dronedarona (DIONYSOS) (tabla resumen adjunta).

El ensayo clínico DAFNE consistía en un estudio de búsqueda de dosis en el que la variable principal se definía como el tiempo hasta recaída, realizándose seguimiento durante 6 meses. Los resultados demostraron que la dosis más adecuada de dronedarona era de 400mg/12h, y que su uso, respecto a placebo, suponía una reducción del riesgo del 55% (IC 95%: 28-72; p=0,001).[7]

Los ensayos EURIDIS (n=612) y ADONIS (n=625) consistieron en dos ensayos paralelos, con idénticos diseño y protocolo (controlados con placebo, multicéntricos, multinacionales, doble-ciego), que se desarrollaron simultáneamente en Europa y en América-Australia-África. La variable principal de los mismos fue el tiempo hasta la primera recaída de FA con un tiempo de seguimiento de 12 meses. Combinando los resultados de ambos estudios, se observaron tiempos hasta recaída de 53 y 116 días en el caso de placebo y de dronedarona, respectivamente (HR=0,75; IC 95%: 0,65-0,87; p<0,0001), resultados que se repitieron al analizar los datos de cada estudio por separado (reducción de riesgo a un año del 29% y del 26% en EURIDIS y ADONIS respectivamente). En lo que a seguridad se refiere, dronedarona se mostró como un tratamiento bien tolerado y seguro, siendo los efectos adversos registrados de grado leve a moderado, y no registrándose diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que sufrieron efectos adversos entre el grupo de tratamiento activo y de placebo (67,4% vs 62,8%). La reacción adversa más frecuente en el grupo de dronedarona fue la diarrea.[7]

El ensayo ANDROMEDA (n=627) investigaba el uso de dronedarona vs placebo en pacientes con fallo cardiaco descompensado recientemente y que requerían el uso de diuréticos, con fracción de eyección < 0,35 y al menos un episodio de insuficiencia cardiaca clase III-IV (clasificación NYHA) en el mes anterior a la aleatoriación. La variable principal de eficacia consistía en la incidencia de mortalidad por cualquier causa y de hospitalización. A los dos meses, y tras realizar un análisis intermedio de los resultados, se decidió suspender el ensayo debido a la mayor incidencia de muerte en el grupo de dronedarona vs placebo (8% vs 3,8%, HR=3,13; IC 95%: 1,07-4,25; p=0,027). Las muertes se produjeron mayoritariamente debido a fallo cardiaco, relacionándose estas, por parte de los autores del estudio, con un fallo en la terapia con inhibidores de la enzima covertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de la misma o con un hallazgo casual.[7]

El ensayo ATHENA (n=4.628) evaluaba la eficacia dronedarona vs placebo en pacientes con FA paroxística o persistente o flúter, siendo la variable principal compuesta el número de hospitalizaciones por causa cardiovascular y muerte, y el tiempo de seguimiento de 21±5 meses. Se obtuvo como resultado un HR=0,76 (IC 95%; 0,69-0,84; p<0,0001) a favor del tratamiento con dronedarona. Se registraron 116 muertes en el grupo de dronedarona vs 139 en el grupo de placebo, de las cuales 63 fueron de origen cardiovascular en el grupo de dronedarona frente a 90 en el grupo de placebo (HR=0,71; IC 95%: 0,51-0,98; p=0,03). En lo que a seguridad se refiere, el grupo de dronedarona presentó mayores tasas de bradicardia, náusea y diarrea y un aumento en los niveles de creatinina séricos respecto al grupo de placebo. Se registró un caso de torsade de pointes en el grupo de dronedarona.[7]

El único ensayo que compara dronedarona con otro fármaco antiarrítmico es el ensayo aleatorizado y doble ciego DIONYSOS (n=504), que compara la eficacia y seguridad de dronedarona (400mg/12h) frente a amiodarona (600mg/día durante 28 días y 200mg/día a continuación) durante un periodo de seguimiento de 6 meses. Se definieron como variables principales la recaída de FA o discontinuación prematura debido a fallo de eficacia, la discontinuación prematura por intolerancia y la prevalencia de eventos tiroideos, hepáticos, pulmonares, neurológicos, cutáneos u oculares, desarrollándose un análisis adicional en el que los eventos gastrointestinales se analizaban por separado por considerarse de menor gravedad.[8]

