

Terapia farmacológica emergente para la fibrilación auricular: 2009

James A. Reiffel, M.D.
Profesor de Medicina Clínica
Universidad de Columbia

Durante el curso de mi carrera he sido consultor o asesor, investigador o parte del departamento de conferencistas de:

Abbott Laboratories, **Astellas Pharma**, **AstraZeneca Pharmaceuticals**, Berlex, BI, **Boston Scientific**, **Bristol-Myers Squibb**, **Cardiome**, Ciba-Geigy, Cordis, CPI, **CV Therapeutics**, **GlaxoSmithKline Pharmaceuticals**, **Guidant**, **Instromedics**, **Knoll**, **Lifewatch**, **Medtronic**, Merck, **Novartis**, **Parke-Davis**, **Pfizer**, **P&G**, **Reliant**, **Roche**, **Sanofi-Aventis**, Searle, Solvay, Survival Tech, Telectronics, 3M, Wyeth-Ayerst, **Xention**
Discovery

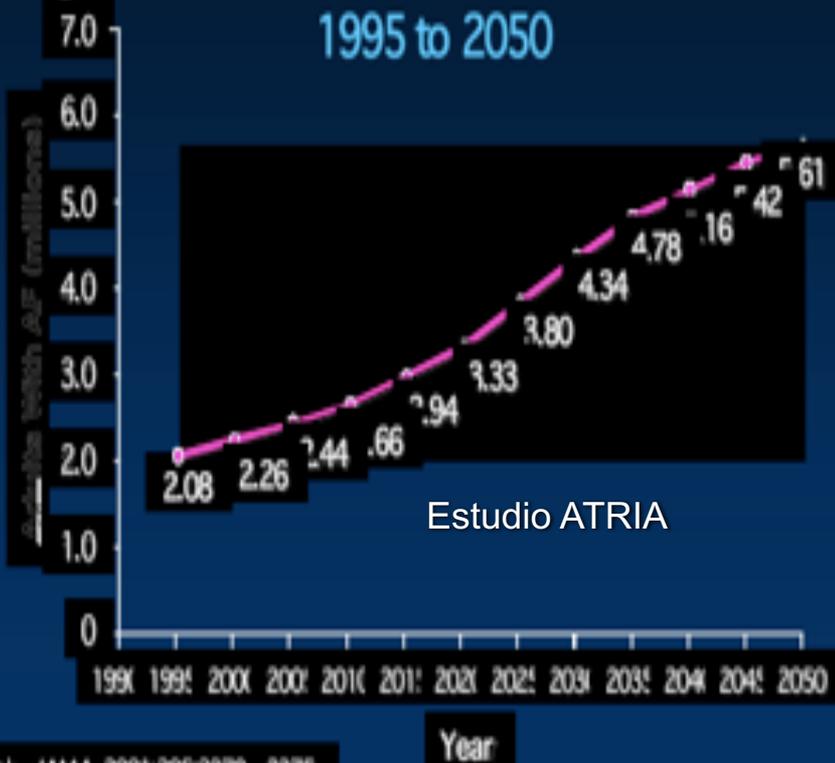
No tengo inversiones en empresas de la industria médica.

Mi presentación ha sido diseñada para no presentar ningún conflicto de interés con respecto a la relaciones declaradas antes.

La fibrilación auricular es la taquiarritmia sintomática más común encontrada por los médicos, ¡y está aumentando!

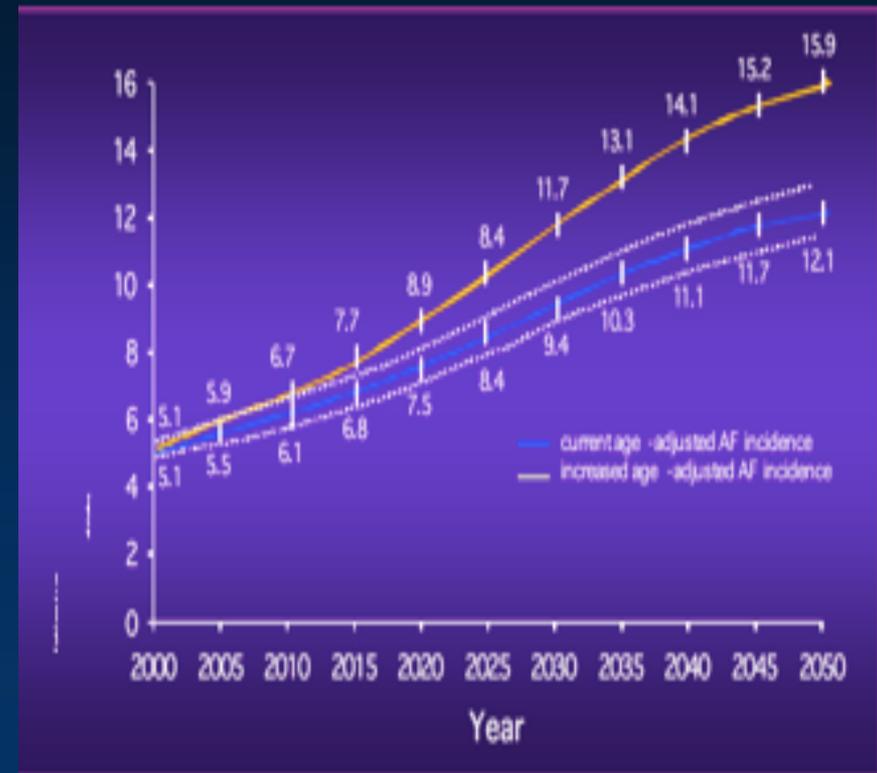
Future of Atrial Fibrillation ATRIA Study

Projected Number of Adults With AF in the US
1995 to 2050



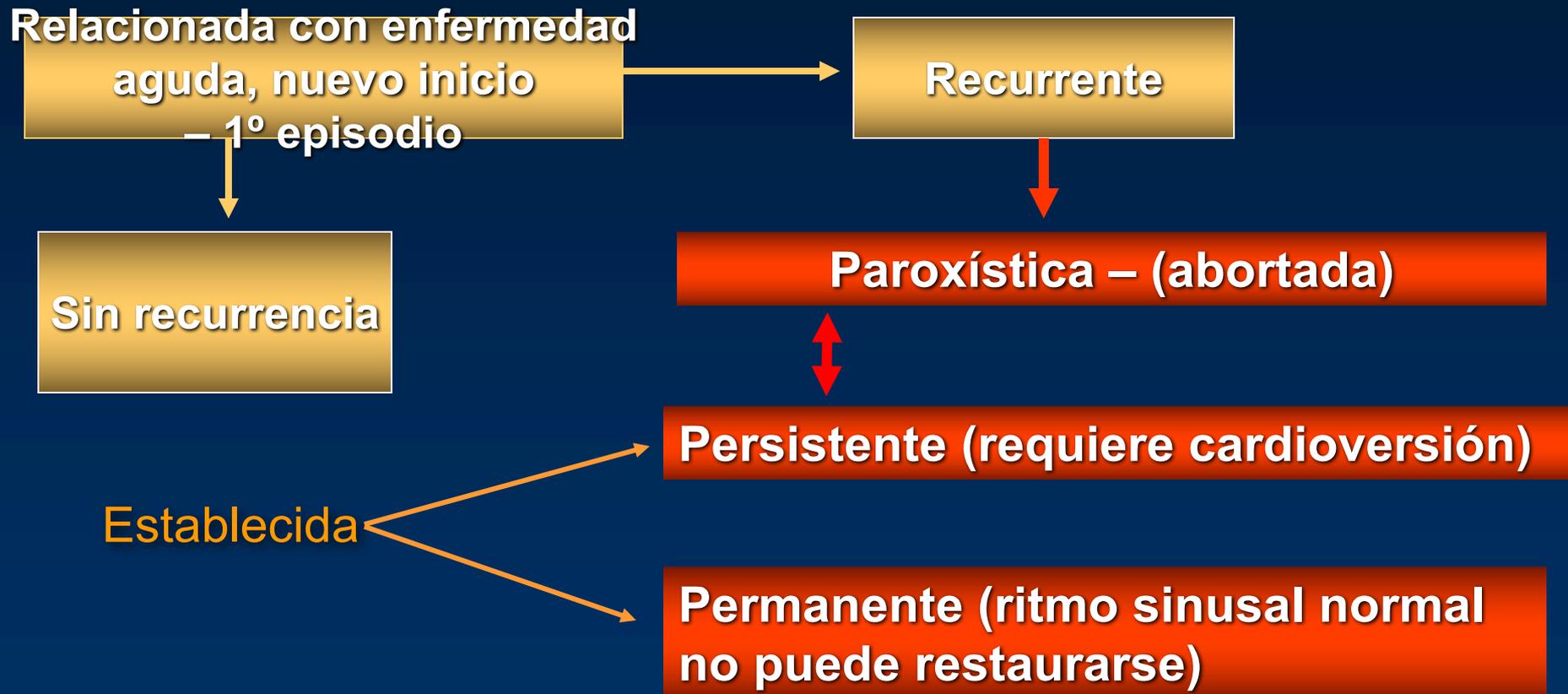
Go et al. JAMA. 2001;285:2370-2375.

2006 Revised Projected Number of Individuals with AF



Miyasaka Y, et al. Circulation. 2008;114:119-125.

Patrones de fibrilación auricular



- *Todas las formas pueden presentarse con o sin cardiopatía estructural asociada*
- *El patrón es un factor significativo al considerar el tratamiento*

Intervenciones terapéuticas en la FA

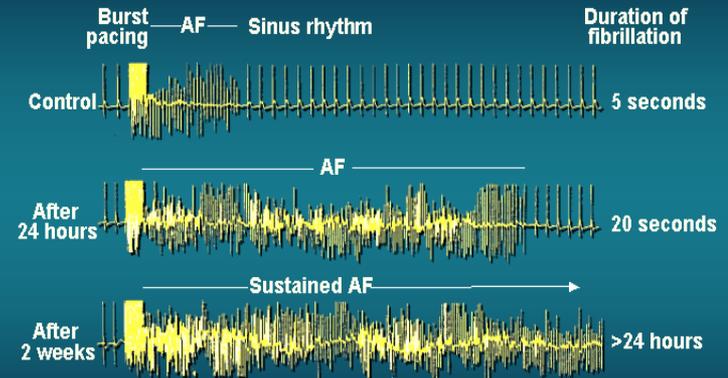
- En cualquier trastorno, los objetivos de la terapia son que el paciente se sienta mejor, y de ser posible, que viva más, mientras se minimiza cualquier consecuencia adversa de la terapia misma.
- En los pacientes con fibrilación auricular, estos objetivos terapéuticos pueden buscarse con:
 - Control de la frecuencia *
 - Control del ritmo *
 - Prevención de embolias *
 - Modificación de terapias asociadas con cardiopatías estructurales (terapias para el sustrato)

* Farmacológico y no farmacológico

Remodelado eléctrico

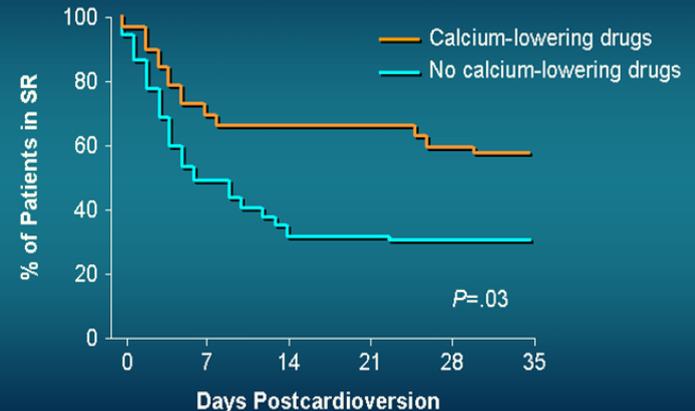
- El remodelado eléctrico resulta en períodos refractarios acortados, alteraciones metabólicas y alteraciones geométricas, fibróticas y mecánicas secundarias que conducen a aurículas sobrecargadas y potenciales de reposo más cortos. Esta condición puede sostener más microreentradas.
- La FA origina FA.
- Puede ser, al menos inicialmente, un proceso de sobrecarga de Ca^{++} y evitarse o reducirse con bloqueantes del canal de calcio (verapamilo).

Perpetuation of AF Electrophysiologic Mechanisms



Wijffels et al. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.

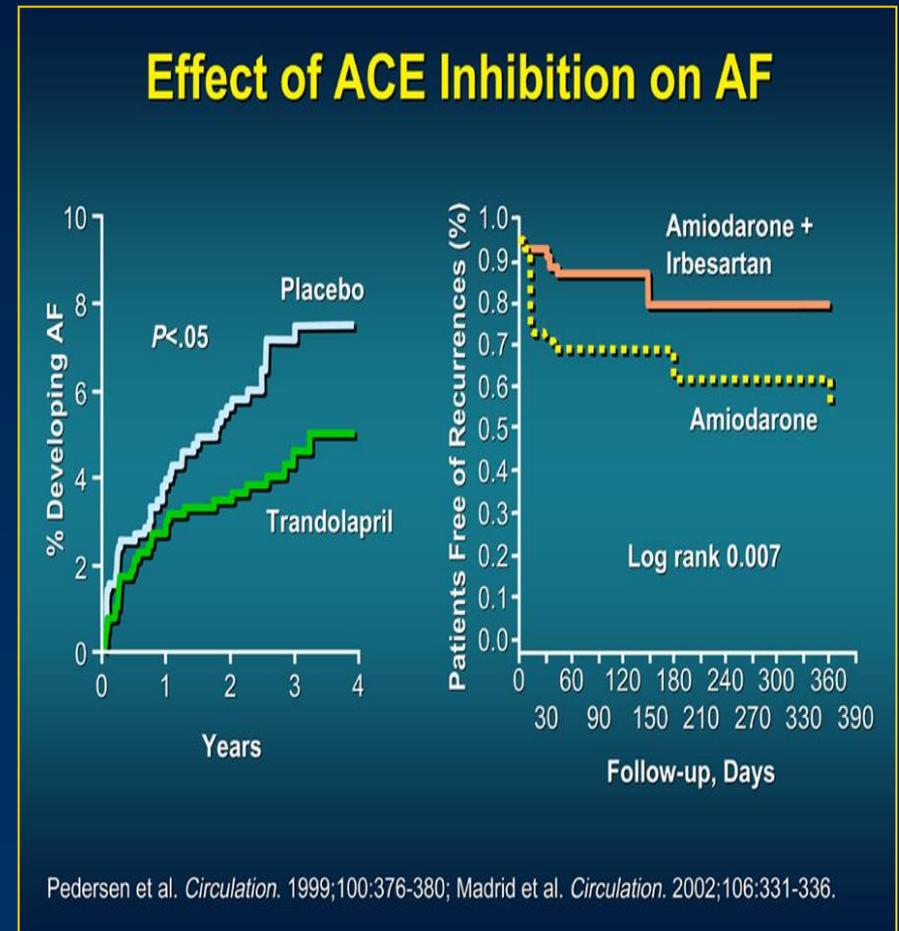
Electrophysiologic Changes With AF



Tieleman et al. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:167-173.

Remodelado estructural

- El remodelado estructural se asocia con inflamación, fibrosis, apoptosis, etc, como consecuencia de:
 - Cardiopatía estructural, edad, obesidad, factores genéticos, etc.
- Las drogas que alteran el proceso de estiramiento auricular, fibrosis, inflamación (remodelado), también podrían reducir la tendencia al desarrollo o progreso de la FA.
- Éstas han incluido los IECA y los BRA (en pacientes con hipertensión o IC), estatinas y aceite de pescado omega 3.



Omega-3 para la prevención de la fibrilación auricular post cirugía de revascularización miocárdica

- 160 pacientes que esperan cirugía de rev. mioc.
- Randomizados a la atención usual o EPA (ácido eicosapentaenoico)+DHA (ácido docosahexaenoico) (1,7 g/d)
- Desde los 5 días previos a la cirugía durante la hospitalización
- El objetivo fue la FA detectada por ECG durante internación [FA >5 min o que requiere intervención]

Omega 3 para la prevención de fibrilación auricular post cirugía de revascularización miocárdica

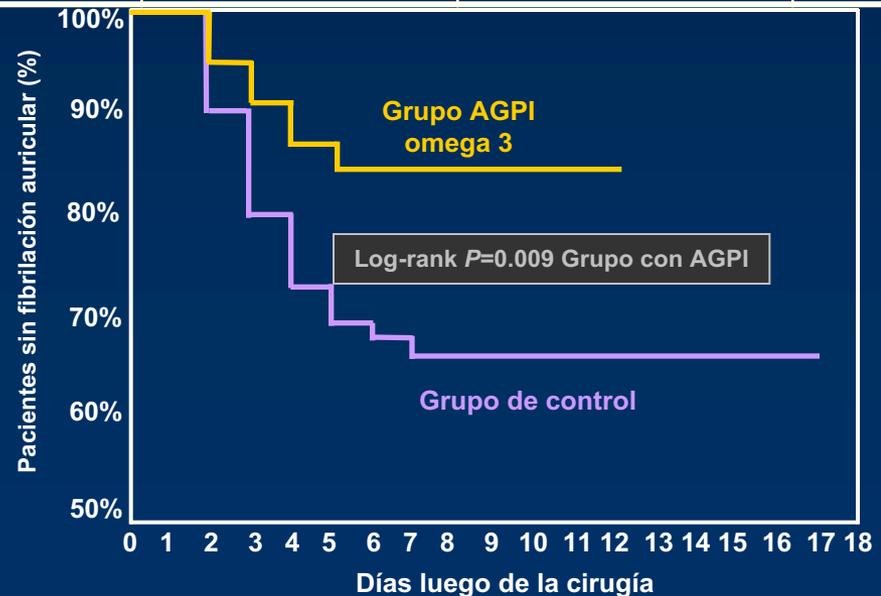
- 160 pacientes que esperan cirugía de rev. mioc.
- Randomizados a la atención usual de EPA (ácido eicosapentaenoico)+DHA (ácido docosahexaenoico) (1,7 g/d)
- Desde 5 días antes de la cirugía durante la internación
- El objetivo fue la FA detectada por ECG durante internación [FA >5 min o que requiere intervención]

	Control (n=81)	AGPI omega 3 (n=79)	P
FA post cirugía de rev. mioc.	33%	15%	0,013
Horas de FA	24	16	0,12
Tiempo de estadía	8,2 días	7,3 días	0,017

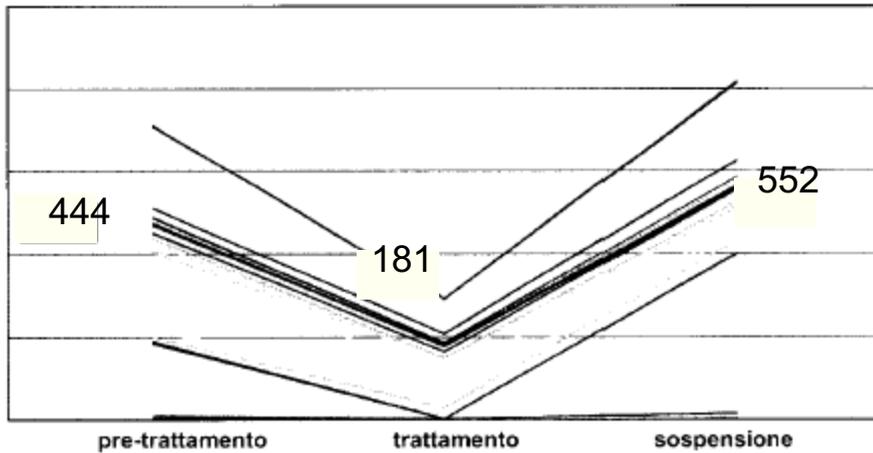
Omega 3 para la prevención de fibrilación auricular post cirugía de revascularización miocárdica

- 160 pacientes que esperan cirugía de rev. mioc.
- Randomizados a la atención usual de EPA (ácido eicosapentaenoico)+DHA (ácido docosahexaenoico) (1,7 g/d)
- Desde 5 días antes de la cirugía durante la internación
- El objetivo fue la FA detectada por ECG durante internación [FA >5 min o que requiere intervención]

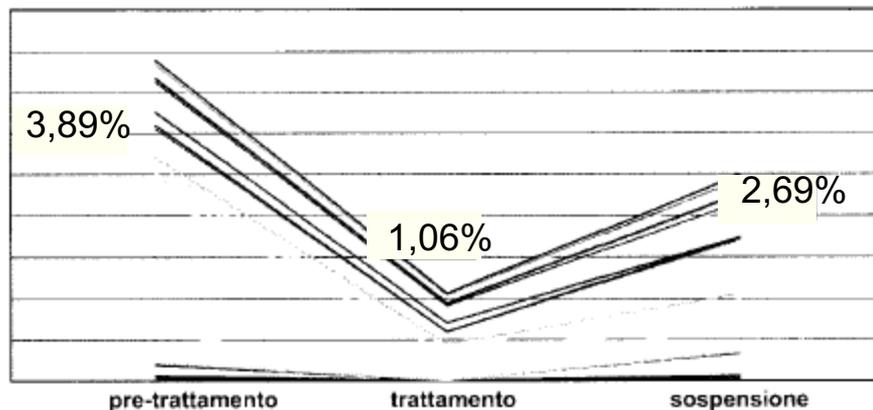
	Control (n=81)	AGPI omega 3 (n=79)	P
FA post cirugía de rev. mioc.	33%	15%	0,013
Horas de FA	24	16	0,12
Tiempo de estadía	8,2 días	7,3 días	0,017



Reducción de FA en pacientes con marcapasos bicamerales I



Cantidad de episodios de taquiarritmia auricular



Carga de taquiarritmia auricular

- N=46 (6 no analizados) con MP bicameral
- Diseño—OLX, recibieron 1gm AGPI omega 3 o nada para períodos de tratamiento de 4 meses
- Resultados
 - 59% de reducción de episodios de FA (P=0,037); 67% de reducción de carga de FA (P=0,029)
 - P=0,065 y 0,003 para el aumento de episodios de FA y carga de FA luego de interrumpir la terapia
 - Para los pacientes con FA sostenida hubo reducciones significativas similares en los episodios de FA y la carga de FA.

Omega 3 para la prevención de fibrilación auricular post-cardioversión

% Recurrencia de FA	Meses post-cardioversión		
	1	3	6
1 gm Omega-3 diario (N=30)	3,3%	10%	13,3%
Placebo (N=40)	10%	25%	40%
P	0,043	0,004	<0,0001

- 70 pacientes consecutivos con FA persistente
- Recibieron amiodarona, beta bloqueantes e inhibidores SRA concomitantes
- Evaluados con Holter a 1, 3 y 6 meses

FA: Opciones de tratamiento

Control de frecuencia

Farmacológico

- Bloqueantes de Ca^{2+}
- β bloqueantes
- Digital
- Amiodarona
- Dronedarona

No farmacológico

- Ablacionar y estimular

Evitar remodelado

Bloqueantes del canal de calcio
IECA, BRA
Estatinas
Aceite de pescado

Mantenimiento de RS

Farmacológico

Clase IA
Clase IC
Clase III
 β -bloqueantes
Otras drogas antiarrítmicas

No farmacológico

Ablación con catéter
Estimulación
Cirugía
Dispositivos implantables

Prevención de ACV

Farmacológica

- Warfarina
- Aspirina
- Inhibidor de trombina
- Inhibidor de factor Xa

No farmacológica

- Remoción/aislamiento del apéndice de la AI



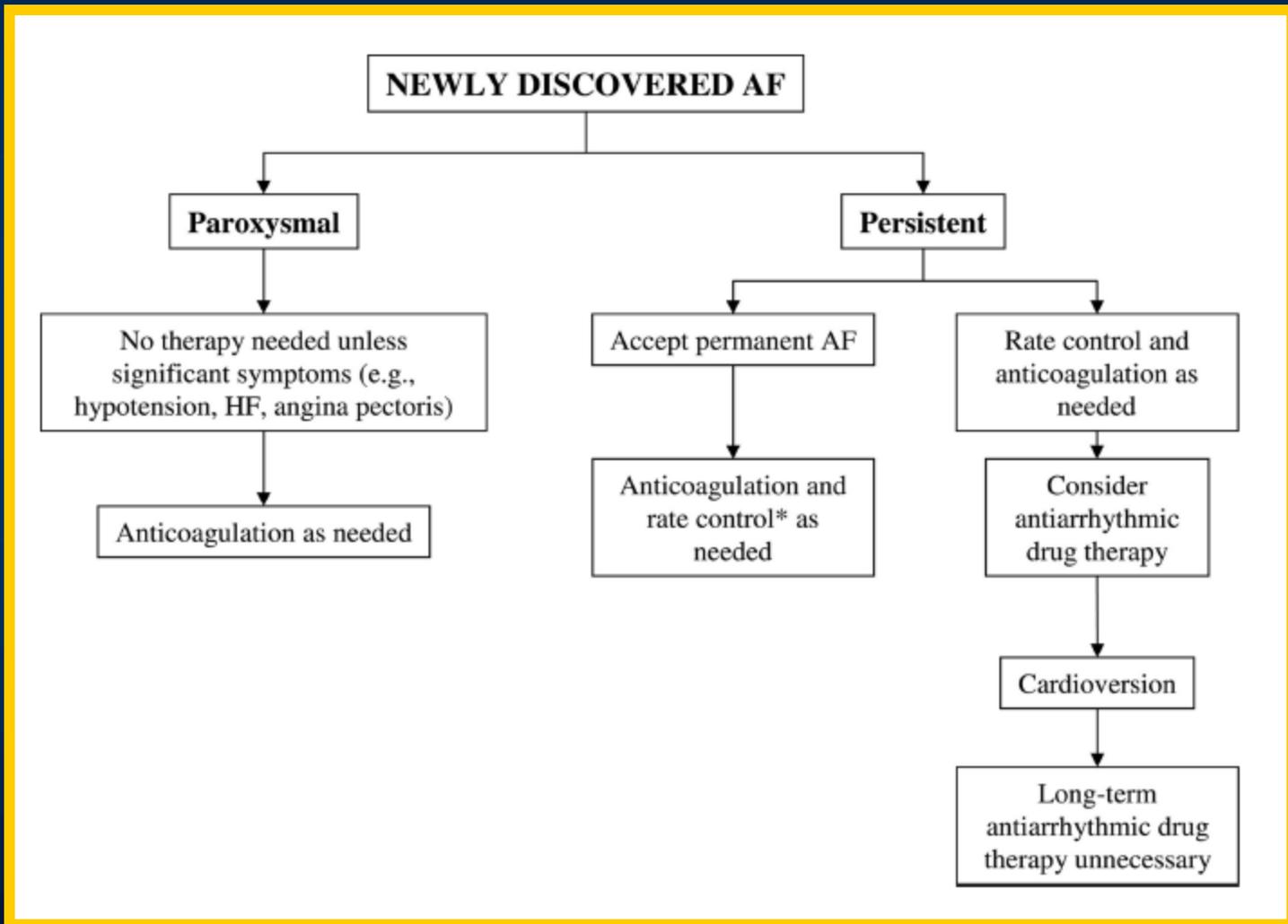
Selección de drogas antiarrítmicas para el mantenimiento del ritmo sinusal normal en pacientes con FA

- Puesto que la FA, una vez que se ha controlado la frecuencia y se ha anticoagulado, debería ser inherentemente una arritmia no letal, y
- Puesto que las drogas antiarrítmicas son relativamente similares en su eficacia para la FA
- Las guías actuales para la selección de drogas antiarrítmicas para la FA se enfocan principalmente en la seguridad como el principal factor de selección.

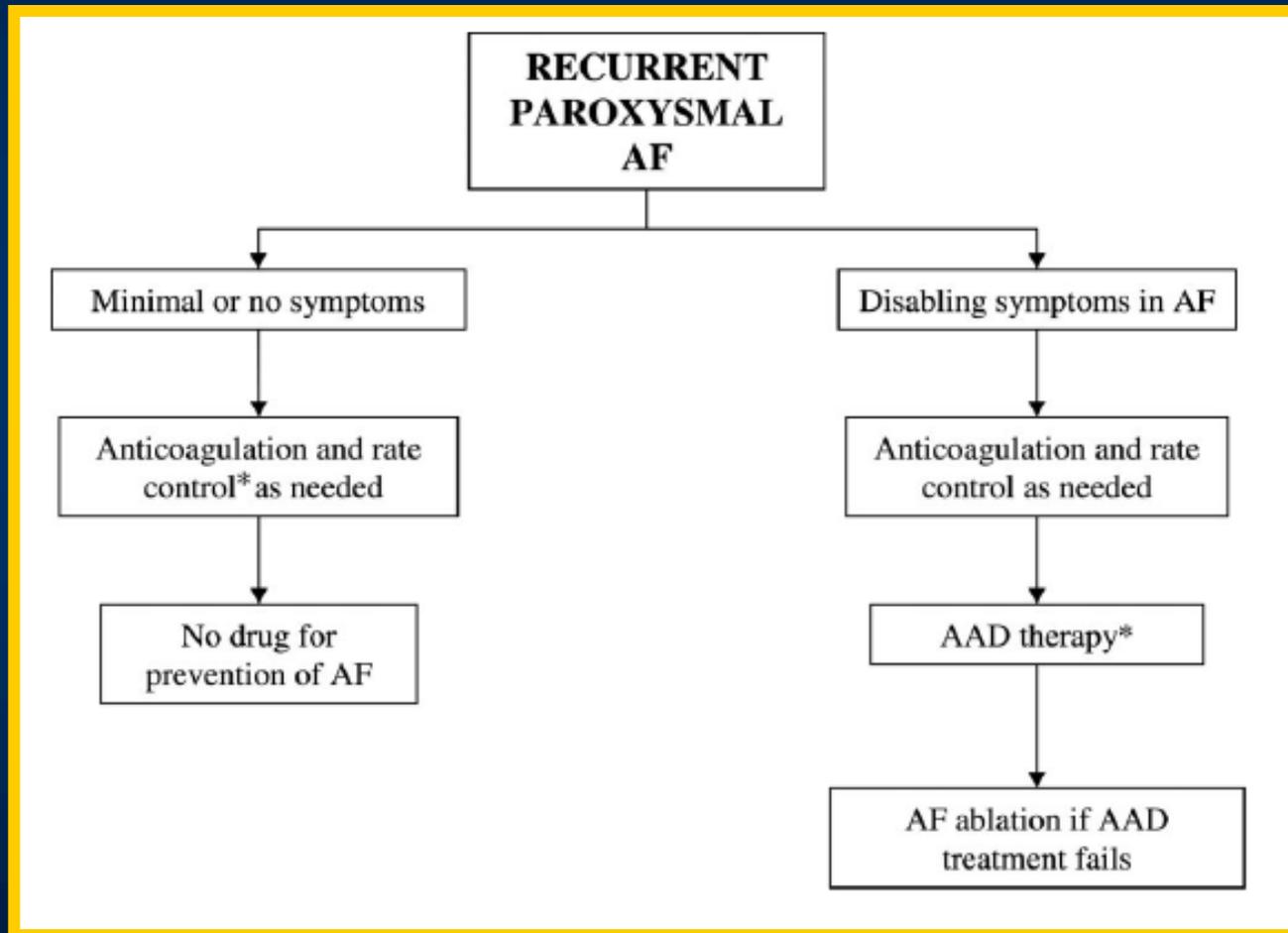
Selección de drogas antiarrítmicas para el mantenimiento del ritmo sinusal normal en pacientes con FA

- Puesto que la FA, una vez que se ha controlado la frecuencia y se ha anticoagulado, debería ser inherentemente una arritmia no letal, y
- Puesto que las drogas antiarrítmicas son relativamente similares en su eficacia para la FA
- Las guías actuales para la selección de drogas antiarrítmicas para la FA se enfocan principalmente en la seguridad como el principal factor de selección.
- *Para la mayoría de los pacientes, las drogas antiarrítmicas no se administran luego del primer episodio.*

Guías ACC/AHA/ESC 2006: Tratamiento farmacológico de primer episodio de FA/recientemente descubierto



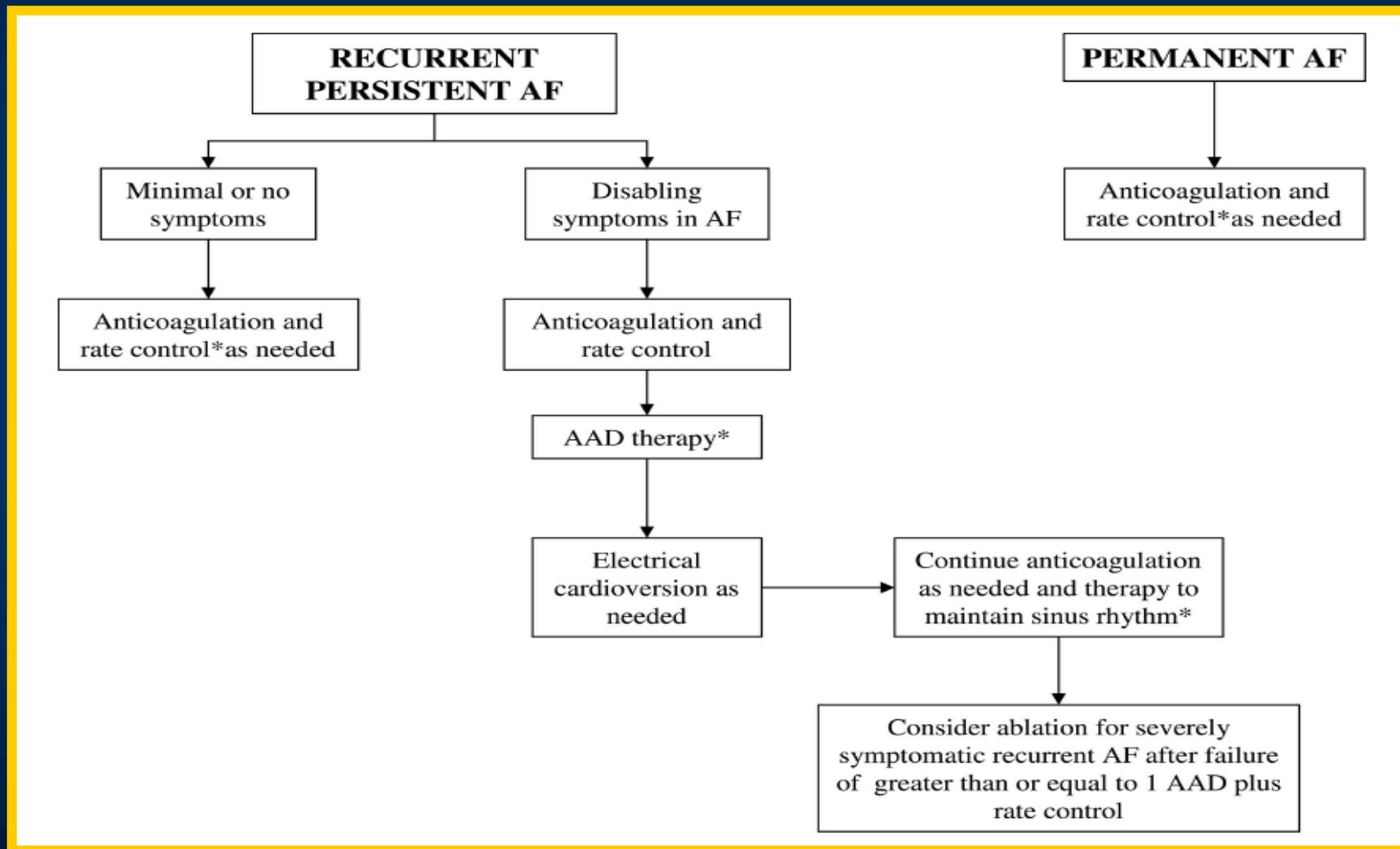
Guías ACC/AHA/ESC 2006: Tratamiento farmacológico de FA recurrente, paroxística



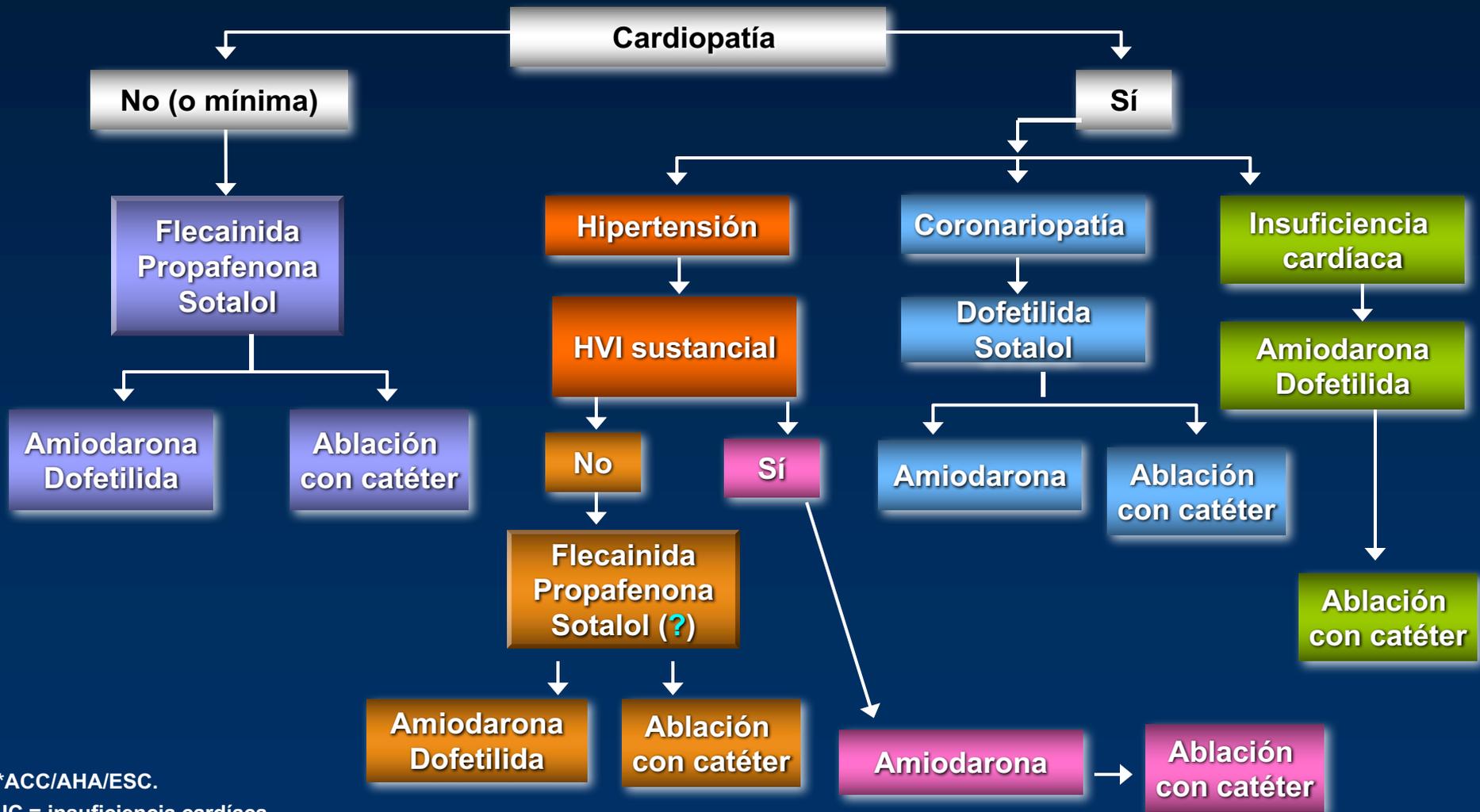
AAD = drogas antiarrítmicas

Fuster V, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):e149-e246.

Guías ACC/AHA/ESC 2006: Tratamiento antiarrítmico de FA recurrente persistente o permanente



Guías* de selección de drogas antiarrítmicas para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA: 2006



*ACC/AHA/ESC.

IC = insuficiencia cardíaca.

Fuster V, et al. *Circulation* 2006; 114:e257-e354.

Con permiso de la Fundación del American College of Cardiology y la American Heart Association, Inc.

Enfoque guiado por la seguridad

Problemas para la selección de drogas antiarrítmicas

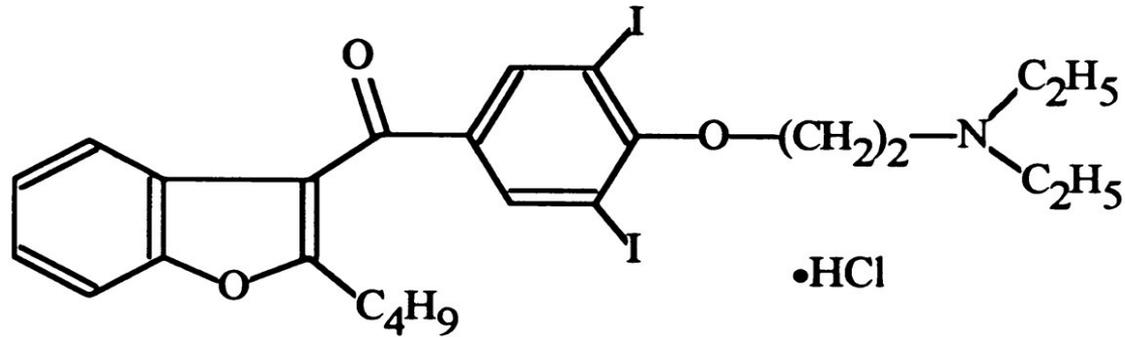
- ¿Funcionará (eficacia)?
- ¿El paciente la tomará (¡las pastillas no son eficaces si se quedan en el frasco!)?
 - Tolerancia, Conveniencia, Costo
- ¿Cuál es el riesgo (seguridad)?
 - Toxicidad orgánica
 - Proarritmia
 - Sistema de conducción e inotrópico
- ¿Hay problemas de dosis/interacciones?
- ¿Las guías respaldan esta decisión?

Problemas para la selección de drogas antiarrítmicas

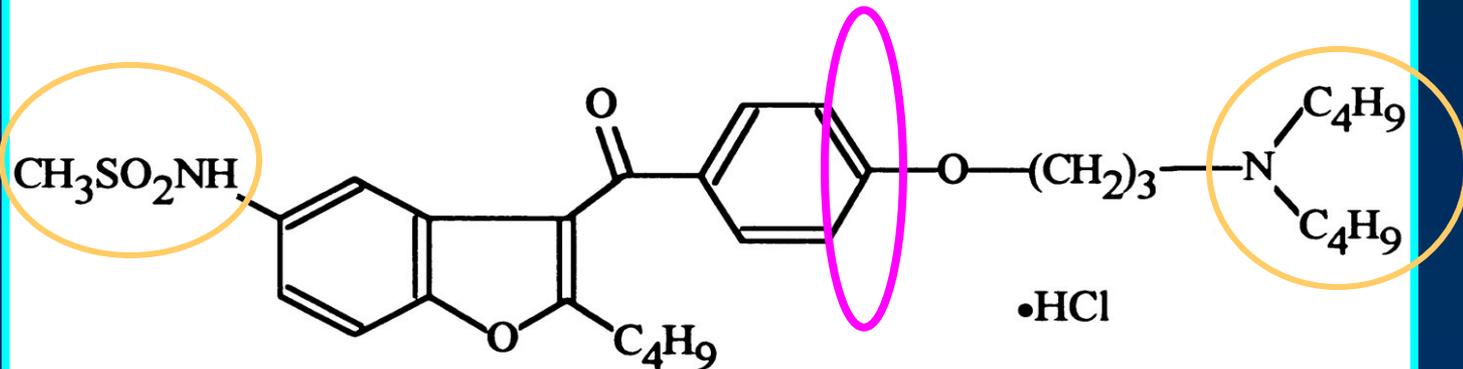
- ¿Funcionará (eficacia)?
- ¿El paciente la tomará (¡las pastillas no son eficaces si se quedan en el frasco!)?
 - Tolerancia, Conveniencia, Costo
- ¿Cuál es el riesgo (seguridad)?
 - Toxicidad orgánica
 - Proarritmia
 - Sistema de conducción e inotrópico
- ¿Hay problemas de dosis/interacciones?
- ¿Las guías respaldan esta decisión?

Todas nuestras drogas antiarrítmicas funcionan por algún/la mayor parte del tiempo, ¡pero ninguna es perfecta!