Los resultados de este ensayo demostraron que amiodarona resultaba más eficaz, en lo que a recaída de FA o discontinuación prematura por falta de eficacia o intolerancia se refiere, que dronedarona (HR=1,59; IC 95%: 1,28-1,98; p<0,0001). El cálculo del número necesario de pacientes a tratar (NNT) para conseguir el efecto buscado era favorable a amiodarona, de manera que por cada 5 pacientes tratados con amiodarona en lugar de dronedarona, un paciente obtiene el beneficio clínico buscado.[8]

La variable de seguridad demostró una tendencia favorable a dronedarona, presentándose una discontinuación prematura por intolerancia del 39,3% en el grupo de dronedarona frente a un 44,5% en el grupo de amiodarona (HR=0,80; IC 95%:0,60-1,07; p=0,129). Calculando el número necesario de pacientes a tratar para producir daño (NNH), se observaba por cada 17 pacientes tratados con dronedarona en lugar de con amiodarona, 1 paciente sufriría efectos adversos. Sin embargo, se observaron más efectos gastrointestinales (GI) en el grupo de dronedarona, principalmente diarrea, que en el grupo de amiodarona, uno de los cuales fue calificado de grave. Si se excluían los efectos gastrointestinales del análisis de la variable de seguridad, focalizándolo en los efectos adversos clínicamente severos, se observaba una reducción del riesgo relativo a favor de dronedarona del 39% (HR=0,61; IC 95%: 0,44-0,84; p=0,002). Destacar la reducción del riesgo relativo en la incidencia de eventos relacionados con la función tiroidea [84,2% (p=0,0006)] y de eventos neurológicos [87,6% (p<0,0001)] favorable a dronedarona. Así mismo, un menor número de pacientes tratados con dronedarona presentaron un descenso en la frecuencia cardiaca (19% vs 29,5%, p=0,0067) en comparación con los tratados con amiodarona. También se observó un mayor número de prolongaciones ≥500ms del intervalo QT_c de Bazett en el grupo tratado con amiodarona respecto al tratado con dronedarona (20,5% vs 10,9%, p=0,0033). La incidencia total de efectos adversos que tuvieron como consecuencia la discontinuación del tratamiento fue mayor en el grupo de amiodarona que en el de dronedarona (17,6% vs 12,9%), debiéndose mayoritariamente, en el caso de amiodarona, a alteraciones del electrocardiograma y a eventos tiroideos. Cabe destacar la ausencia de diferencias entre ambos grupos en lo que a niveles de digoxina basales se refiere. Resulta interesante destacar que se observó una reducción del riesgo de eventos hemorrágicos del 49,6% en el grupo de dronedarona (p=0,03), asociada a

una menor prevalencia de niveles supraterapéuticos de INR.[8]