Dronedarone



Amiodarone (MW=682)



SR33589B/Dronedarone (MW=593)

Perfil químico y farmacológico de la dronedarona

- **Estructura química**

- Libre de yodo
 - No se ha informado sobre toxicidad tiroidea
- Metil-sulfonamida
 - Riesgo bajo de acumulación tisular

- **Propiedades farmacocinéticas**

- Vida Media : 27–31 horas
- Baja acumulación tisular

- **Mecanismo de acción**

- Bloqueantes multicanal
 - Bloquean los canales de Ca^{++} , Na^+ , K^+
 - Mayor especificidad auricular *in vitro* que la amiodarona
 - Mantienen la acción a frecuencias cardíacas crecientes
 - Reducen el potencial de reentrada
 - Bajo potencial proarrítmico
- Bloqueante del receptor adrenérgico
 - Control de frecuencia

Efectos de la dronedarona vs. amiodarona



Dronedarona (Multaq)

- El agente oral cuya aprobación por la FDA está más cercana, es la dronedarona – recibió una recomendación positiva del CardioRenal Advisory Committee el 18 de marzo de 2009
 - Similar a la amiodarona pero con una vida media más corta y toxicidad reducida
- Un ensayo para hallar la mejor dosis (DAFNE) demostró que 400 mg 2 veces por día es la única dosis que podemos considerar
- Un ensayo demostró efectos de reducción de la frecuencia (ERATO)
- Dos ensayos cruciales exitosos contra placebo en la FA demostraron eficacia y seguridad (EURIDIS y ADONIS)

Dronedarona (Multaq)

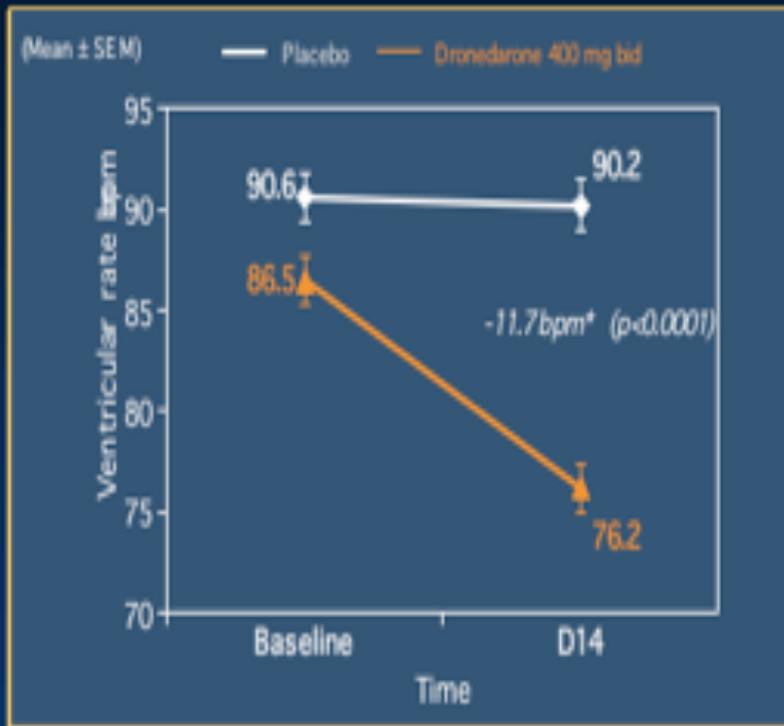
- Una ensayo sobre insuficiencia cardíaca severa (ANDROMEDA) demostró un riesgo de mortalidad excesivo
- Un ensayo crucial sobre pacientes con FA en “alto riesgo” (ATHENA) demostró su eficacia contra la FA y reducción de la mortalidad CV e internación y en objetivos adicionales: **ÉSTE ES EL ENSAYO MÁS IMPORTANTE**
- Un ensayo pequeño de control activo contra la amiodarona (DIONYSOS) presentó observaciones mezcladas

❖ Menor eficacia, mejor tolerancia

Ensayo de reducción de frecuencia ERATO

ERATO: Primary Study End-Point

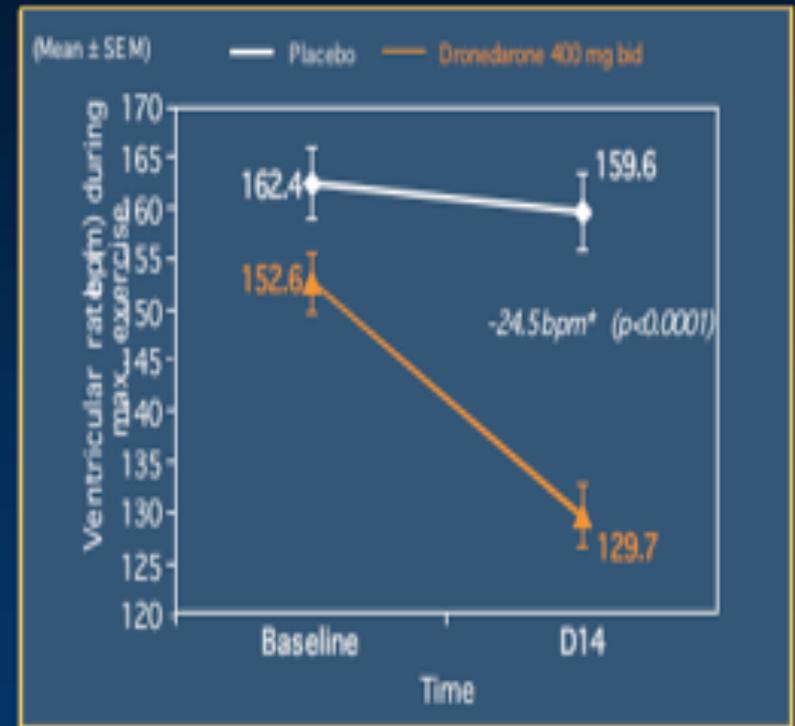
Dronedarone Significantly Decreased Ventricular Rate (24-hour Holter)



* Treatment effect estimate by ANCOVA

ERATO: Secondary Study End-Point

Dronedarone Significantly Decreased Maximal Exercise Ventricular Rate



* Treatment effect estimate by ANCOVA

EURIDIS y ADONIS:

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, con edades ≥ 21 años
- En ritmo sinusal por ≥ 1 hora en el momento de la randomización
- Con ≥ 1 episodio de fibrilación auricular/aleteo auricular (FA/AA) documentado por ECG en los últimos 3 meses

EURIDIS y ADONIS:

Principales criterios de exclusión

- Historia de *torsades de pointes*
- Bradicardia y/o anomalías de conducción severas
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) clases III o IV de NYHA
- Creatinina >150 µmol/L (1,7 mg/dL)
- Enfermedad extracardíaca severa
- Terapia previa con amiodarona interrumpida por ser ineficaz
- ≥3 drogas antiarrítmicas clases I/III previamente interrumpidas por ser ineficaces
- FA/AA permanente

EURIDIS y ADONIS:

Objetivos del estudio

Objetivo primario

- **Tiempo desde la randomización hasta la primera recurrencia documentada de FA/AA**
 - Definida como un episodio de 10 minutos de duración o más, según lo indicado por 2 ECG de 12 derivaciones o trazados TTM consecutivos, registrados aproximadamente con 10 minutos de diferencia y ambos mostrando FA/AA

Objetivos secundarios

- **Frecuencia ventricular promedio durante la FA/AA en la primera recurrencia de FA/AA registrada (ECG de 12 derivaciones o TTM)**
- **Tiempo desde la randomización hasta el primer episodio sintomático de FA/AA**

EURIDIS y ADONIS:

Características demográficas¹

ESTUDIO		Placebo	Dronedarona 400 mg 2 veces por día	Total
EURIDIS		n=201	n=411	n=612
Edad (años)	Promedio (DE)	61 (11)	62 (10)	62 (10)
	≥75	14 (7%)	45 (11%)	59 (10%)
Sexo	Fem	61 (30%)	126 (31%)	187 (31%)
FA persistente/FA paroxística		37/63%	37/63%	37/63%
ADONIS		n=208	n=417	n=625
Edad (años)	Promedio (DD)	63 (11)	65 (11)	64 (11)
	≥75	24 (12%)	82 (20%)	106 (17%)
Sexo	Fem	68 (33%)	124 (30%)	192 (30%)
FA persistente/FA paroxística		22/78%	22/78%	22/78%

EURIDIS y ADONIS:

Pacientes con ICC concomitante¹

ESTUDIO	Placebo	Dronedarona 400 mg 2 veces por día (n=411)	Total
EURIDIS	(n=201)		(n=612)
FEVI, % promedio (DE)	59,83 (9,37)	59,57 (10,25)	59,65 (9,97)
Min–Max	20,0–84,0	15,0–93,4	15,0–93,4
Pacientes con ICC	37 (18,4%)	65 (15,8%)	102 (16,7%)
Clase I NYHA	16 (8,0%)	19 (4,6%)	35 (5,7%)
Clase II NYHA	21 (10,4%)	46 (11,2%)	67 (10,9%)
ADONIS	(n=208)	(n=417)	(n=625)
FEVI, % mean (DE)	57,21 (12,24)	57,91 (11,23)	57,68 (11,57)
Min–Max	5,5–82,0	5,0–83,0	5,0–83,0
Pacientes con ICC	36 (17,3%)	78 (18,7%)	114 (18,2%)
Clase I NYHA	10 (4,8%)	28 (6,7%)	38 (6,1%)
Clase II NYHA	26 (12,5%)	50 (12,0%)	76 (12,2%)

FEVI: Fracción de eyección del VI; NYHA: New York Heart Association

1. Datos en archivo

JCVEP 2006 12: suppl

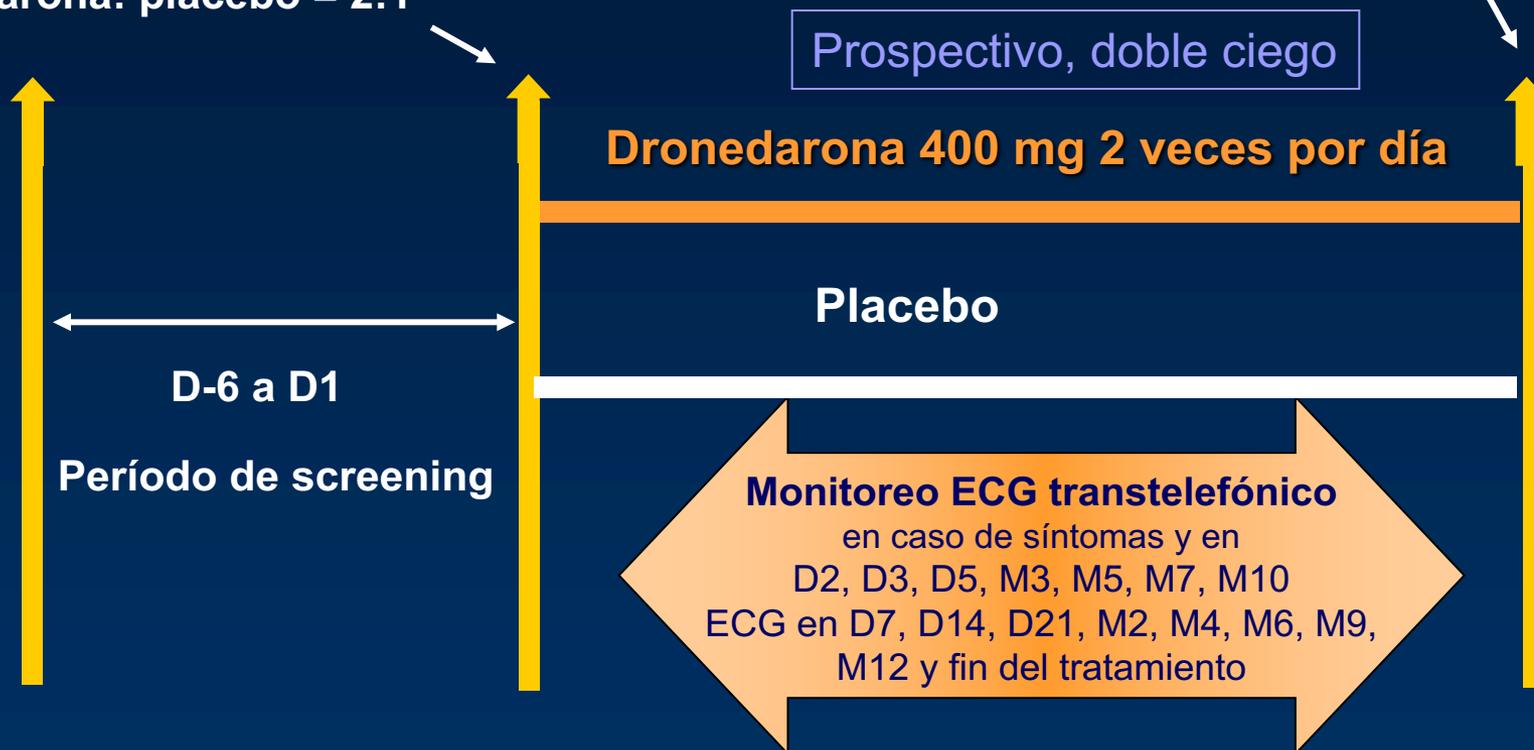
Singh et al. N Engl J Med 2007; 357:987-989.

EURIDIS y ADONIS – Diseño del estudio

randomización

dronedaronas: placebo = 2:1

Criterio de eficacia primaria de la randomización a 1 año

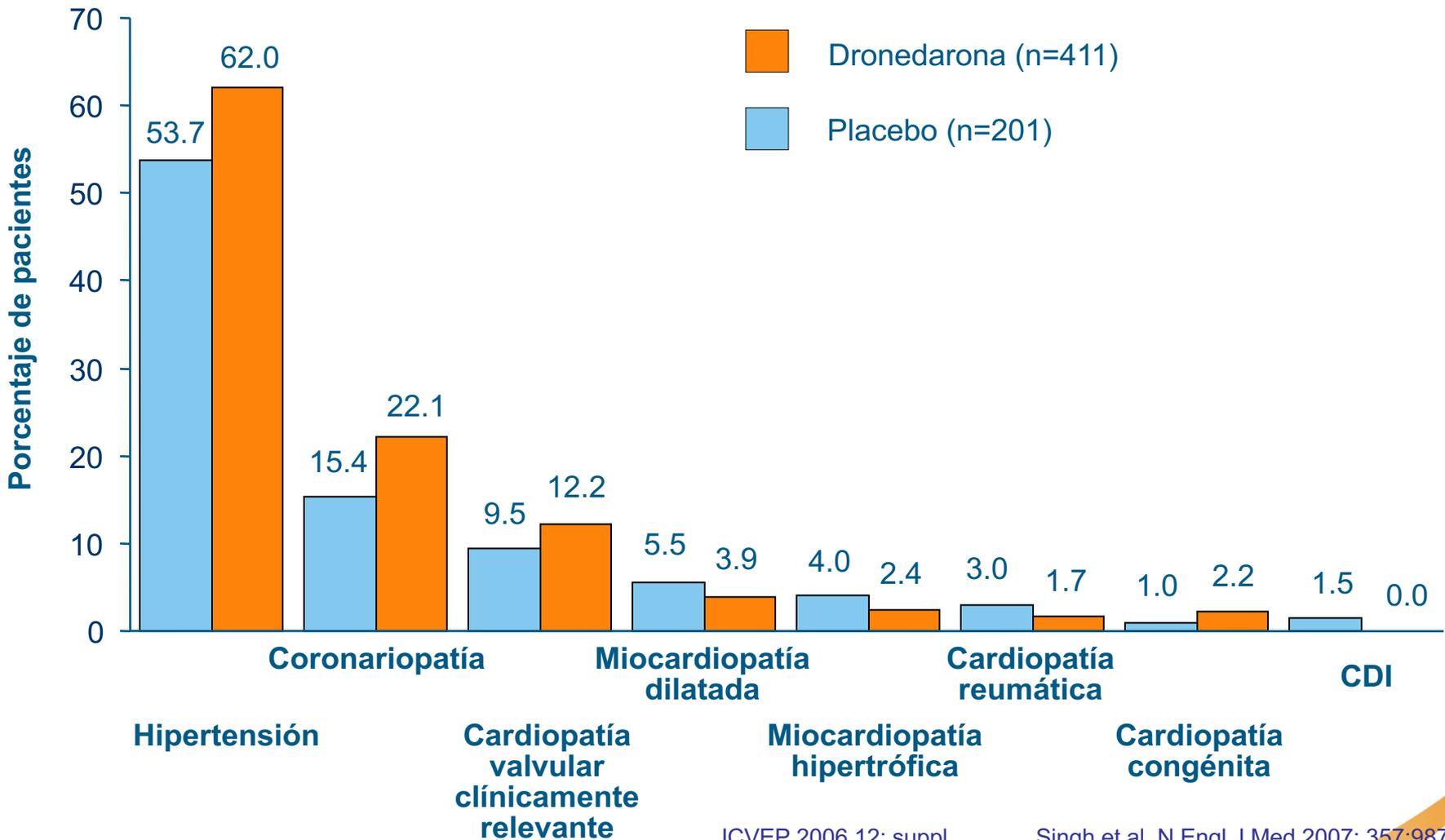


Población del ensayo:

	Placebo n:	Dronedaronas n:	Total n:
ADONIS	208	417	625
EURIDIS	201	411	612
Total n:	409	828	1,237

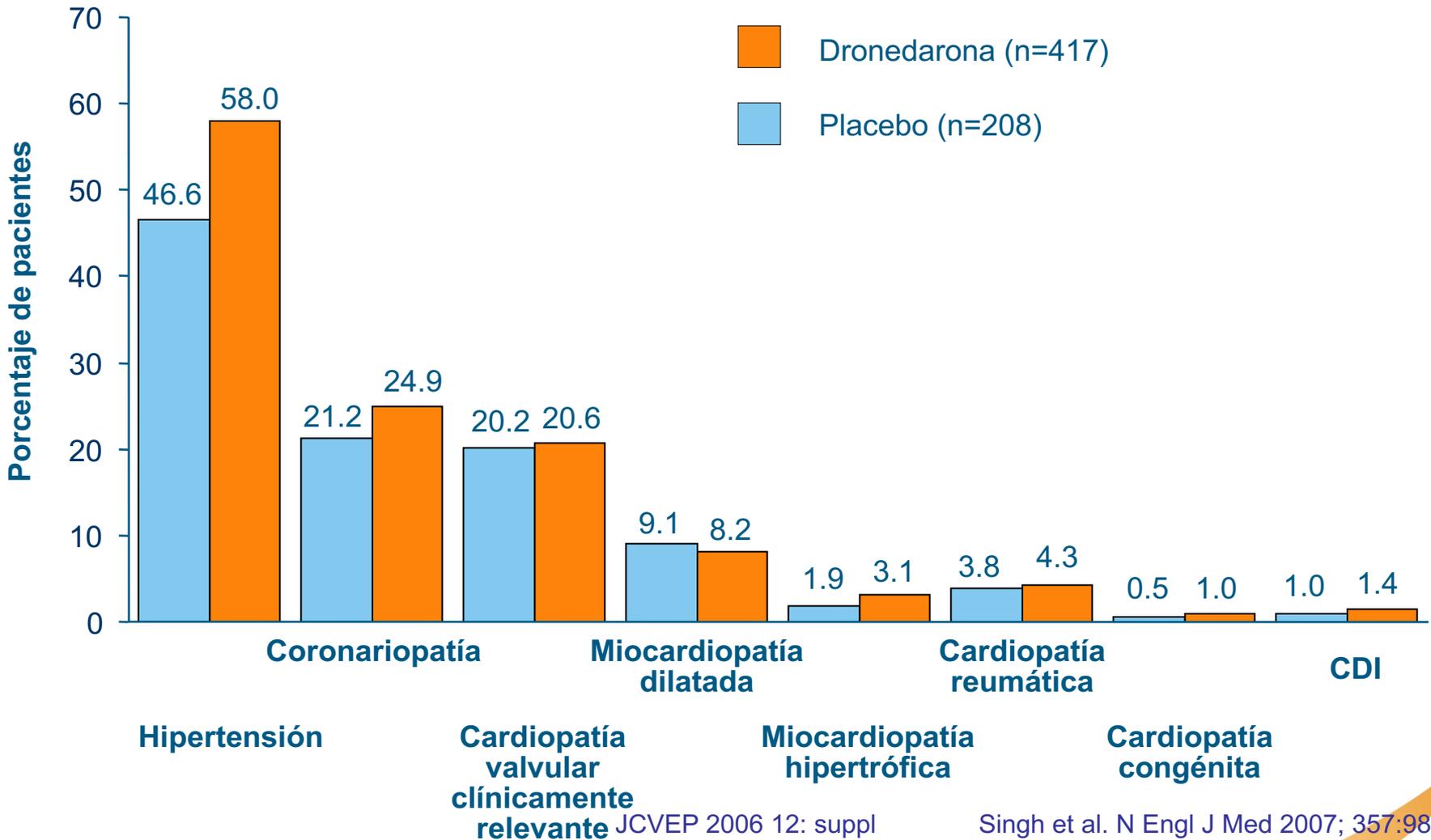
EURIDIS:

Historia cardiovascular



ADONIS:

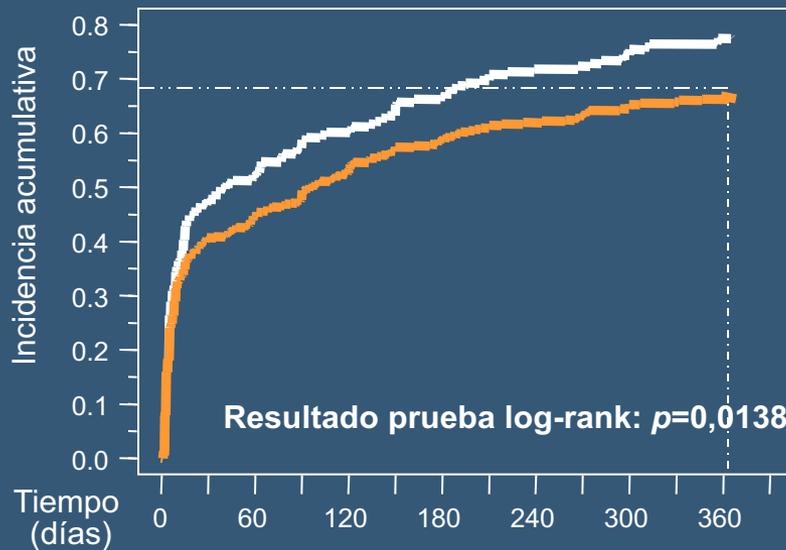
Historia cardiovascular



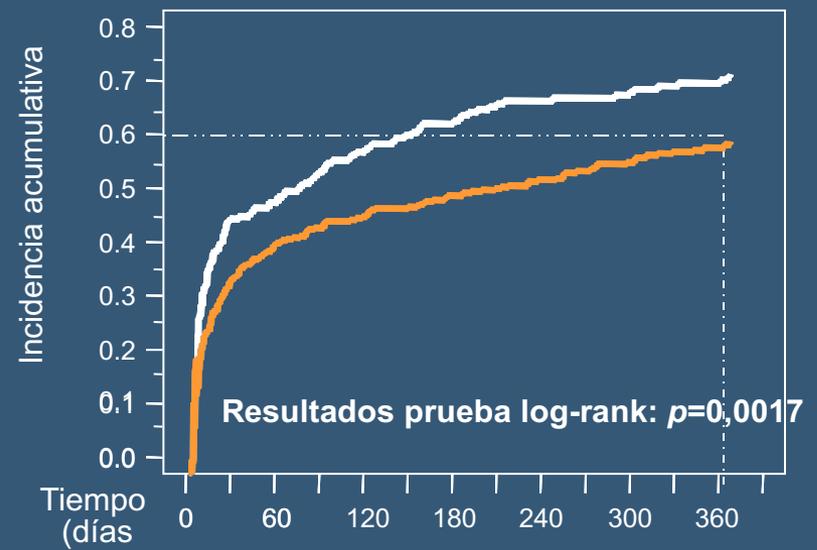
EURIDIS y ADONIS

Objetivo primario: Pacientes con primera recurrencia de FA/AA

EURIDIS



ADONIS

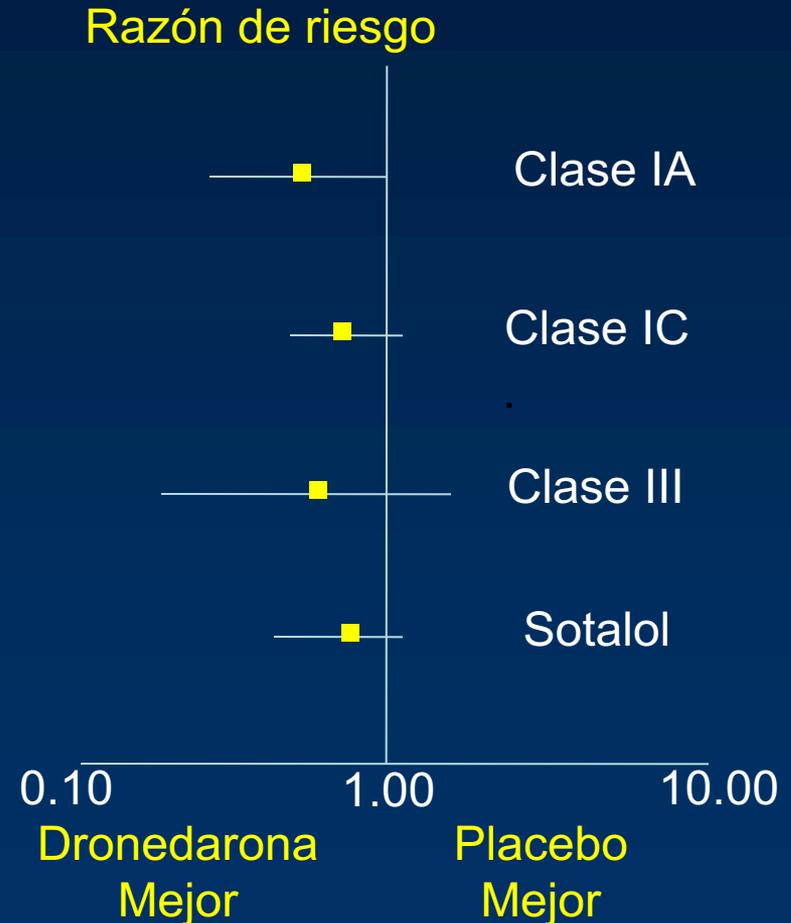


— Placebo — Dronedarona 400 mg 2 veces por día

Reducción significativa y consistente de primera recurrencia de FA/AA

EURIDIS y ADONIS: Resultados en pacientes en los que drogas antiarrítmicas previas fallaron

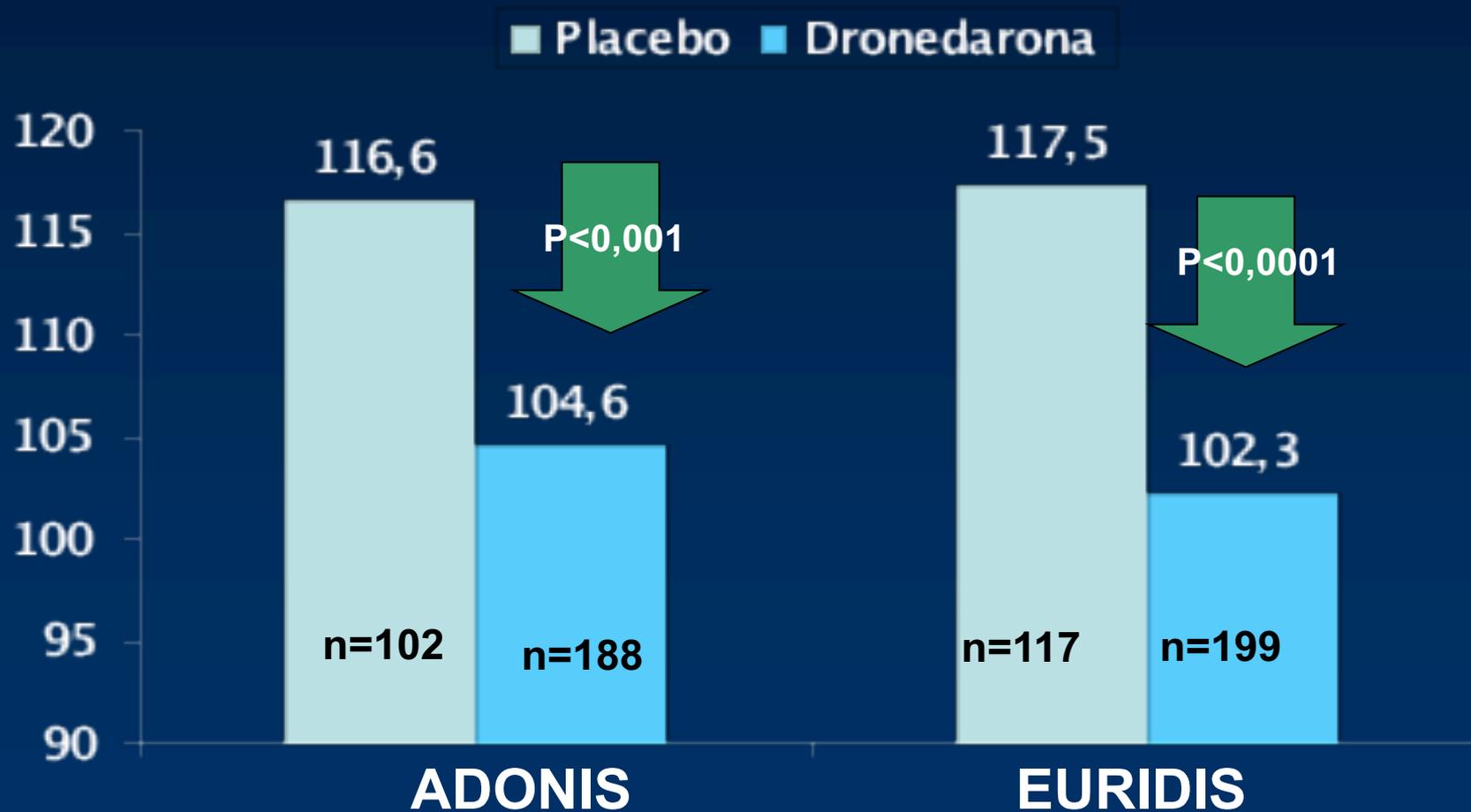
- Se realizó un análisis post-hoc para evaluar la eficacia de la dronedarona en la reducción de recurrencias de FA en pacientes en los que al menos 1 droga antiarrítmica previa falló por ser ineficaz.
- La dronedarona tendió a ser superior al placebo en cada subgrupo de pacientes: 41 en quienes una droga clase IA falló, 170 en quienes una droga clase IC falló, 160 en quienes falló el sotalol y 45 en quienes falló otra droga clase III.



EURIDIS y ADONIS:

La dronedarona reduce significativa y consistentemente la frecuencia ventricular en la primera recurrencia de FA/AA

Frecuencia ventricular promedio (TTEM)



EURIDIS y ADONIS

Datos de tolerabilidad y seguridad agrupados

Incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE por sus siglas en inglés)	Placebo	Dronedarona 400 mg 2 veces por día
	n=409	n=828
Pacientes con cualquier TEAE	62,8%	67,4%
Pacientes con cualquier TEAE serio	15,6%	14,3%
TEAE severos que resultan en muerte*	0,7%	1% **
Pacientes en quienes se interrumpió permanentemente la droga del estudio luego de cualquier TEAE	6,1%	9,7%

- Sin evidencias de proarritmia, especialmente sin casos de torsades de pointes en el seguimiento de 12 meses
- No se detectaron trastornos tiroideos (monitoreo hormonal sistemático) o toxicidad hepática o pulmonar; sin cambios epidérmicos o en la córnea
- 148 pacientes interrumpieron la amiodarona sin aclaramiento y sin cambios ECG

* durante el período de tratamiento: entre la 1ª y última administración de la droga del estudio + 10 días ** violó el protocolo

ANDROMEDA

- **Ensayo de mortalidad realizado en un grupo de pacientes en los que la FA no fue el blanco de la indicación :**
 - Evaluar el beneficio potencial de la dronedarona en la reducción de la mortalidad e internaciones por ICC en pacientes con ICC severa (III/IV)
 - Confirmar la ausencia de efectos adversos sobre la mortalidad y el perfil no proarrítmico en una población a una frecuencia alta de mortalidad y un riesgo alto de desarrollar torsades de pointes
 - Evaluar más el perfil de la seguridad de la dronedarona

ANDROMEDA

- **Ensayo de mortalidad realizado en un grupo de pacientes en los que la FA no fue el blanco de la indicación :**

- Evaluar el beneficio potencial de la dronedarona en la reducción de la mortalidad e internaciones por ICC en pacientes con ICC severa (III/IV)
- Confirmar la ausencia de efectos adversos sobre la mortalidad y el perfil no proarrítmico en una población a una frecuencia alta de mortalidad y un riesgo alto de desarrollar torsades de pointes
- Evaluar más el perfil de la seguridad de la dronedarona

Objetivo primario: Tiempo hasta la muerte u hospitalización por IC agravada

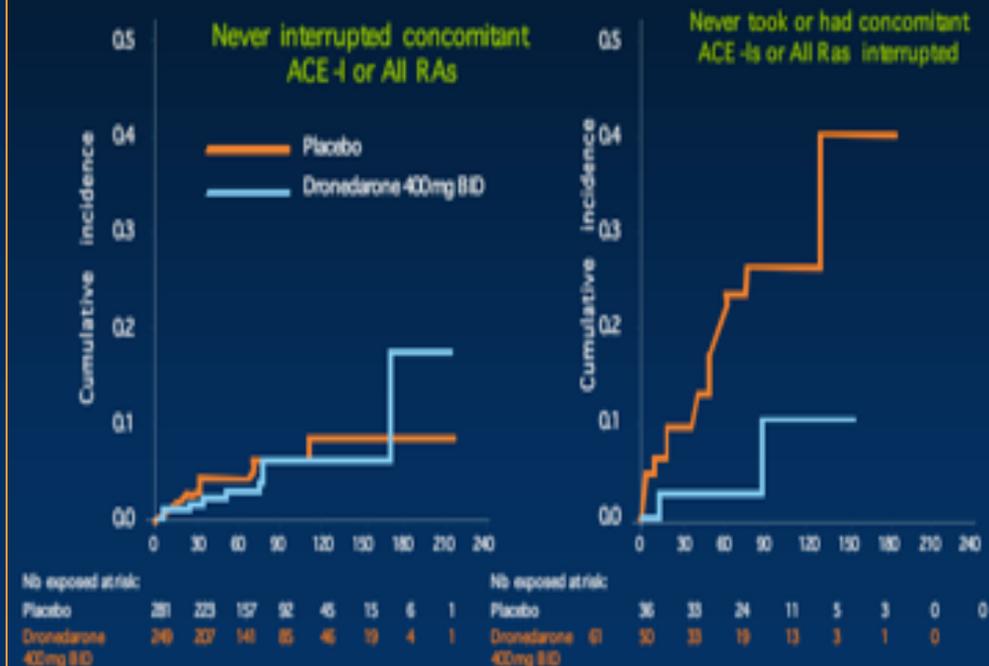
	Placebo N= 317	Dronedarona 400 mg 2 veces por día N = 310
No. de pacientes con objetivo	40	53
RR	1.38	
95% IC	(0,918-2,088)	
Resultados de prueba log-rank (valor de p)	0,118	

Mortalidad por todas las causas: Placebo n=12, Dronedarona n=25
Razón de riesgo 2,13, p=0,03

No se registraron TdP en el ANDROMEDA.

Un análisis post-hoc en el ANDROMEDA indicó una fuerte correlación entre la incidencia más alta de muertes y la interrupción de IECA/BRA en el grupo con dronedarona

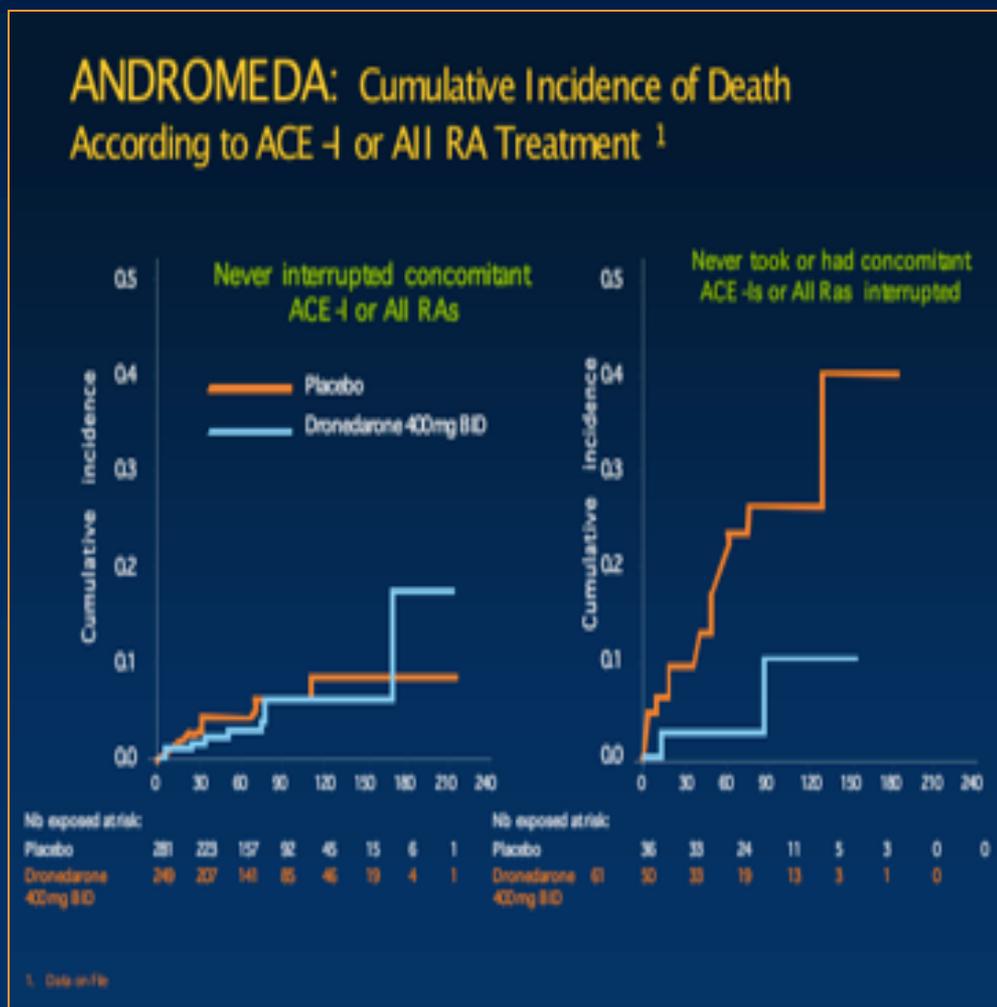
ANDROMEDA: Cumulative Incidence of Death According to ACE-I or All RA Treatment ¹



¹ Data on file

Un análisis post-hoc en el ANDROMEDA indicó una fuerte correlación entre la incidencia más alta de muertes y la interrupción de IECA/BRA en el grupo con dronedarona

- Muy probablemente esto ocurrió porque los investigadores detuvieron el tratamiento con IECA/BRA por un aumento en la creatinina sérica.
- El aumento de la creatinina parece deberse a un problema de secreción/reabsorción en vez de a un índice de filtración glomerular reducido por la dronedarona.
- La interrupción de los agentes inhibidores del SRA puede haber resultado en un agravamiento rápido de la IC, incluso aunque no pueda descartarse un efecto inotrópico negativo de la dronedarona en pacientes con función VI gravemente deteriorada.



ATHENA: Ensayo de FA de alto riesgo

- 4628 pacientes con FA y:
 - Edad 75 o más, o
 - Edad 70 más 1 factor de riesgo (hipertensión, DM, ACV/AIT, AI 50 mm o más, FEVI 40% o menos)
 - Inicialmente se permitió el reclutamiento de pacientes más jóvenes con marcadores de riesgo, pero un apéndice temprano al ensayo cambió la edad más baja a 70
 - Solamente el 6% tenía FA solitaria; se excluyó la IC clase IV
- Dronedarona 400 mg 2 veces por día o placebo se administró en un ensayo prospectivo, randomizado, doble ciego, con un seguimiento mínimo de 1 año y un objetivo primario de eficacia de mortalidad total/1^a internación CV.

ATHENA: Objetivos del ensayo

- **Objetivo primario:**

- Tiempo hasta la primera internación por eventos cardiovasculares o muerte por cualquier causa

- **Objetivos secundarios:**

- Muerte por cualquier causa
- Muerte por causas cardiovasculares
- Primera internación por eventos cardiovasculares

- **Los análisis adicionales realizados incluyeron:**

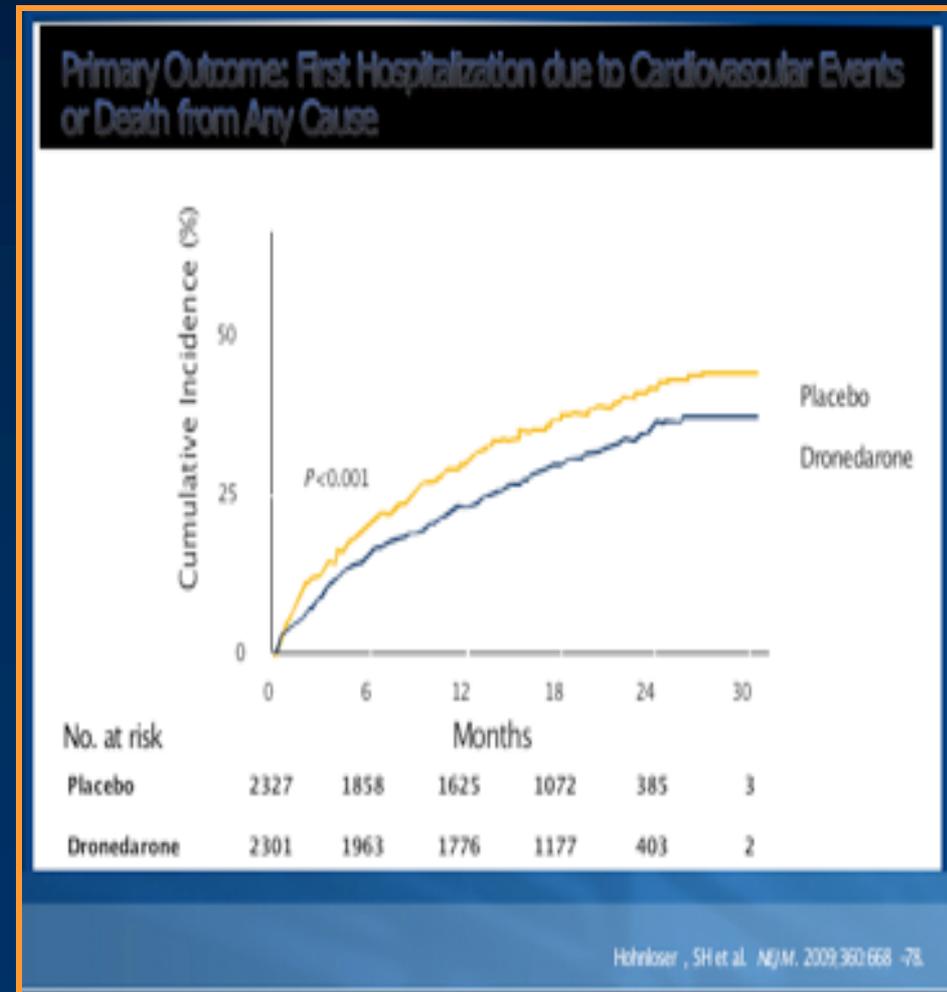
- Efectos sobre la FA
- Efectos sobre otros objetivos CV
- Efectos sobre el ACV

En el ATHENA la Dronedaron:

- **Redujo la mortalidad total/1ª internación CV**
 - Razón de riesgo 0,76, $p < 0,001$
 - Tendencia hacia mortalidad total reducida
razón de riesgo 0,84, $p = 0,176$
- **Redujo la 1ª internación CV**
 - Razón de riesgo 0,75, $p < 0,001$
- **Redujo la muerte CV**
 - Razón de riesgo 0,71, $p = 0,034$
- **Redujo la muerte arrítmica**
 - Razón de riesgo 0,55, $p = 0,01$

En el ATHENA la Dronedaronna:

- **Redujo la mortalidad total/1ª internación CV**
 - Razón de riesgo 0,76, $p < 0,001$
 - Tendencia hacia mortalidad total reducida
razón de riesgo 0,84, $p = 0,176$
- **Redujo la 1ª internación CV**
 - Razón de riesgo 0,75, $p < 0,001$
- **Redujo la muerte CV**
 - Razón de riesgo 0,71, $p = 0,034$
- **Redujo la muerte arrítmica**
 - Razón de riesgo 0,55, $p = 0,01$



En el ATHENA

- Mortalidad total:

	Dronedaron	Placebo
	116	139
CV	63	90
No CV	49	53
CV no arrít	17	18
CV arrít	26	48
- La disminución en internaciones se debió principalmente a:
 - FA disminuida: $p < 0,001$
 - Síndrome coronario agudo disminuido: $p = 0,030$
 - Internaciones CV sin FA/AA disminuidas: razón de riesgo 0,86, $p = 0,02^*$

ATHENA: Resultados por características basales seleccionadas

Característica	Pacientes (no/total no)	Dronaderona mejor	Placebo mejor
Edad			
≥75 años	942/2703	—	
≤ 75 años	709/1925	—	
Sexo			
Masc	850/2459	—	
Fem	801/2169	—	
Presencia de FA o aleteo			
Sí	396/1155	—	
No	1255/3473	—	
Cardiopatía estructural			
Sí	1115/2732	—	
No	524/1853	—	
Cualquier IC congestiva			
Sí	603/1365	—	
No	1048/3263	—	
FEVI			
<35%	86/179	—	
35 a <45%	145/361	—	
≥45%	1387/4004	—	
Uso de IECA o BRA			
Sí	1175/3216	—	
No	476/1412	—	
Uso de beta-bloqueantes			
Sí	1226/3269	—	
No	425/1359	—	

Razón de riesgo (95% IC)

0,1 1,0 10,0

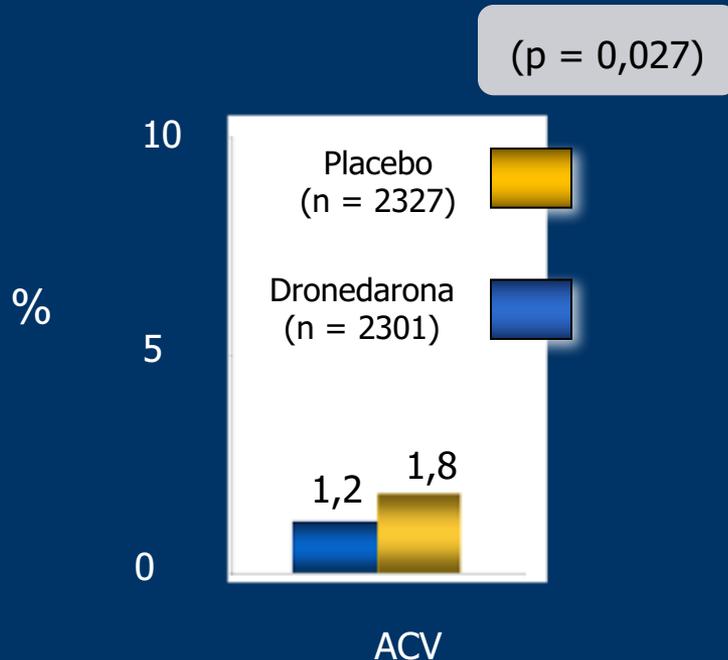
En el ATHENA:

- Las interrupciones fueron similares para la dronedarona (30,2%) y el placebo (30,8%).
- Las interrupciones por eventos adversos fueron 12,7% para la dronedarona y 8,2% para el placebo.
 - Para la dronedarona, la mayoría fueron síntomas gastrointestinales.
 - Para el placebo, la mayoría fueron recurrencias de FA.
 - No hubo diferencias en eventos adversos dermatológicos, pulmonares, tiroideos.
- 4% con dronedarona mostró un aumento en suero [creatinina]
 - No hubo retiros excesivos de IECA/BRA

ATHENA Update September 2008

Diseño del ensayo: Pacientes en riesgo alto con fibrilación o aleteo auricular paroxístico o persistente fueron randomizados a dronedarona 400 mg dos veces por día o placebo. Los pacientes fueron seguidos por un promedio de 21 meses.

La dronedarona redujo el ACV 34% *



- La reducción significativa del ACV se sumó a la terapia anti-trombótica de base
- En forma similar al objetivo primario, apareció precozmente y se mantuvo durante el seguimiento.