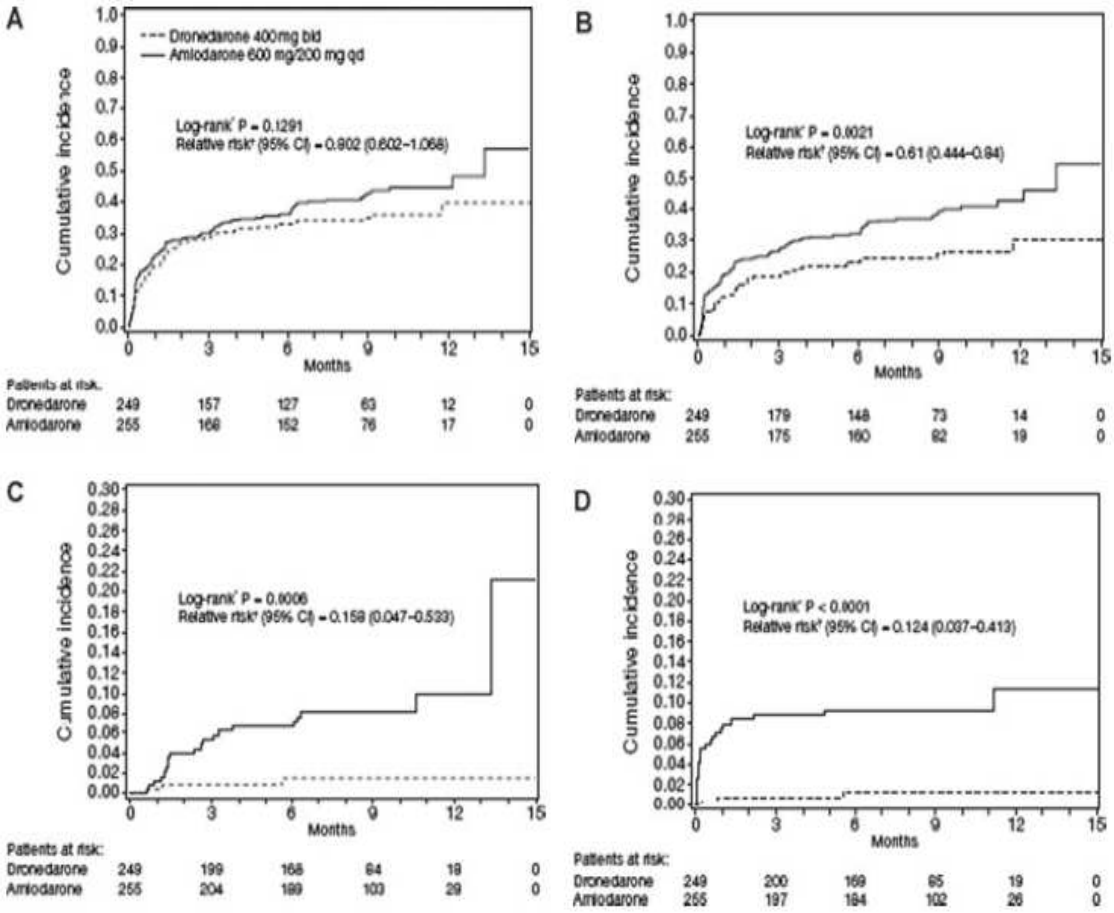
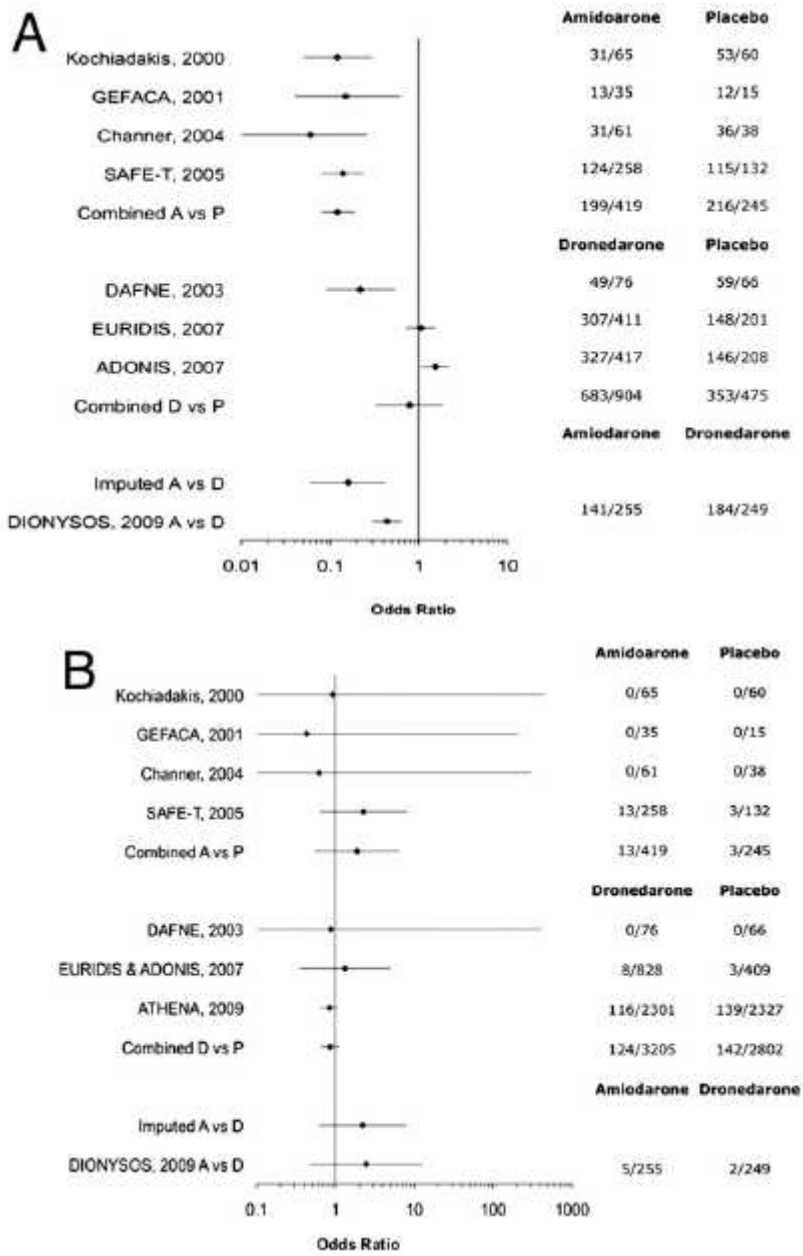