Dronedarona: Impresión

- Un agente efectivo para la FA en comparación con el placebo, en gran variedad de pacientes.
- Un régimen de una sola dosis: 400 mg 2 veces por día.
- Buen perfil de seguridad y tolerancia con esta dosis sin toxicidad orgánica significativa en ensayos de hasta 3 años de seguimiento.
- Mínimas interacciones farmacológicas hasta la fecha, pero el efecto sobre la creatinina en suero debe tenerse presente.
- Beneficios clínicamente importantes en pacientes con FA de “alto riesgo” (sin IC severa), que puede originar un nuevo estándar para el desarrollo de drogas antiarrítmicas.

ATHENA Summary

- ATHENA es el ensayo más grande para la FA hasta la fecha
- Los resultados muestran que la dronedarona prolonga significativamente el tiempo hasta la recurrencia de FA en comparación con el placebo
- No hubo diferencias significativas entre el placebo y la dronedarona en la mortalidad por todas las causas
- Sin embargo, la dronedarona redujo la mortalidad CV, las internaciones CV, el síndrome coronario agudo, las muertes arrítmicas, el ACV, etc. [un problema significativo de marketing].
- Los eventos adversos que ocurrieron significativamente con mayor frecuencia con la dronedarona que con placebo, incluyeron bradicardia, prolongación del intervalo QT, diarrea, náusea, erupción cutánea y un aumento del nivel de creatinina en suero
- Sin embargo, los índices de interrupción total para la dronedarona y el placebo fueron idénticos y no hubo toxicidad pulmonar o tiroidea evidente y no hubo muertes por TDP/FV en esta población con FA de “alto riesgo” en los pacientes tratados con dronedarona.

DIONYSOS

- Ensayo sobre control activo requerido por el proceso de aprobación de la Unión Europea.
- 504 pacientes con:
 - FA persistente (>72 hrs; para quien se indicó tratamiento CV y drogas antiarrítmicas; todos anticoagulados)
 - Estudiados en un estudio de grupo paralelo, doble ciego, randomizado y a corto plazo. [Seguimiento promedio 7 meses]
- Dosaje:
 - Dronedarona 400 mg 2 veces por día
 - Amiodarona 600 mg/d por 4 semanas, luego mg/d
- *La dronedarona fue menos efectiva pero se toleró mejor que la amiodarona*

- **Objetivo primario de eficacia:** FA recurrente luego de cardioversión con CD o interrupción prematura de droga por intolerancia o por no ser eficaz:
 - Dronedarona 73,9%, Amiodarona 55,3% ($p < 0,001$)
 - FA recurrente:
Dronedarona 36,5%, Amiodarona 24,3%
 - Interrupción de la droga:
Amiodarona en 34 pacientes, Dronedarona en 26 pacientes

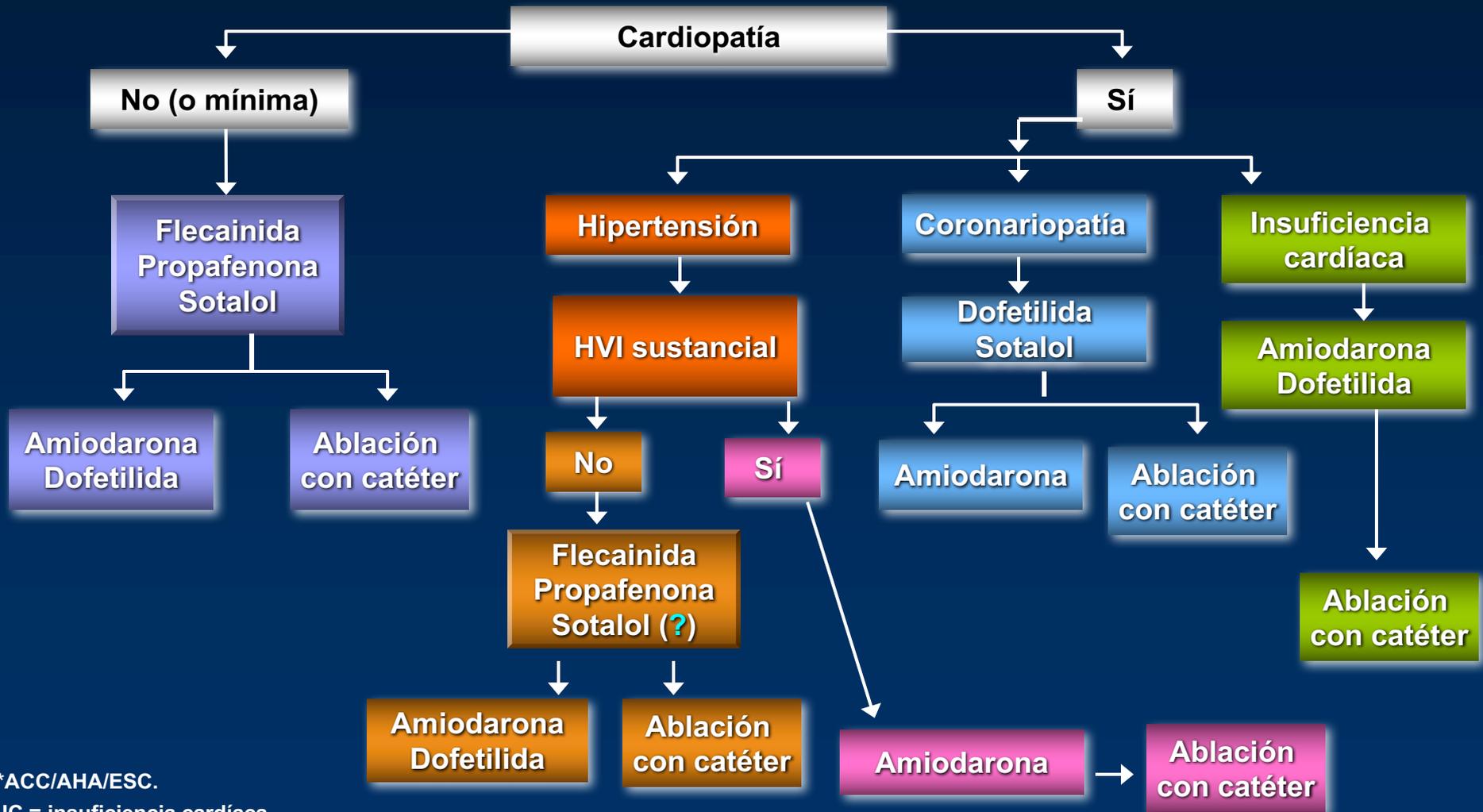
DIONYSOS

- **Objetivo primario de seguridad:** eventos adversos tiroideos, hepáticos, pulmonares, neurológicos, dermatológicos, oculares, GI e interrupción prematura de la droga por evento adverso:
 - Dronedarona en 83 pacientes, amiodarona en 107 pacientes (reducción de 20% a favor de la dronedarona) ($p=0,1291$)
 - La dronedarona tuvo menos interrupciones prematuras de la droga por eventos adversos (13 vs 28) tiroideos (2 vs 15), neurológicos (3 vs 17), pero más eventos GI (32 vs 13). Esto fue consistente con las expectativas según los datos de ensayos anteriores
 - La dronedarona también presentó menos bradicardias (8 vs 22) y menos prolongaciones QT pronunciadas (27 vs 52)
 - No se observaron TdP en el ensayo
 - Aunque el ensayo no se diseñó para evaluar la mortalidad, hubo menos muertes por dronedarona (2) que por amiodarona (5).

Ranolazina

- La ranolazina se ha identificado como un bloqueante del canal de sodio en un estado inactivo, con muy poco efecto sobre el INa máximo en el miocardio ventricular y a veces auricular.
- La ranolazina también bloquea el I_{Kr} , y puede prolongar el intervalo QT.
- Los estudios realizados in-vivo han sugerido un potencial para prevenir la FA.
- Los datos hasta la fecha en humanos indican un potencial antiarrítmico ventricular y auricular en pacientes isquémicos.
- Sus efectos en el ensayo MERLIN y sus propiedades EF antiarrítmicas se detallan ahora en el prospecto de la droga.
- Se están desarrollando ensayos de FA.

Guías* de selección de tratamiento antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA: 2006



*ACC/AHA/ESC.

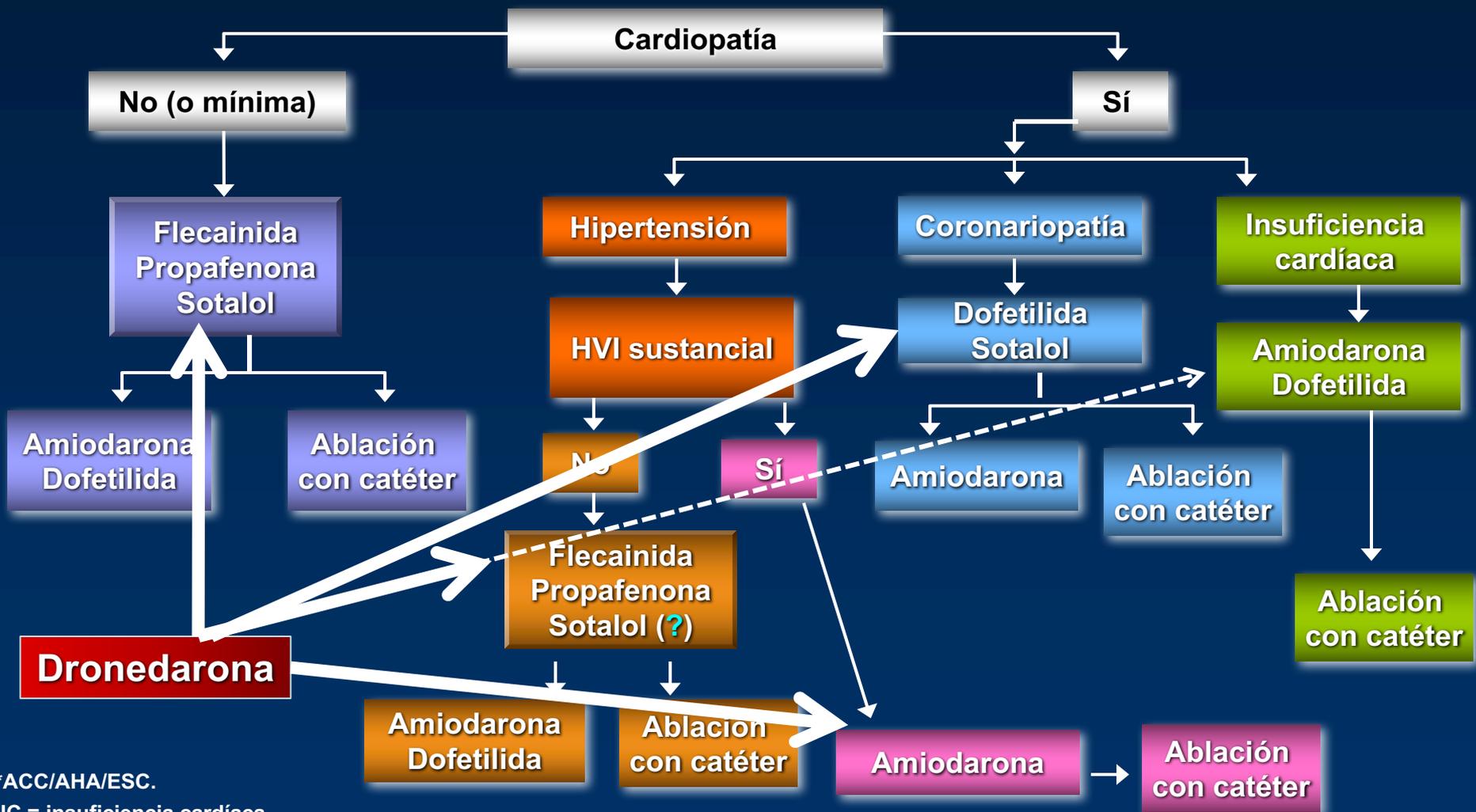
IC = insuficiencia cardíaca.

Fuster V, et al. *Circulation* 2006; 114:e257-e354.

Con permiso de la Fundación del American College of Cardiology y la American Heart Association, Inc.

Enfoque guiado por la seguridad

Guías* de selección de tratamiento antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA: Mi proyección si la dronedarona estuviera disponible



*ACC/AHA/ESC.

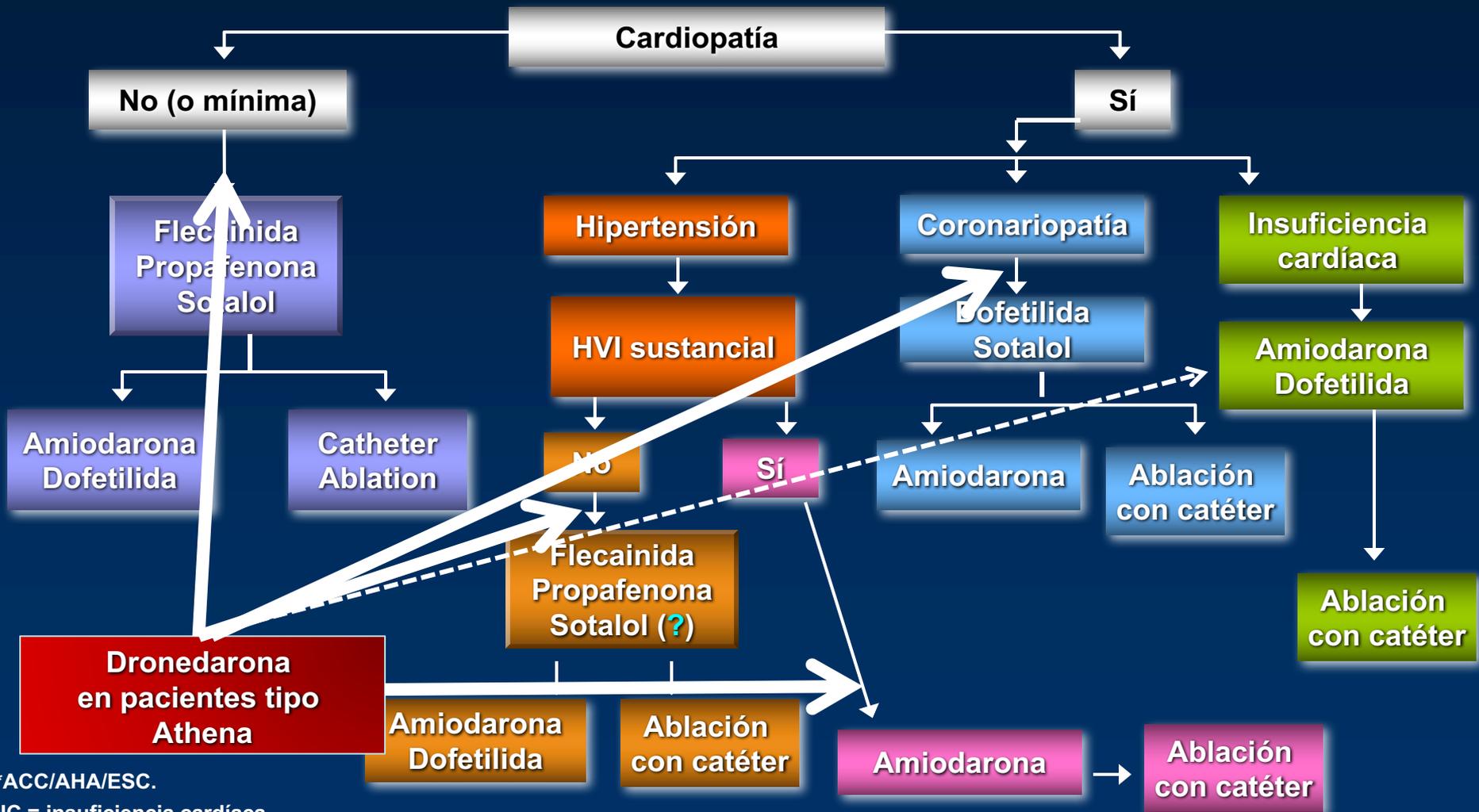
IC = insuficiencia cardíaca.

Fuster V, et al. *Circulation* 2006; 114:e257-e354.

Con permiso de la Fundación del American College of Cardiology y la American Heart Association, Inc.

Enfoque guiado por la seguridad

Guías* de selección de tratamiento antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA: Mi proyección si la dronedarona estuviera disponible



*ACC/AHA/ESC.

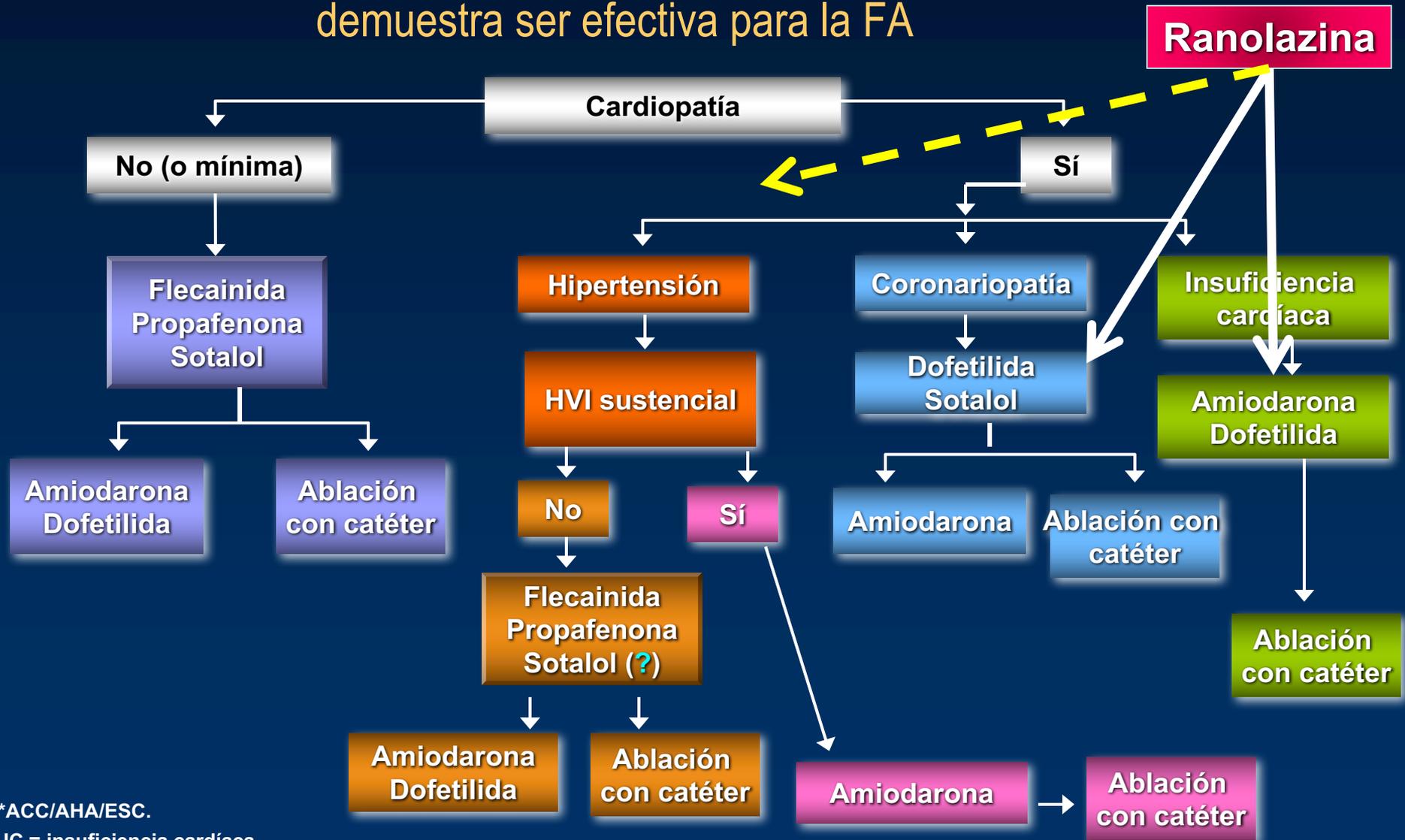
IC = insuficiencia cardíaca.

Fuster V, et al. *Circulation* 2006; 114:e257-e354.

Con permiso de la Fundación del American College of Cardiology y la American Heart Association, Inc.

Enfoque guiado por la seguridad

Guías* de selección de tratamiento antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA: Mi proyección si la ranolazina demuestra ser efectiva para la FA



*ACC/AHA/ESC.

IC = insuficiencia cardíaca.

Fuster V, et al. *Circulation* 2006; 114:e257-e354.

Con permiso de la Fundación del American College of Cardiology y la American Heart Association, Inc.

Enfoque guiado por la seguridad

Otros antiarrítmicos de investigación ahora en estudio para la conversión y/o control de la fibrilación auricular:

Agentes “aurículo-específicos”

- RSD-1235 (I_{Kur} ; I_{to} ; I_{Na} ; I_{KACH})
- AVE0118 (I_{Kur} ; I_{to} ; I_{KACH})
- AVE1231 (I_{Kur} ; +)
- AZD7009 (I_{Kr} ; I_{Kur} ; I_{Na})
- C9356 (I_{Kur} ; +)
- NIP142 (I_{Kur} ; I_{KACH})
- NIP151 (I_{KACH})
- MPS (I_{Kur})
- JTV-519 (I_{KACH} , I_{Kr})
- S1185, S0100176, S9947, S20951 (I_{Kur} ;))
- Piboserod (antagonista del receptor de 5-HT₄)
- Ranolazina (I_{Na} tardío, I_{CaL} , I_{Kr} , I_{Na-Ca} en vent, I_{Na} máximo en las aurículas)
- Acacetina (I_{Kur} ; I_{to} ; I_{KACH}) (*derivado de una hierba china*)
- Compuesto A (BMS) (I_{kur})

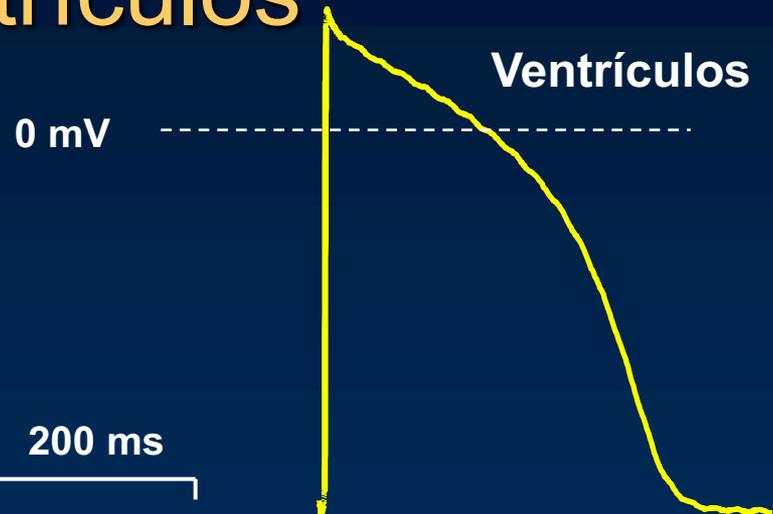
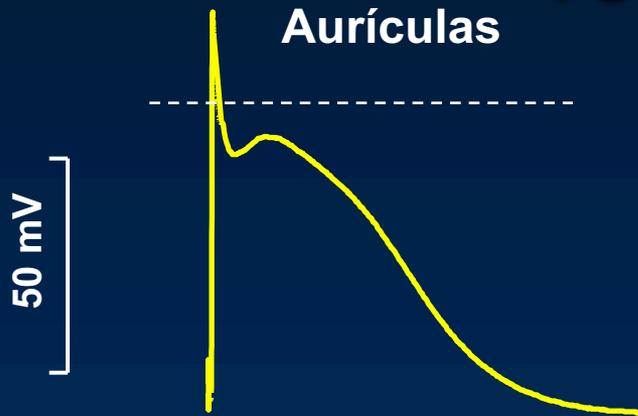
Drogas “específicas a la aurícula”

(Agentes de retardo de repolarización auricular, ARDAs por sus siglas en inglés)

- Estos agentes tienen como objetivo los canales que son prominentes en la electrofisiología auricular y tienen un papel mínimo o nulo en la electrofisiología ventricular.
- Muchos de los agentes desarrollados hasta ahora, actúan sobre más de un canal auricular; el más común es el I_{Kur} .
- En al menos algunas especies, hay diferencias en la expresión del canal en las aurículas derecha vs. izquierda*; esto puede permitir que los efectos farmacológicos sean relativamente “específicos a la aurícula”.
- Las propiedades de los canales auriculares pueden cambiar con el remodelado, de tal manera que los efectos farmacológicos pueden ser diferentes en el ritmo sinusal que en las aurículas fibriladas.
- El enfoque clínico de estos agentes (IV, oral) puede ser la cardioversión farmacológica, la prevención de la FA, o ambos.