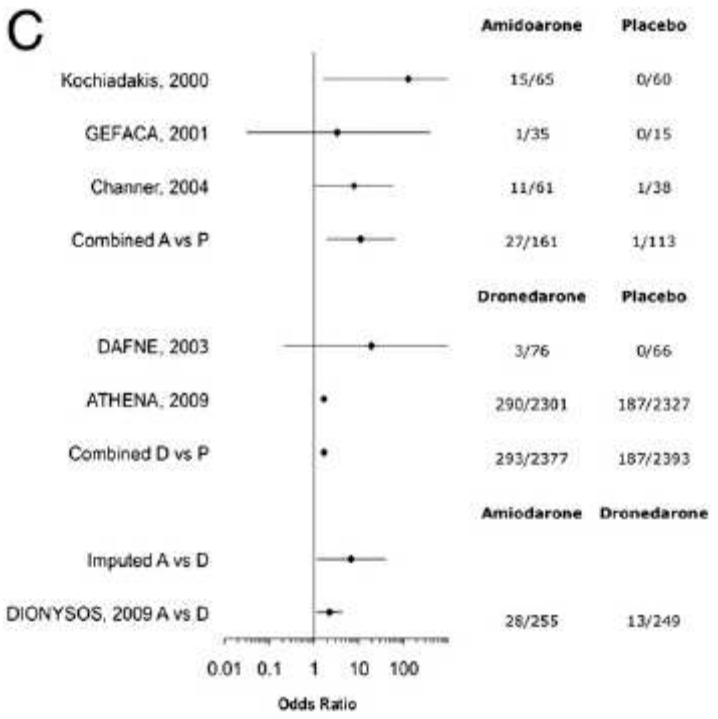
Figure 4. *Kaplan-Meier plot of cumulative incidence of the A: Main safety endpoint; B: Main safety endpoint excluding GI events; C: First thyroid event; and D: Neurologic events in patients receiving dronedarone (400 mg bid) or amiodarone (600 mg qd for 28 days and 200 mg qd thereafter) for at least 6 months. *Pairwise log-rank test of homogeneity between treatment group as actually received. †Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as actually received as the factor.*

Es importante resaltar las limitaciones de este estudio en lo que a tiempo de seguimiento se refiere (6 meses), que podría subestimar la incidencia de efectos adversos de amiodarona.

Existe un metaanálisis en el que se compara de manera indirecta la seguridad y eficacia de dronedarona y amiodarona en base a los resultados de múltiples ensayos en los que se compara la eficacia y seguridad de dronedarona y amiodarona frente a placebo. Este análisis, pese a sus limitaciones por tratarse de un método indirecto de comparación, presenta una reducción significativa de recaída de FA asociada al uso de amiodarona en comparación con dronedarona (OR=0,16; IC 95%: 0,06-0,42), con una diferencia de riesgo de -0,36 (IC 95%: -0,52 a -0,19), lo que equivale a 360 menos eventos por cada 1000 pacientes tratados. Sin embargo, en lo que a seguridad se refiere, dronedarona se vio favorecida frente a amiodarona, con una menor tasa de efectos

adversos que implicaban una interrupción de tratamiento (OR=6,65; IC 95%: 1,13-39,3).[9]





The plots demonstrate odds ratios for **(A)** recurrent atrial fibrillation, **(B)** all-cause death, and **(C)** adverse events requiring drug discontinuation with event rates to the **right of each panel**. A = amiodarone; D = dronedarone; P = placebo;

Estudio económico

	PVL Envase/Unitario	DDD	CTD/paciente	Coste/paciente/mes	Coste/paciente/año	Coste incremental /paciente/año
MULTAQ® 400mg comp E/60	67,20€/1,12€	800 mg	2,24€	67,2€	806,4€	+ 774,36€[a]
TRANGOREX® 200mg comp E/500	44,61€*/0,089€	200 mg	0,089€	2,67€	32,04€	-

Tabla 3. Costes
DDD: Dosis Diaria Definida
CTD: Coste tratamiento/día
*PVL con descuento ofrecido por laboratorio.
[a]A este coste incremental debería restársele los costes asociados a la monitorización de la función tiroidea y pulmonar.

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
  - o Libre: Dronedarone AND amiodarone, Dronedarone AND atrial fibrillation

o Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.

- ✓ Nivel evidencia: I, IIb
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

Los fármacos disponibles para el tratamiento de FA presentan una eficacia antiarrítmica limitada. Pese a las poblaciones altamente seleccionadas de los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes desarrollan FA en un año pese a la terapia antiarrítmica. A su vez, la terapia para FA se ve limitada por la toxicidad de la misma, que amenaza la seguridad y la calidad de vida de los pacientes.[9]

La dronedarona se trata de un fármaco estructuralmente relacionado con amiodarona, que sin embargo presenta diferencias en los efectos relativos sobre los canales iónicos y una farmacocinética mejorada (menor tiempo de semivida y menor acumulación en los tejidos). Estas mejoras farmacocinéticas redundan en un mejor perfil de seguridad respecto a amiodarona.[8]

Dronedarona ha demostrado su eficacia frente a placebo en el tratamiento de arritmias en términos de prevención de recaída de FA, como se refleja en los resultados de los ensayos DAFNE, EURIDIS, ADONIS y ATHENA (tabla anexa).[7] Sin embargo, comparaciones directas (ensayo DIONYSOS) e indirectas de dronedarona y amiodarona demuestran una menor eficacia de dronedarona en la prevención de recaída de FA.[8-9]

En contraposición, dronedarona demuestra un mejor perfil de seguridad que amiodarona en lo que a efectos adversos graves se refiere: tiroideos, hepáticos, pulmonares, neurológicos, oculares y cutáneos. Los efectos adversos gastrointestinales, considerados de menor relevancia clínica, de los cuales la diarrea es el más habitual, son más frecuentes en pacientes tratados con dronedarona que con amiodarona.[8-9]

La suspensión prematura del ensayo ANDROMEDA por motivos de seguridad, así como la notificación de fallos hepáticos agudos que requirieron trasplante, motivó una reevaluación del perfil de beneficio-riesgo de dronedarona por parte de las agencias reguladoras. Consecuencia de este análisis, se incorporaron nuevas limitaciones de uso y recomendaciones en la ficha técnica del producto, que debían ser tenidas en cuenta por parte de los especialistas que decidieran utilizar dronedarona para el tratamiento de sus pacientes.[5-7]

En base a la evidencia científica disponible, al perfil de eficacia de dronedarona y al análisis económico realizado, el CIM debería recomendar la no inclusión en Guía de este fármaco. Sin embargo, debido a su mejor perfil de seguridad, pacientes intolerantes al tratamiento con amiodarona podrían beneficiarse del uso de este fármaco. Por ello, se recomienda **incluir dronedarona** en la GFT del hospital **para el tratamiento de pacientes concretos** en los que no han resultado eficaces otros tratamientos antiarrítmicos disponibles o aquellos pacientes en los que el perfil de reacciones adversas con otros antiarrítmicos no sea asumible desde el punto de vista de balance beneficio-riesgo. Se deberá tener en cuenta las limitaciones especificadas en la ficha técnica del producto y las recomendaciones recogidas en la misma acerca de monitorización de parámetros fisiológicos y controles de seguridad. Además, es aconsejable disponer de un protocolo del Servicio de Cardiología indicando las condiciones específicas de utilizar amiodarona como primera opción y reservar dronedarona para los casos mencionados.