* La duración del potencial de acción de la AI es más corta que en la AD, al menos en perros y cerdos. Li et al. Circ Res 2001; 88:1168-71.

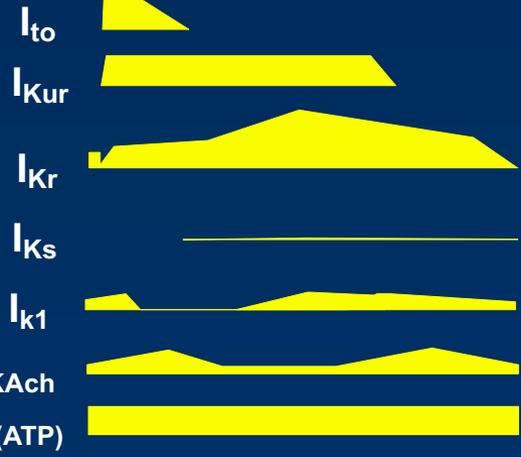
Corrientes activas en las aurículas y ventrículos



Corrientes

Proteínas de canales

Corrientes



Kv4.3+Kv1.4
KChIP2

Kv1.5 (Kv3.1)

(H)ERG+miRP1

KvLQT1+minK

Kir 2.1 (Kir2.x)

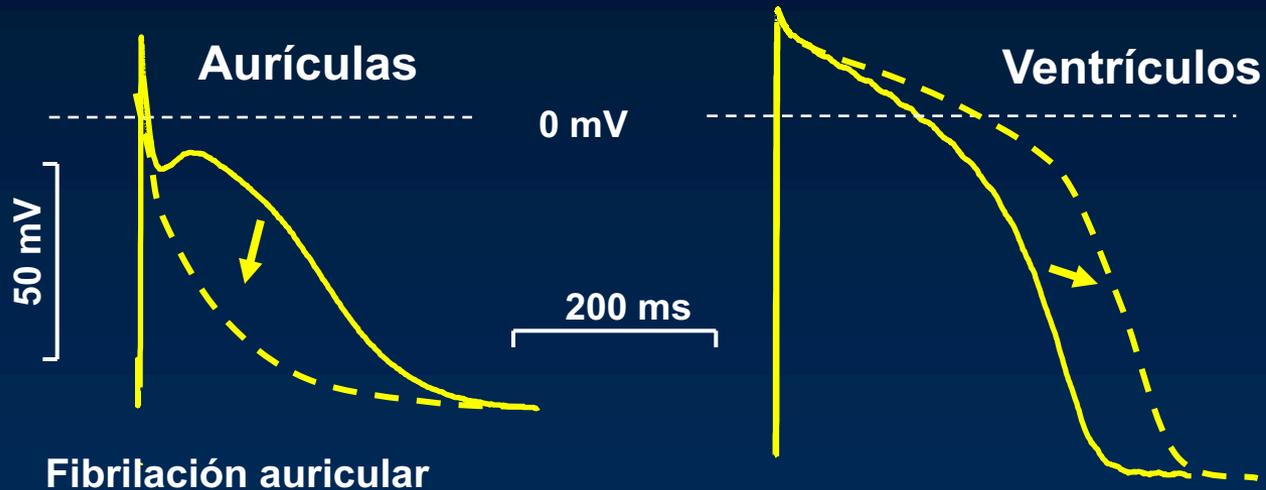
GIRK4

Kir6.2+SUR2A

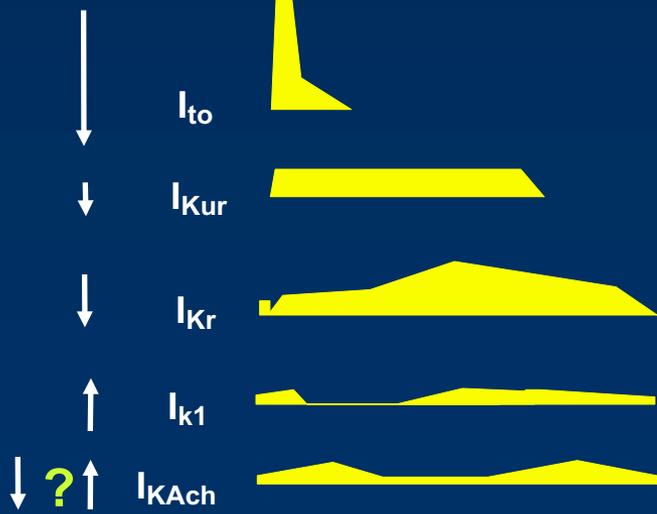
No expresadas



Corrientes activas en las aurículas durante la fibrilación auricular y los ventrículos en la insuficiencia cardíaca

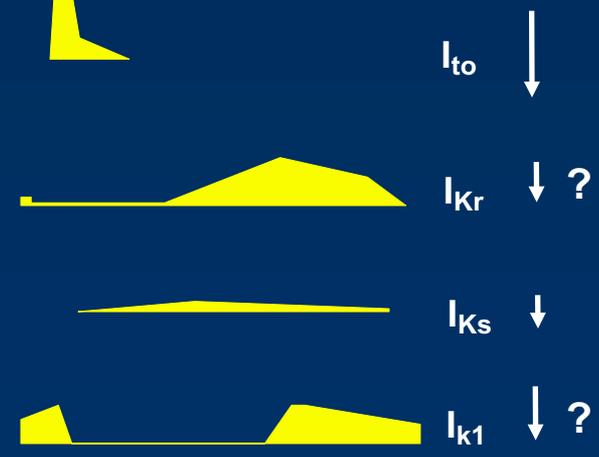


Regulación
Corrientes



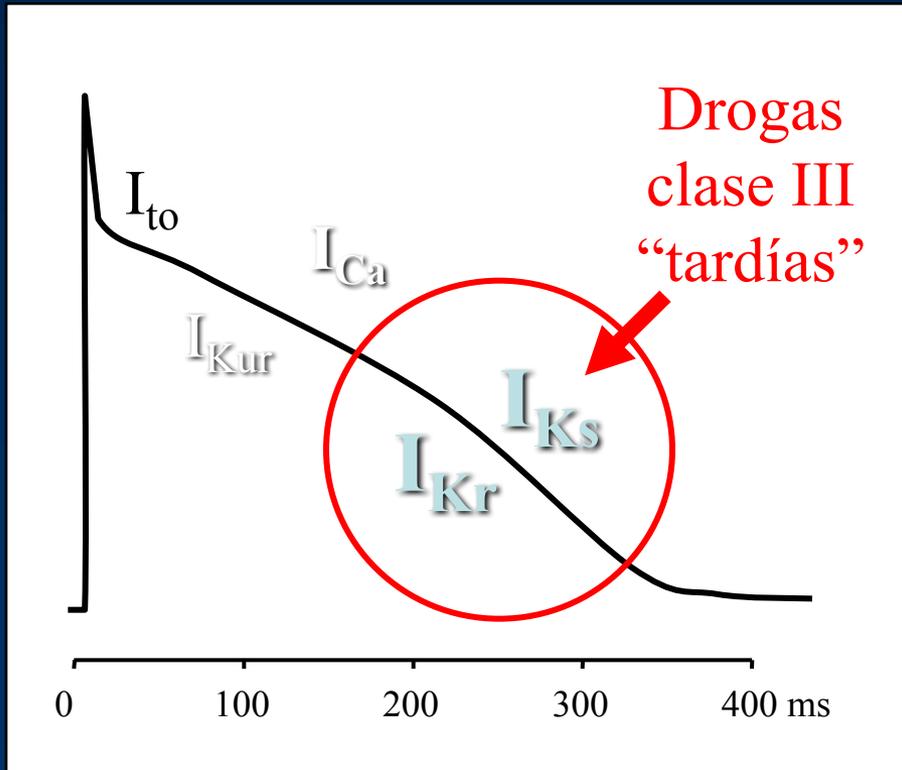
Insuficiencia cardíaca

Regulación
Corrientes

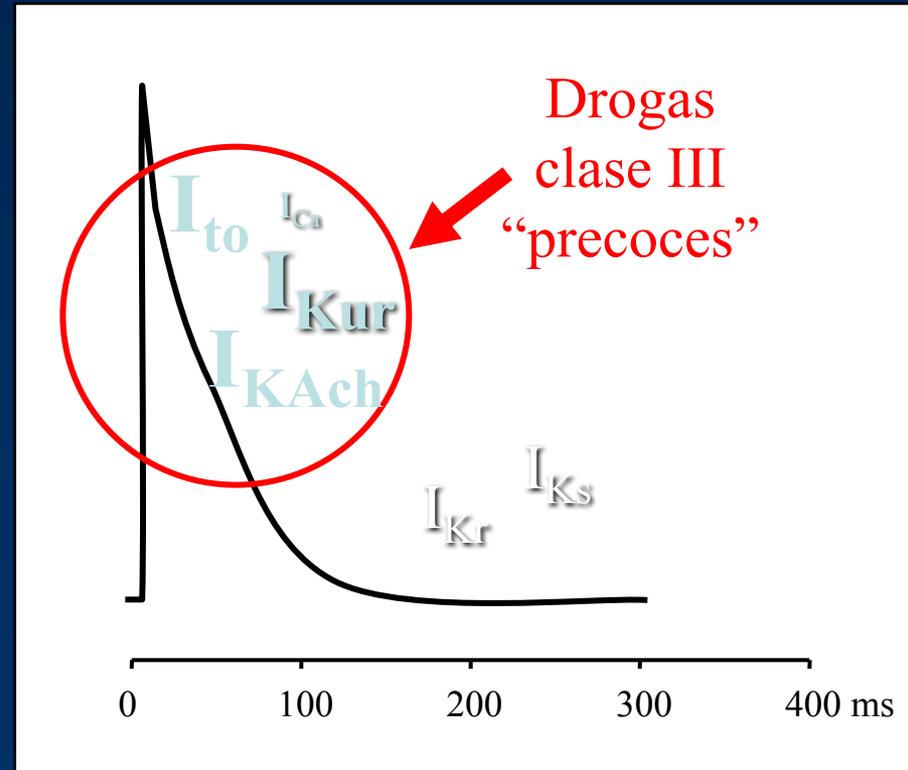


FA: Implicancias del remodelado iónico para las drogas clase III para las drogas clase III

Control



Remodelado



Pérdida de eficacia de I_{Kr} por remodelado eléctrico en el ganso

Ritmo sinusal

Control



d-Sotalol



+ 44 ms

Luego de 48 hs de FA

Control

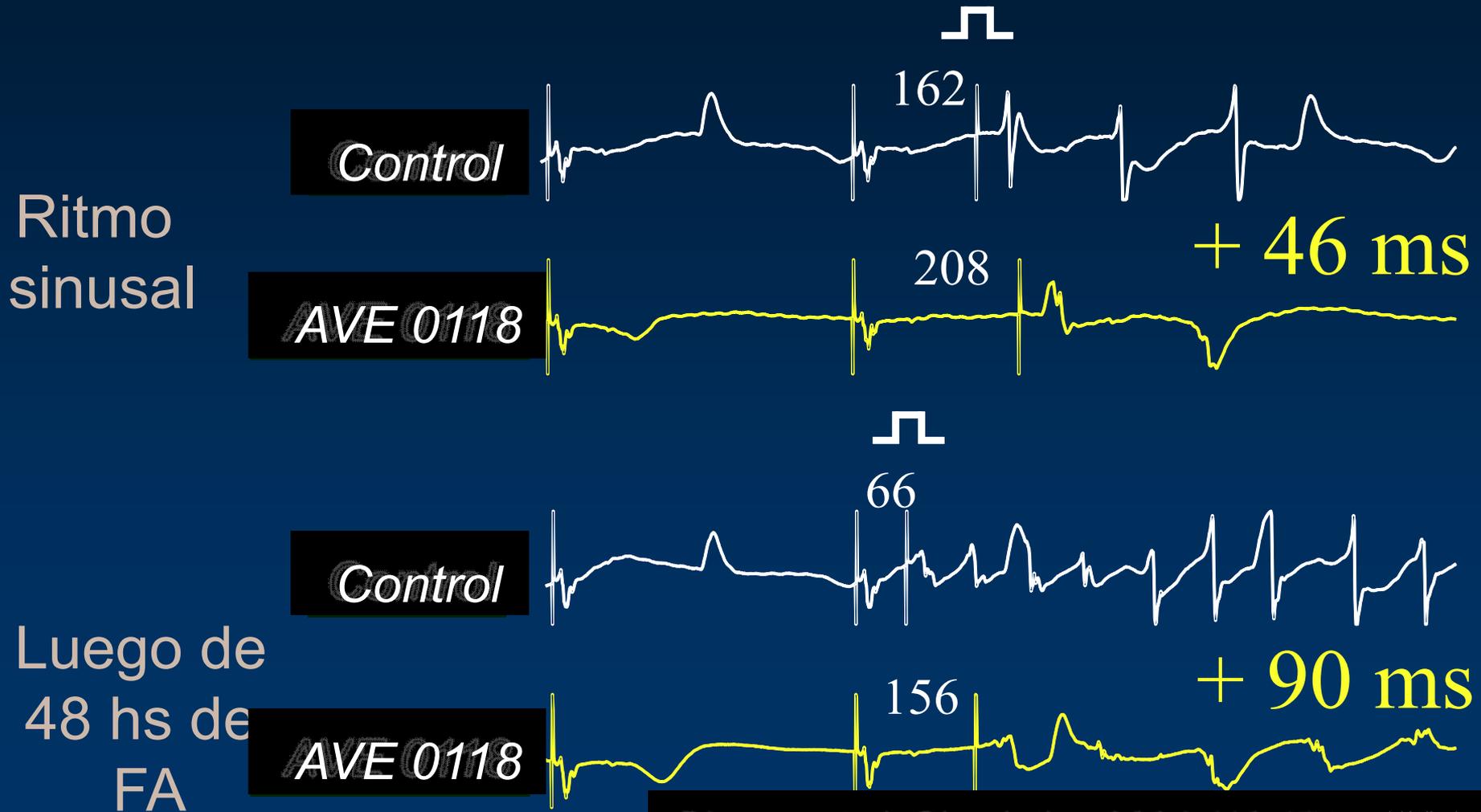


d-Sotalol



+ 4 ms

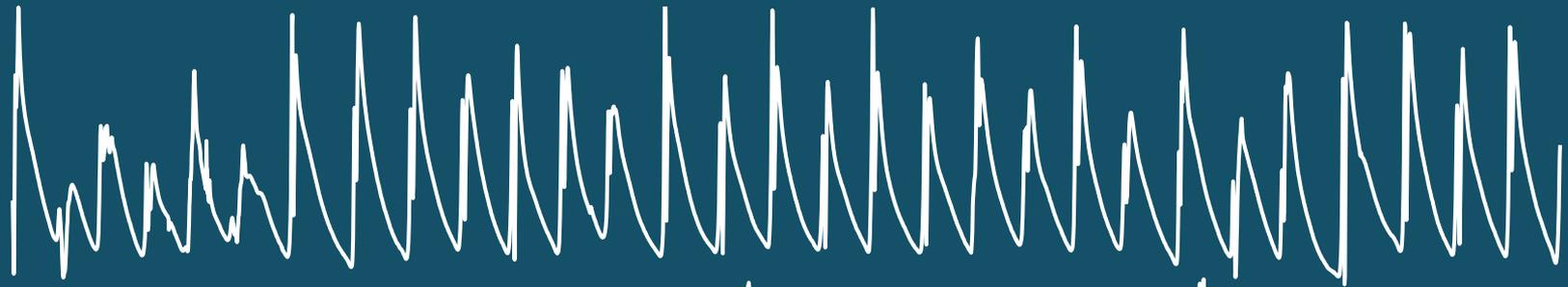
El efecto clase III de AVE 0118 NO se pierde por remodelado eléctrico en el modelo en gansos



Cardioversión de FA persistente por droga clase III “precoz” (AVE0118) en gansos

Fibrilación auricular crónica

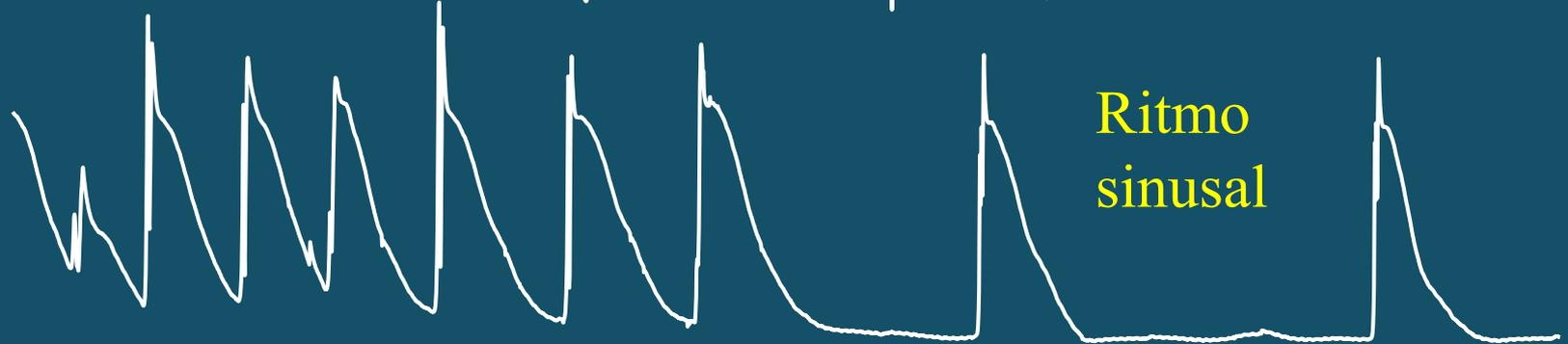
Control



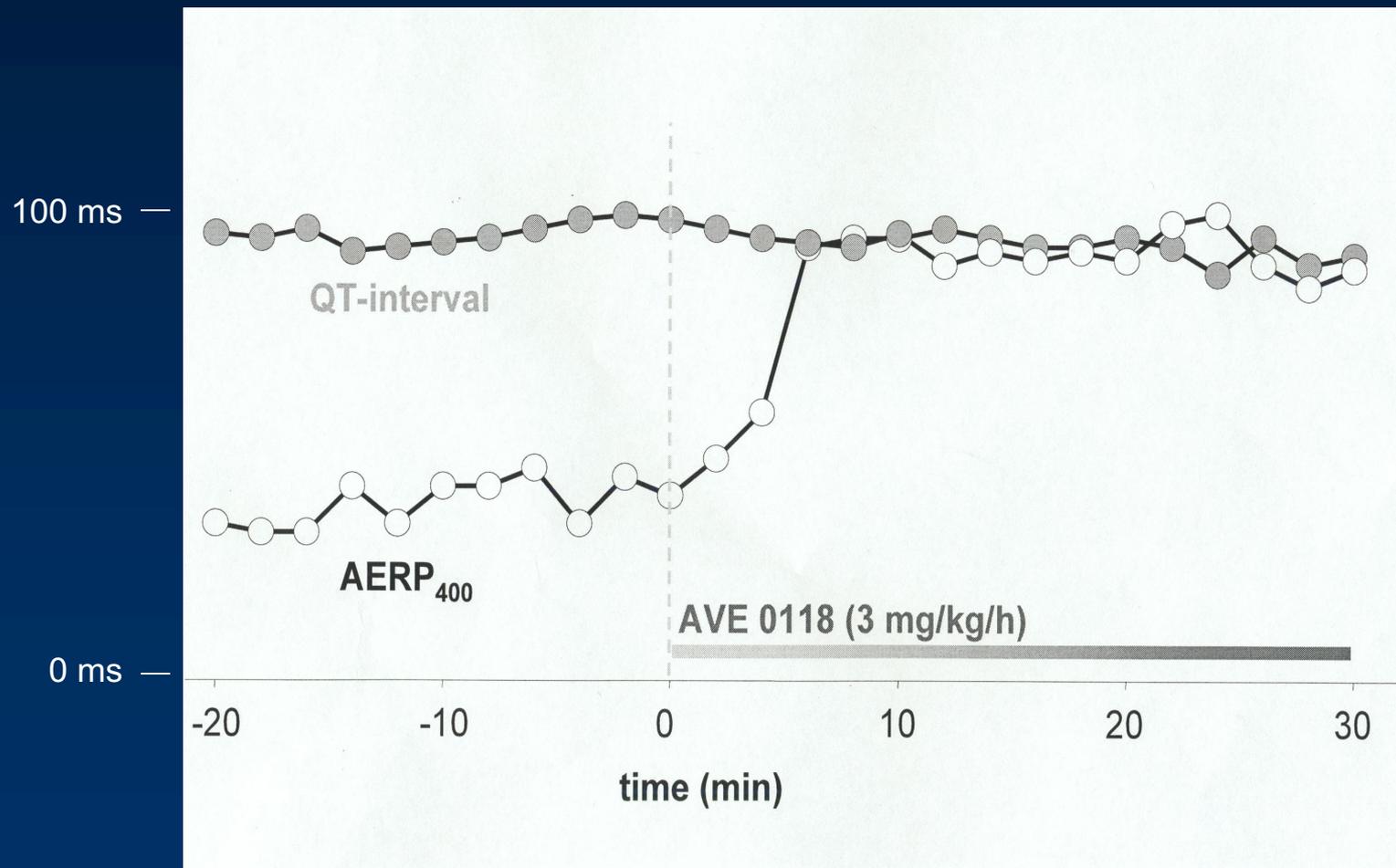
AVE
0118



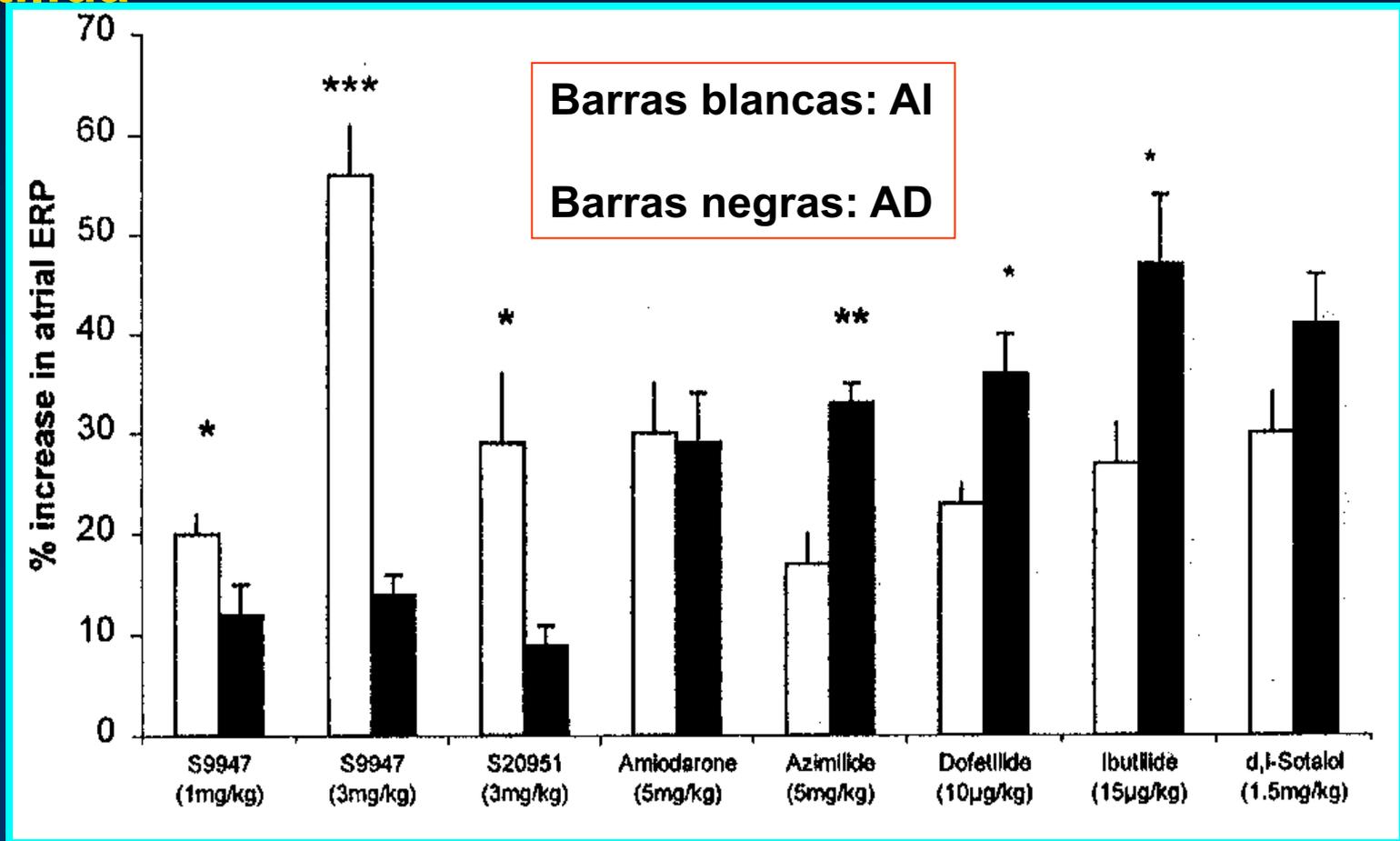
AVE
0118



Selectividad auricular de AVE0118



Efectos electrofisiológicos y antiarrítmicos de los nuevos bloqueantes del canal I_{Kur} , S9947 y S20951, sobre la aurícula izquierda vs la derecha en cerdos in vivo, en comparación con los bloqueantes de I_{Kr} dofetilida, azimilida, d,l-Sotalol e ibutilida