Grado Recomendación del CIM: **B**

Se incluye en la GFT **con** recomendaciones específicas

BIBLIOGRAFIA

1. MULTAQ®. Ficha técnica. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001043/human_med_001207.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true

2. Dronedarone. Micromedex® 2.0. http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/D79CB2/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/72D763/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=929424&contentSetId=100&title=Dronedarone+Hydrochloride&servicesTitle=Dronedarone+Hydrochloride

3. Dronedarone. Hoy SM, Keam SJ. Drugs. 2009;69:1647-63.

4. MULTAQ®. Informe EPAR. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001043/WC500044538.pdf

5. MULTAQ®. Carta de seguridad a los profesionales sanitarios. https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2011/Carta_Multaq_Dronedarona_26-01-11.pdf

6. DRONEDARONA (MULTAQ®): Conclusiones de la revaluación de su relación beneficio-riesgo". *Nota informativa SGMUH (FV), 16 /2011* http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/septiembre/docs/informe-mensual_septiembre-2011.pdf

7. Dronedarone therapy in atrial fibrillation: a summary of recent controlled trials. Duray GZ, Schmitt J, Hohnloser SH. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2010;15:19S-23S.

8. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21:597-605.

9. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1089-95.

AUTORAS: Dras. Silvia Valero y Eva Romá

TIEMPO: 35 h
Nº REGISTRO: 1111

ESTUDIO, AUTOR, AÑO	Escala Jadad	*Tratamiento*		RESULTADOS					
		Pauta tratamiento	**Pauta control**	**Variable principal de resultado**	**Grupo Tratamiento (IC 95%)**	**Grupo control (IC 95%)**	**p**	**HR (IC 95%)**	**Complicaciones/ reacciones adversas % vs %**
DAFNE, Touboul P, et al, 2003		800-1600 día	Placebo	- Tiempo hasta la primera recidiva de la FA documentada. - Búsqueda de dosis.	Mediana: 60 días	Mediana: 5,3 días	0,001	0,55 (0,28-0,72)	**Más frecuentes**: diarrea, astenia, náuseas, dolor abdominal y bradicardia. Eccema, prurito y erupciones: 5% vs 3%. Elevación ≥10% Cr sérica: 51% vs 21% Prolongación intervalo QT: 28% vs 19%. ATHENA: retirada por acontecimientos adversos: 13% vs 8%.
ATHENA, Hohnloser SE, et al, 2009		400 /12h		- Incidencia de la primera hospitalización debida a episodios cardiovasculares - Muerte por cualquier causa durante el estudio	29,3% 2,6%	36,9% 2,5%	<0,001	0,63 (0,55-0,72) primera hospitalización por fibrilación auricular 0,70 (0,51-0,97) primera hospitalización por síndrome coronario agudo	
ERATO, Davy JM, et al, 2008		400 /12h		- Cambio en la frecuencia ventricular media tras 24 h (latidos/min) a los 14 días en comparación con el día 0.	-11 latidos/min	+0,7 latidos/min	<0,0001		
ADONIS, Singh BN, et al, 2007		400 /12h		- Tiempo hasta la primera recidiva de la FA documentada.	Mediana: 158 días	Mediana: 59 días	<0,05	0,74 (0,57-0,96)	
EURIDIS, Singh BN, et al, 2007		400 /12h		- Tiempo hasta la primera recidiva de la FA documentada.	Mediana: 96 días	Mediana: 41 días	<0,05	0,71 (0,56-0,91)	
ANDRÓMEDA, Kober L, et al, 2008.		400 mg/12h		- Evaluación de eficacia en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca sintomática y disfunción sistólica ventricular izquierda grave.					Tasa de mortalidad: 8,1% vs 3,8% (HR: 2,13 (1,07-4,25), IC 95%). Por emperoramiento de insuficiencia cardiaca.

DIONYSOS, Le Heuzey JY, et al, 2010.		400 mg/12h	Amiodarona: 600 mg/día (28 días) 200 mg/día	- Recaída de FA o discontinuación prematura debido a fallo de eficacia. - Discontinuación prematura por intolerancia o prevalencia de eventos tiroideos, hepáticos, pulmonares, neurológicos, cutáneos u oculares.	75,1% 39,3%	58,8% 44,5%	<0,0001 0,129	1,59 (1,28-1,98) 0,80 (0,60-1,07)	- Eventos tiroideos: 0,8% vs 5,9% - Eventos neurológicos: 1,2% vs 6,7% - Eventos cutáneos: 0,8% vs 1,6% - Eventos oculares: 0,4% vs 1,2% - Eventos GI: 12,9% vs 5,1% - Eventos hepáticos: 12% vs 10,6%