Vernakalant (RSD1235): Lo más lejos posible
[Kynapid]

Vernakalant (RSD1235): Lo más lejos posible [Kynapid]

Intravenous RSD1235 Selectively Prolongs the Atrial Refractory Period in Humans

		AERP600, ms	AERP400, ms	AERP300, ms	VERP600, ms	VERP400, ms
Dose 1 (n=10)	Baseline	206±32	188±31	180±31	251±19	224±20
	RSD1235	220±32*	195±24	181±16	248±22	227±16
Dose 2 (n=9)	Baseline	203±31	182±31	172±25	257±14	223±15
	RSD1235	228±23*	207±26*	193±20*	262±16	228±16

AERP=atrial effective refractory period, VERP=ventricular effective refractory period,

*P < .05 compared with baseline.

RSD – 1235: CRAFT (phase 2) RESULTS

Intravenous	Termination < 30 min	(% Termination)
Placebo	1/8 (median time 162 min)	(5.6%)
0.5+1 mg/kg	2/8	(11.1%)
2 mg/kg	8/8	(44.4%)
2+3 mg/kg	11/8 (median time 14 min)	(61.1%)* *p < .0005

Vernakalant: Estudios importantes hasta la fecha con la fórmula IV

- **Acto 1:** Ensayo fundamental, doble ciego, controlado por placebo, de fase 3, de 416 pacientes con FA*.
- **Acto 3:** Ensayo fundamental, doble ciego, controlado por placebo, de fase 3, de 276 pacientes con FA***
- **Acto 2:** Estudio de FA post cirugía**
- **Los resultados fueron similares en cada uno:**
 - Conversión de FA de inicio reciente (3hs-7d): 52% vs 4% (p<0,001) [tiempo promedio 8-11 min]
 - Conversión de toda la FA (3 hs-45 d): 38-41% vs 3-4% (p<0,001)
 - No efectiva para la conversión de aleteo auricular
 - Eventos adversos potencialmente graves: 1,4-2% vs 0-1% (en 30 días); sin TdP

* Roy D. Heart Rhythm Society; April 22-24, 2004; New Orleans, Louisiana.

** Kowey P, et al., presented at AHA Annual Scientific Sessions, Orlando, Nov 6, 2007

*** Pratt et al JACC 2006;47:804.

Vernakalant (RSD1235): Lo más lejos posible

- Eventos adversos más comunes: congestión nasal, disgeusia, parestesias – relacionados con el tiempo de concentración máxima en suero (7-15 min)
- Efectos hemodinámicos adversos significativos raros: bradicardia (1,7%), hipotensión (generalmente <10 mm/hg, 1,3%)*
- Hubo 2 FV en los ensayos clínicos: (1 muerte en un paciente con estenosis aórtica severa) lo que sugiere un índice de 1,4 por 1000 pacientes con factores de riesgo previos. * **
- TdP extremadamente rara (1 en un violador del protocolo, luego de ibutilida)
- Los ensayos excluyeron insuficiencia cardíaca severa e IAM.
 - Se espera que el prospecto excluya historia de ICC, síndrome agudo coronario e hipotensión, o síntomas de los mismos.

* Datos en archivo en Astellas Pharma ^{**} www.bloomberg.com 12/12/07

Elecciones de cardioversión

Eléctrica

- Hemodinamia aguda
- Duración de FA más prolongada
- Drogas antiarrítmicas ya administradas
- Contraindicación de drogas antiarrítmicas

Ibutilida

- FA/AA de inicio reciente
- Necesidad de efecto rápido
- Sin marcadores de riesgo de TdP
- Riesgo de anestesia
- Sin drogas antiarrítmicas Ia/III AAD ya administradas*
- Sin contraindicaciones
- Preferencia del paciente

IC oral

- FA recurrente
- FA de inicio reciente
- Sin drogas antiarrítmicas ya administradas
- Sin contraindicaciones
- Preferencia del paciente

Kynapid

- FA de inicio reciente
- Necesidad de efecto rápido
- Sin (o algunos) marcadores de riesgo de TdP **
- Riesgo con la anestesia
- Drogas antiarrítmicas ya administradas (?)
- Sin contraindicaciones
- Preferencia del paciente

* La ibutilida se ha empleado en forma segura y efectiva en pacientes que toman amiodarona o agentes clase IC

** Se informó que el vernakalant presentó un riesgo menor de TdP vs su placebo que la ibutilida vs su placebo

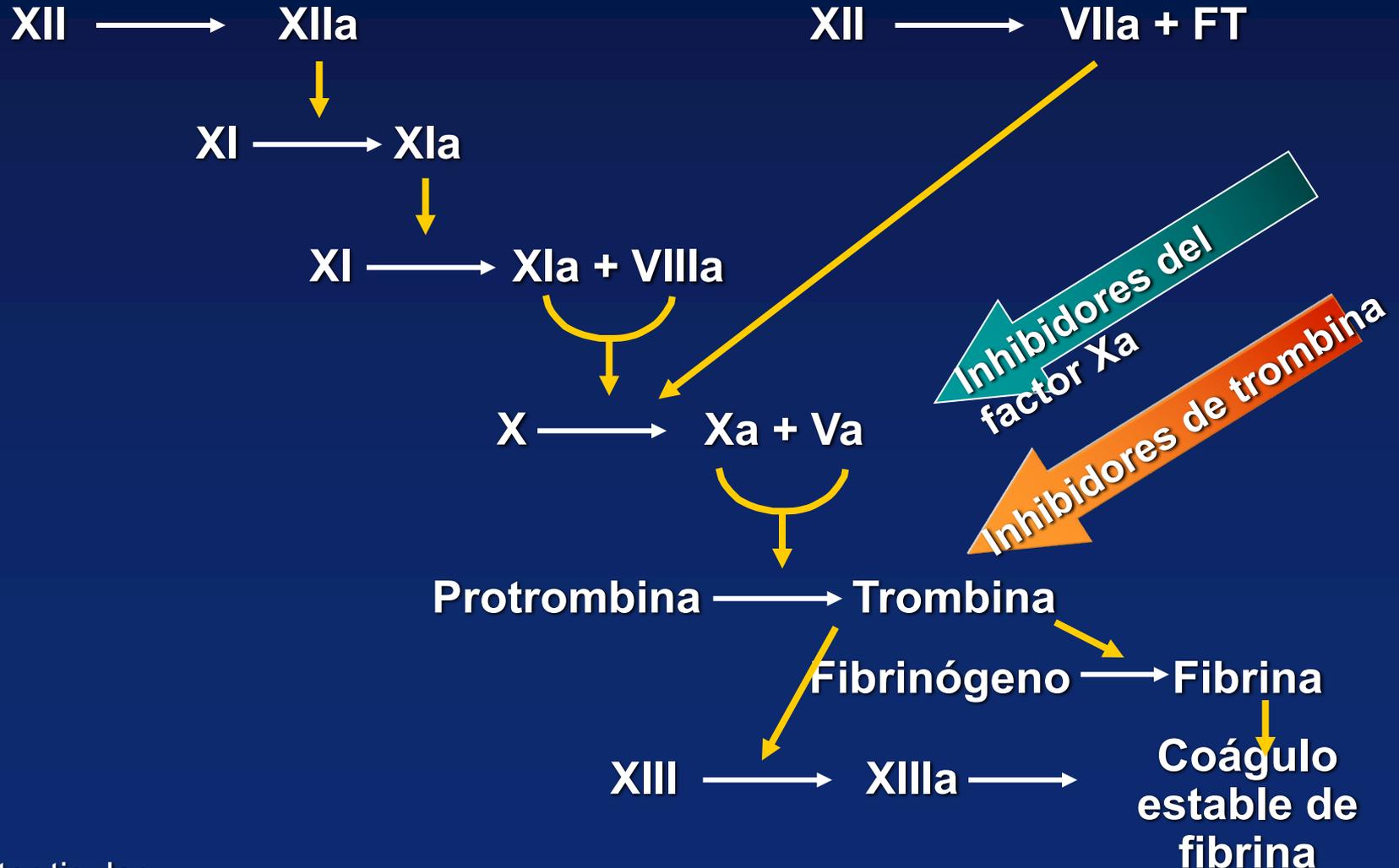
Anticoagulación: Nuevos horizontes

- Nuevos enfoques de inhibidores plaquetarios (solos o en combinaciones):
 - Los ensayos ACTIVE (ACTIVE W terminó precozmente)
- Se están estudiando agentes alternativos, como los inhibidores del factor Xa parenteral
 - AMADEUS (IV) terminado precozmente por hemorragias excesivas
 - Ensayos orales pendientes
- Inhibidores orales de trombina e inhibidores del factor Xa: ¿la verdadera ola del futuro?
 - Ximelagatran
 - Retirado por eventos adversos hepáticos
 - Otros inhibidores directos de trombina en estudio: dabigatrán y otros
 - Inhibidores del factor Xa en estudio: rivaroxabán, apixabán y otros
- Oclusores del apéndice de la AI aplicados mediante catéter
- Oclusión toracoscópica del apéndice de la AI*

Cascada de coagulación

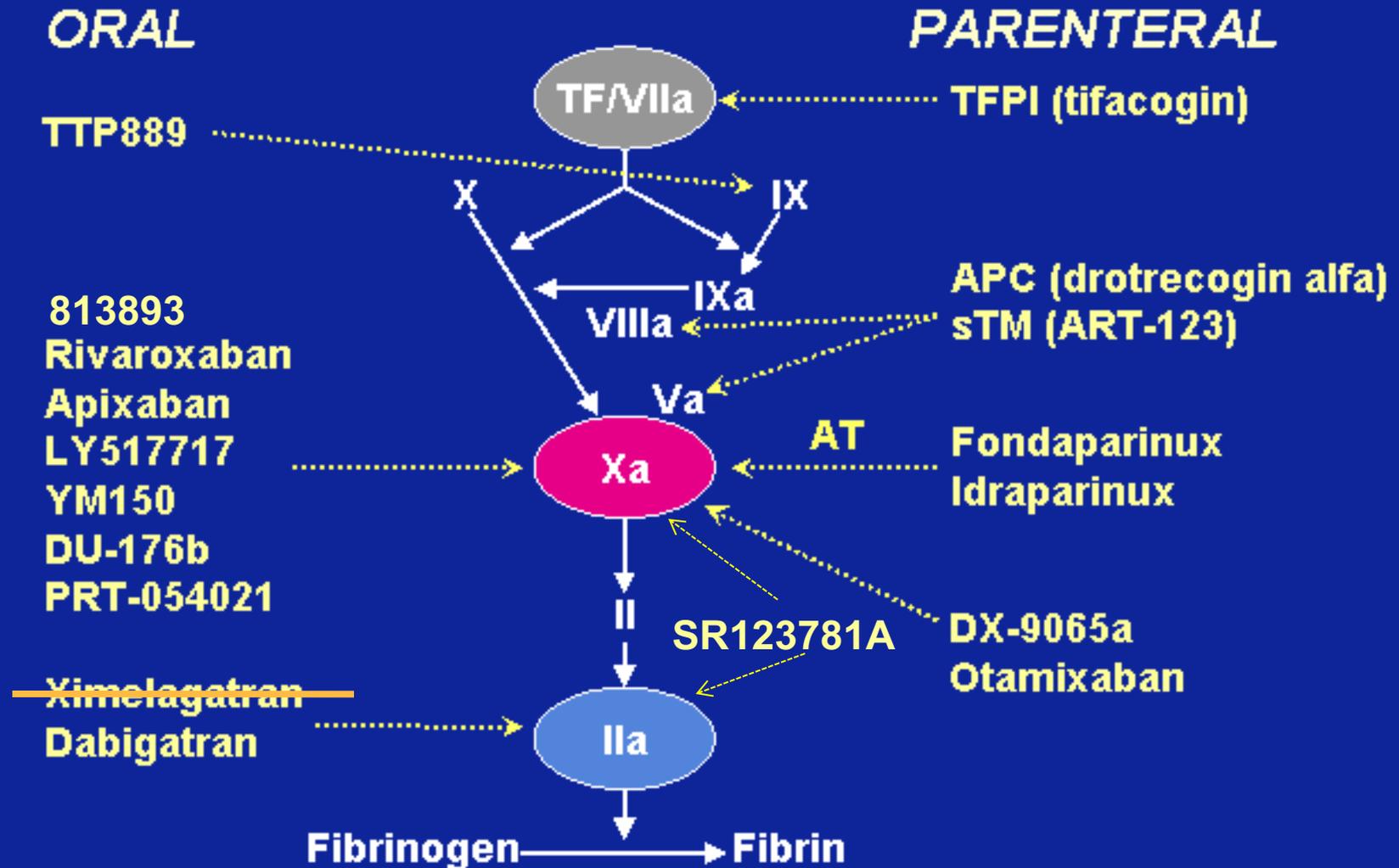
Sistema intrínseco

Sistema extrínseco

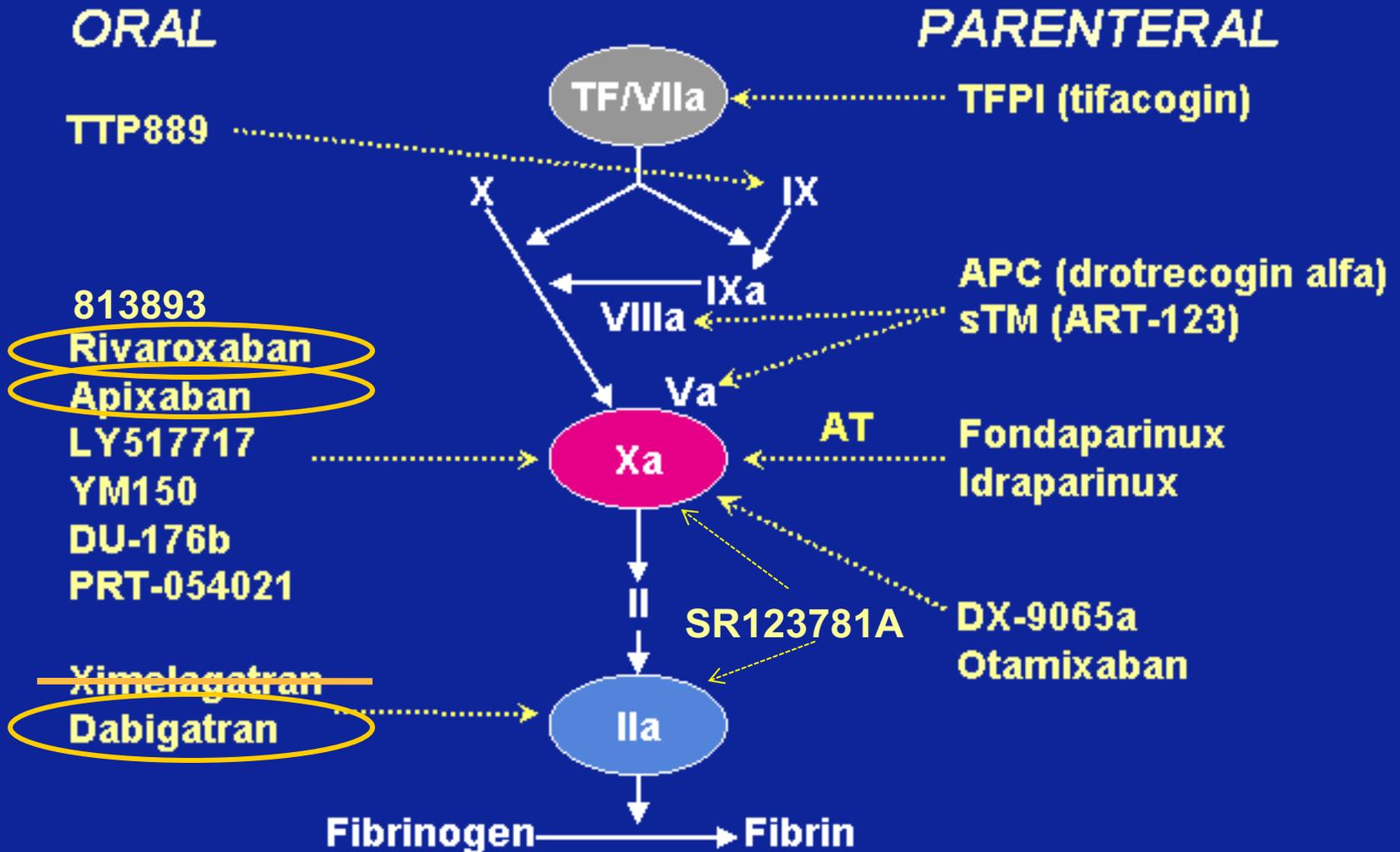


FT=factor tisular.

Anticoagulantes de investigación



Anticoagulantes de investigación



Nuevos anticoagulantes orales para la FA

- Los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa que se están estudiando, parecen tener el beneficio de un dosaje uniforme para la FA, ausencia de interacciones alimenticias, mínima o ninguna interacción con otras drogas, ausencia de monitoreo RIN y una cinética rápida, de manera que la anticoagulación comienza en horas y desaparece en un día de interrupción de la droga.
- El rivaroxabán y el dabigatrán están ahora aprobados en Europa para la prevención de tromboembolia venosa luego de cirugía ortopédica (la aprobación en EE.UU. para el rivaroxabán está pendiente)
- Ensayos actuales de FA que están por completarse:
 - RELY: dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) completado, datos pendientes
 - ROCKET AF: rivaroxabán, (inhibidor de Xa) a completarse en 2010
 - ARISTOTLE y AVERROES*: apixabán (inhibidor de Xa), a completarse en 2010

*Ensayo menor en pacientes que no pueden tomar VKA

Rivaroxabán

- Dosis una vez diaria
- Superior a la enoxaparina para evitar la tromboembolia venosa luego de cirugía de reemplazo de rodilla y artroplastia total de cadera (estudios de fase III– ensayos RECORD) y efectiva en la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar luego de cirugía ortopédica (ensayos fase IIb).
- Sin “signos hepáticos” en ensayos de tromboembolia venosa.
- Sin interacciones significativas con otras drogas.
- Hemorragias excesivas en ensayos precoces con dosis de 30 mg/d o más.
- Archivada para su comercialización para la tromboembolia venosa en la Unión Europea en Nov de 2007.
- En estudio para la prevención de ACV en FA y para el síndrome coronario agudo.

Rivaroxabán: Programa de ensayo clínico

- >20.000 pacientes evaluados hasta ahora en los programas de fases II y III, con 50.000 esperados al final.
- RECORD: 4 ensayos con duración y dosaje diferentes, comparando el rivaroxabán con la enoxaparina para la prevención de tromboembolia venosa luego de cirugía de cadera o rodilla.
- MAGELLAN: prevención de tromboembolia venosa en pacientes médicos internados.
- ATLAS: ensayo de prevención secundaria y de rango de dosis en el síndrome agudo coronario: 3 dosis, + AAS, +/- clopidogrel.
- EINSTEIN: tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar existentes.
- ROCKET AF: ensayo de prevención primaria en la FA.

ROCKET AF

- Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, doble simulación, guiado por eventos, de no inferioridad, que comparó la eficacia y la seguridad de una dosis oral fija una vez por día de rivaroxabán, con dosis corregida de warfarina (RIN 2-3) para la prevención de ACV y embolia sistémica en sujetos con FA no valvular y embolia previa o puntaje CHADS₂ de al menos 3 (el 10% tendrá puntaje CHADS₂ de 2).
- Objetivo primario: ACV o embolia sistémica
- Excluidos: CV planificada, válvulas prostéticas, embarazo
- Ensayo de no inferioridad; índice de eventos esperados por warfarina 2,3%
- Inscripción 12/06-6/09; se anticipan ~14.000 pacientes con su finalización hacia mediados de 2010.

[EI ARISTOTLE es un ensayo similar con apixabán, que anticipa ~15, 000 pacientes con su finalización estimada para fines de 2010]

Inhibidores directos de la trombina

- Ximelagatrán
- Dabigatrán

¡Pensamos (teníamos la esperanza de) que lo lograríamos con el ximelagatrán!

Datos más importantes del ximelagatrán (Exanta)

- Droga precursora oral del melagatrán, un inhibidor directo de la trombina.
- Inicio de 2 horas, media vida de 5 horas.
- Dosis 2 veces por día con una dosis fija.
- Inicio de anticoagulación y se compensa en un día.
- Sin interacciones con alimentos u otras drogas (excepto la eritromicina).
- Se comprobó que no es inferior a la warfarina en su eficacia en la trombosis venosa profunda y la FA, con un riesgo menor de hemorragia.
- Sin monitoreo de prueba de coagulación.
- Incidencia menor de aumento reversible de enzimas hepáticas (con una incidencia máxima de 60-120 días luego del inicio del tratamiento).
- Reversión de efectos con transfusión.

SPORTIF III y V

Profilaxis de ACV con el uso de un inhibidor oral de trombina en la FA

**Pacientes con FA no valvular
con factores de riesgo de ACV
N=7329**

SPORTIF III y V

Profilaxis de ACV con el uso de un inhibidor oral de trombina en la FA

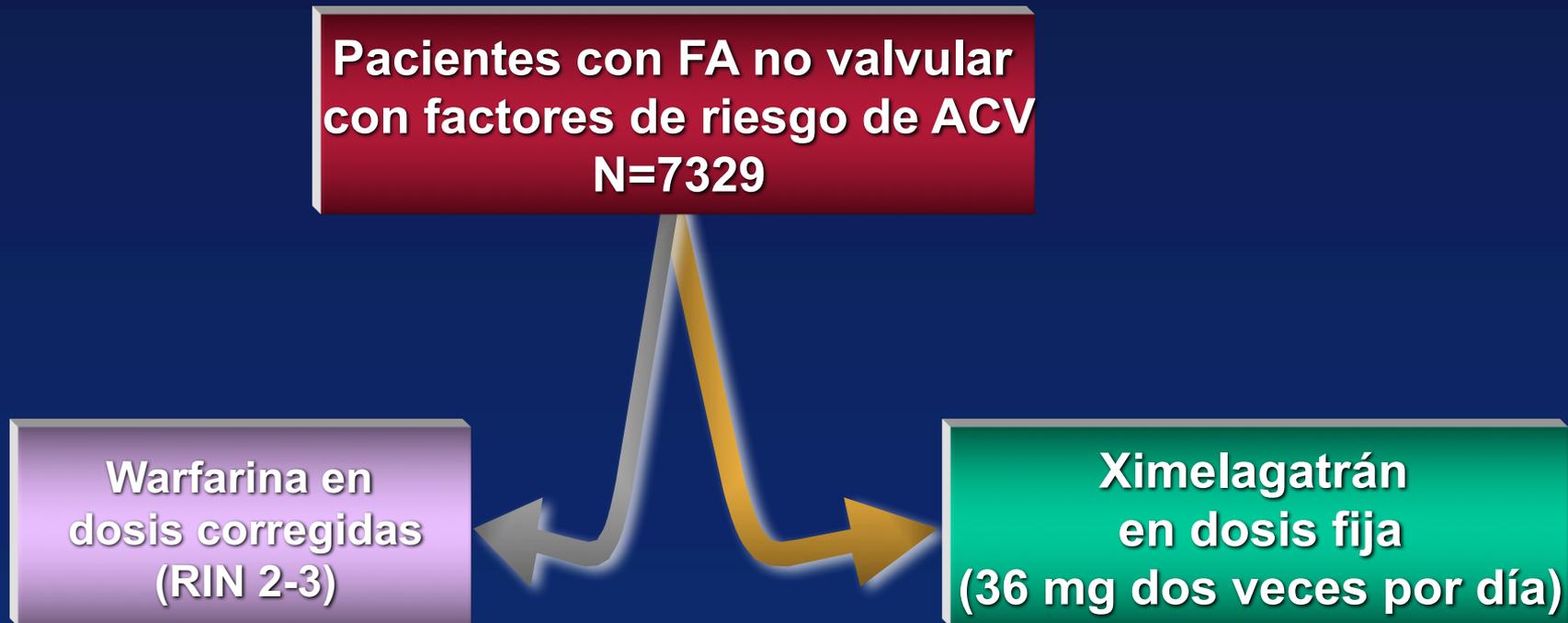
Pacientes con FA no valvular
con factores de riesgo de ACV
N=7329

```
graph TD; A["Pacientes con FA no valvular  
con factores de riesgo de ACV  
N=7329"] --> B["Warfarina en  
dosis corregidas  
(RIN 2-3)"];
```

Warfarina en
dosis corregidas
(RIN 2-3)

SPORTIF III y V

Profilaxis de ACV con el uso de un inhibidor oral de trombina en la FA



SPORTIF III y V

Profilaxis de ACV con el uso de un inhibidor oral de trombina en la FA



SPORTIF III 23 países abierto (N=3407)

SPORTIF V EE.UU., Canadá doble ciego (N=3922)

Programa SPORTIF: *Análisis primario*

Análisis según intención de tratar

Conclusión: El Ximelagatrán no es inferior a la warfarina

Ximelagatrán mejor

Warfarina mejor

SPORTIF III



SPORTIF V



Diferencias en índices de eventos absolutos
(Ximelagatrán – Warfarina)

Programa SPORTIF: *Análisis primario*

Análisis según intención de tratar

Conclusión: El Ximelagatrán no es inferior a la warfarina

Ximelagatrán mejor

Warfarina mejor

SPORTIF III



SPORTIF V



Agrupados

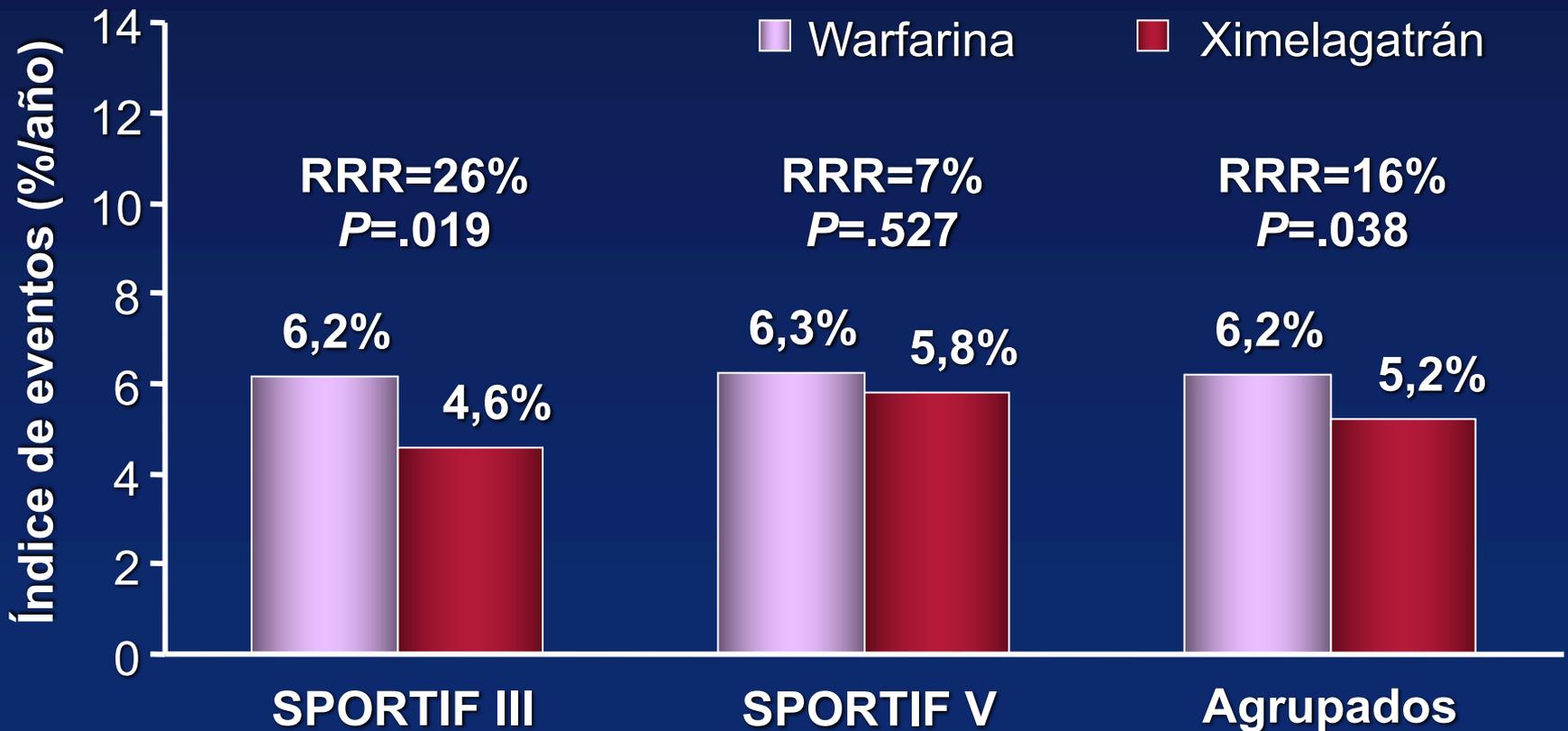


Diferencias en índices de eventos absolutos
(Ximelagatrán – Warfarina)

SPORTIF III y V

Beneficio clínico neto

ACV y embolia sistémica + hemorragia mayor + muerte
Análisis durante tratamiento

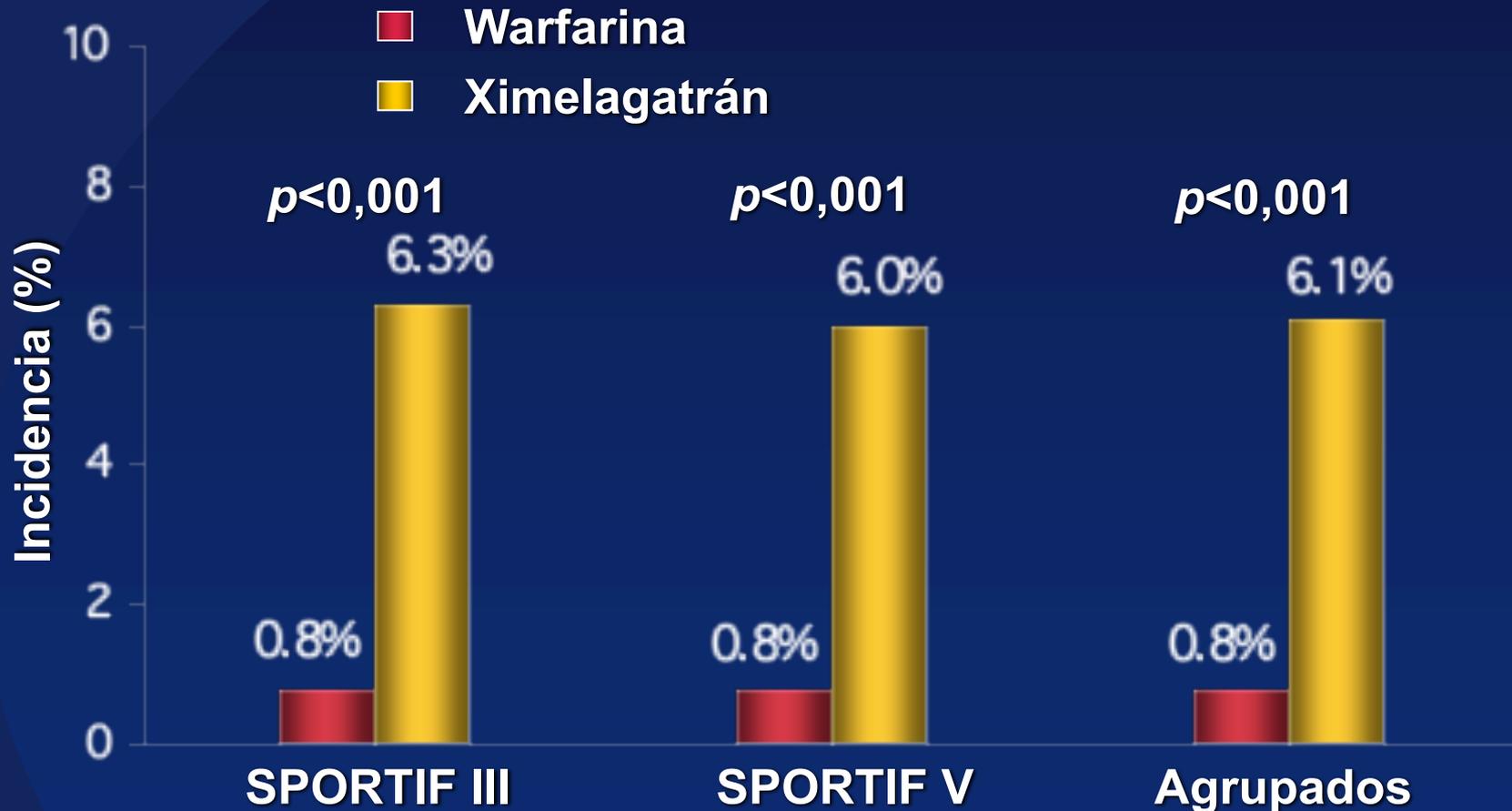


Olsson y cols, en nombre de los investigadores del SPORTIF III. *Lancet*. 2003;362:1691-1698; Halperin. Presentado en la Reunión Anual de la American Heart Association. 11 de noviembre de 2003; Orlando, Fla

Programa SPORTIF

Aumento de enzimas hepáticas

Alanina aminotransferasa >3 x límite superior normal

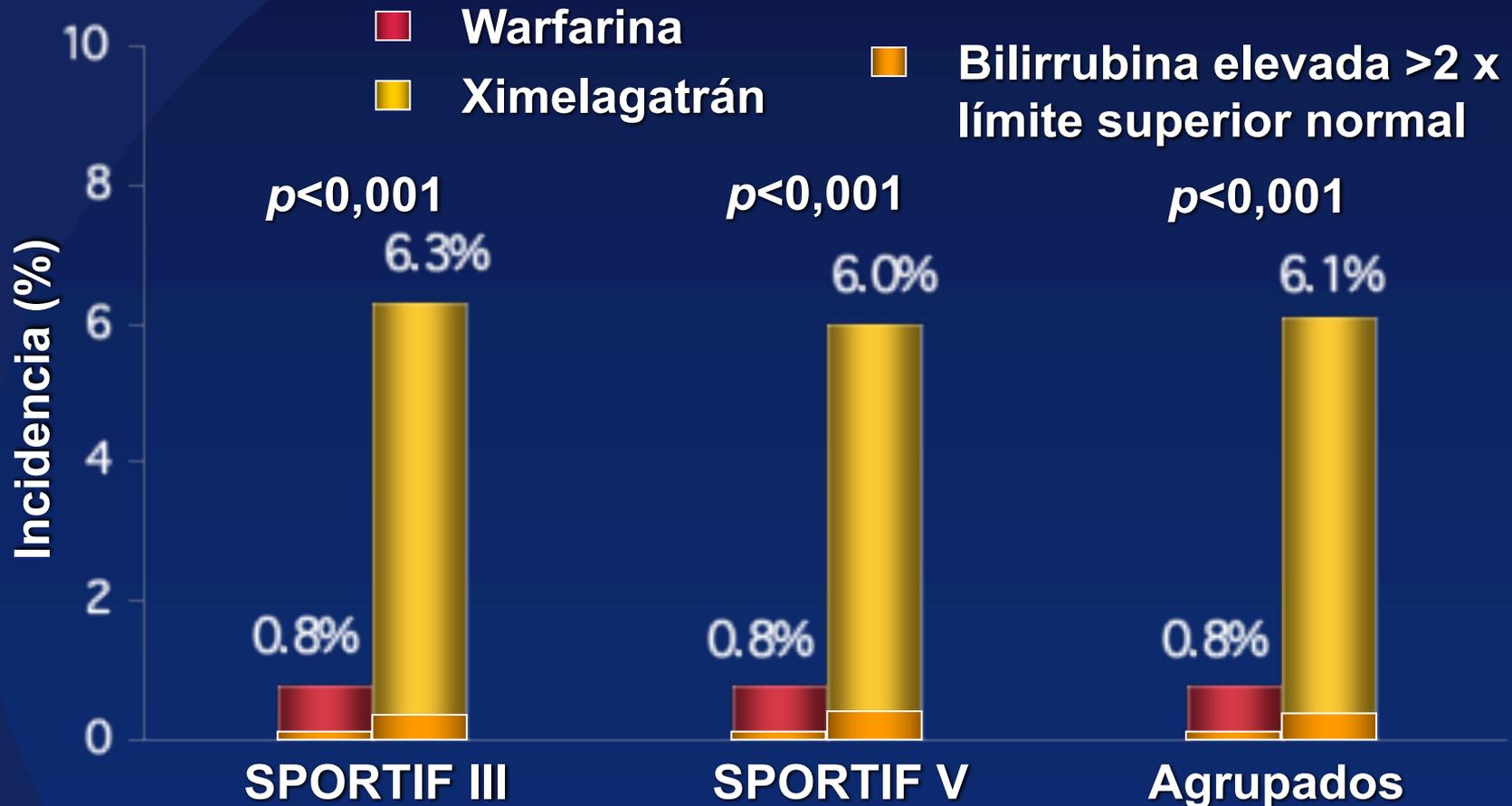


En ambos ensayos, como en los ensayos de trombosis venosa profunda, los eventos ocurrieron principalmente en los meses 1-6

Programa SPORTIF

Aumento de enzimas hepáticas

Alanina aminotransferasa >3 x límite superior normal



En ambos ensayos, como en los ensayos de trombosis venosa profunda, los eventos ocurrieron principalmente en los meses 1-6

Conclusiones del SPORTIF

En pacientes de alto riesgo con FA no valvular, el ximelagatrán ofrece:

- Dosis oral fija sin monitoreo de coagulación
- Efectividad no inferior a la warfarina correctamente controlada en la prevención del ACV y eventos embólicos sistémicos
- Menos hemorragias que con la warfarina
- El potencial de aumentar los niveles de alanina aminotransferasa en ~6% de pacientes
- **Una opción de tratamiento prometedor para la prevención de la tromboembolia**

Ximelagatrán – septiembre de 2004

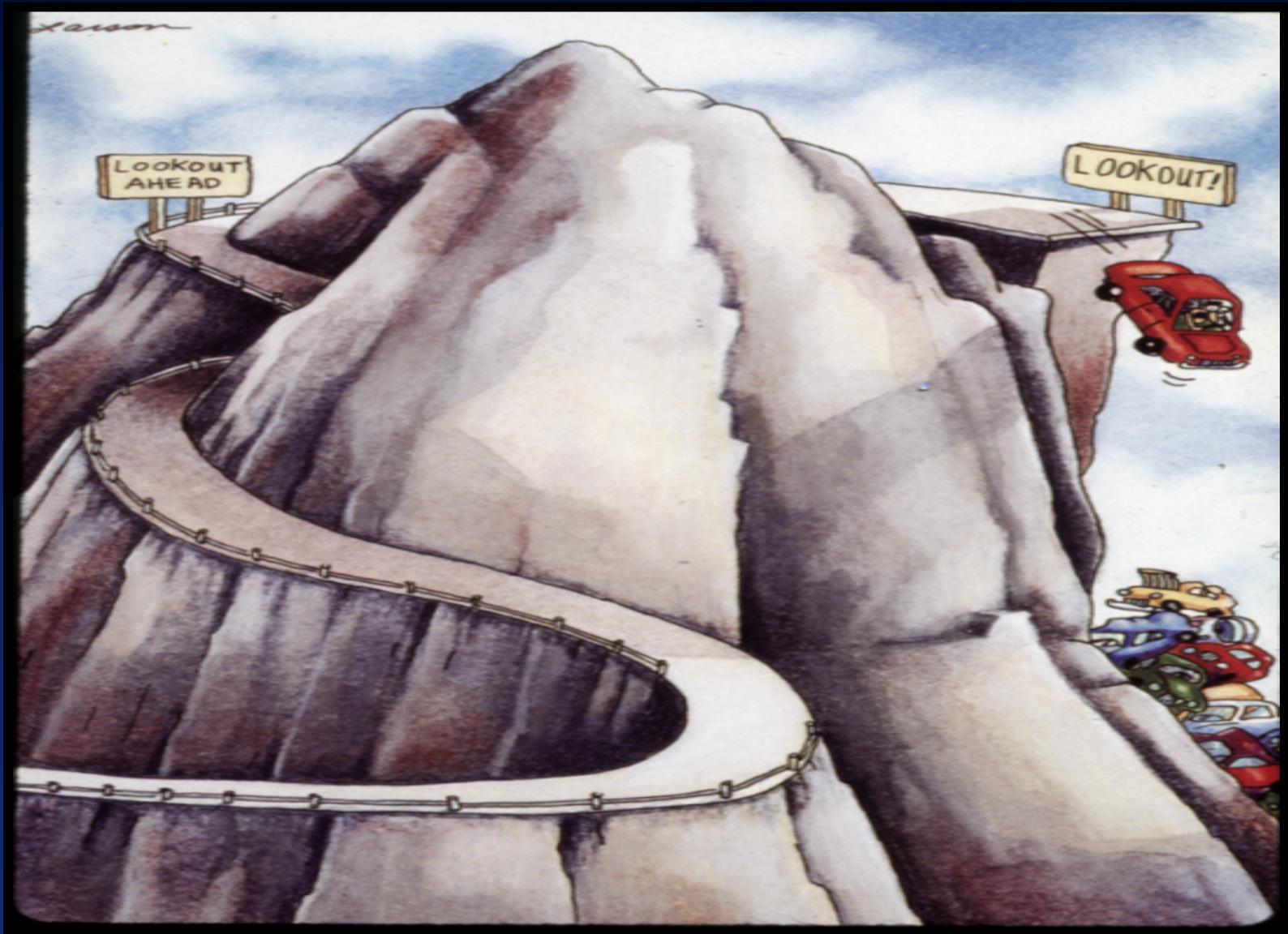
- Los datos con respecto al ximelagatrán se presentaron en los paneles asesores de la FDA en septiembre de 2004.
- La droga no fue aprobada por los paneles a pesar de su enorme potencial de reducir los resultados adversos asociados con un subuso de la warfarina.
 - Toxicidad hepática (con muertes rara vez)
 - Preocupación por la validez del diseño estadístico empleado en el ensayo
- Se están desarrollando otros inhibidores orales de trombina.

Dabigatrán

- Inicio de la acción <1 hr; T $\frac{1}{2}$ 12-15 hrs.
- Aumenta el TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada), TP (tiempo de protrombina), TT (tiempo de trombina), TCE (tiempo de coagulación con ecarina), pero las mismas no se usan para monitorear la terapia. Las TCE y TT son sensibles al efecto dabigatrán.
- Sin interacciones con alimentos.
- Menor aumento de enzimas hepáticas en forma sustancial (<1-2%) que con el ximelagatrán
- El RELY, ensayo de FA, se ha completado recientemente (marzo de 2009)
 - Análisis de datos en curso
 - La presentación de los resultados ocurrirá más adelante este año

Ensayo RELY

- Ensayo de fase III de eficacia y seguridad de 150 mg dos veces por día, 300 mg dos veces por día, vs warfarina abierta en un ensayo prospectivo, randomizado, con dosis ciega de dabigatrán en grupos paralelos, en FA no valvular para la prevención de ACV y embolia sistémica inicialmente con 15.000 pacientes como objetivo.
 - El mismo sigue al ensayo exitoso de fase II en la FA: PETRO
- La inscripción se completó en 2007 y el seguimiento mínimo de 1 año se completó en marzo de 2009.
- La presentación de datos se anticipó para las reuniones de ESC de 2009



Con suerte, el RELY y el ROCKET AF no terminarán como el SPORTIF

¡El próximo ~~tren~~ -droga- va a llegar muy pronto!

