Fisiología de los canales ionices y farmacología de los anti arrítmicos

Segunda parte

Rafael Porcile

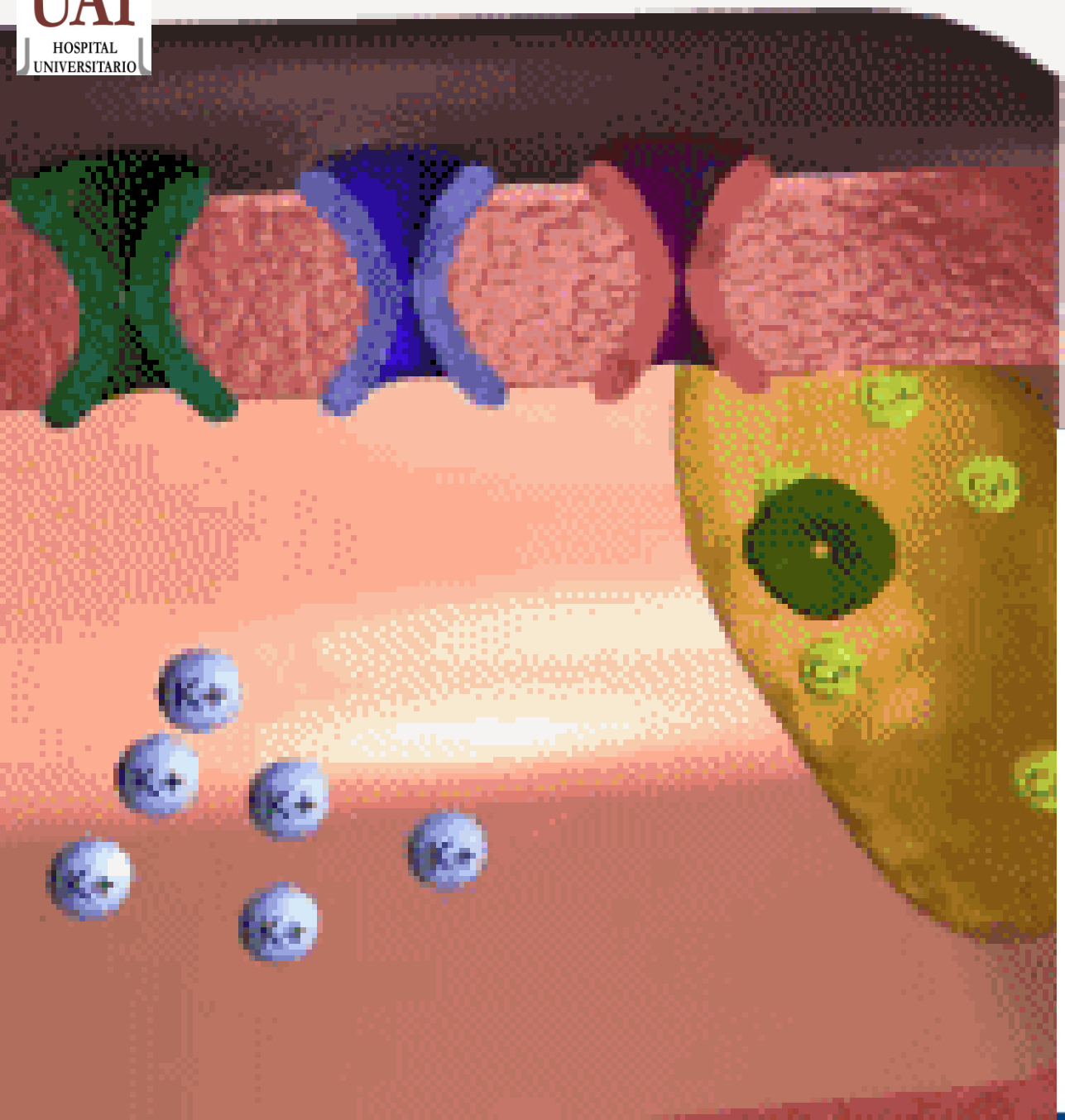
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

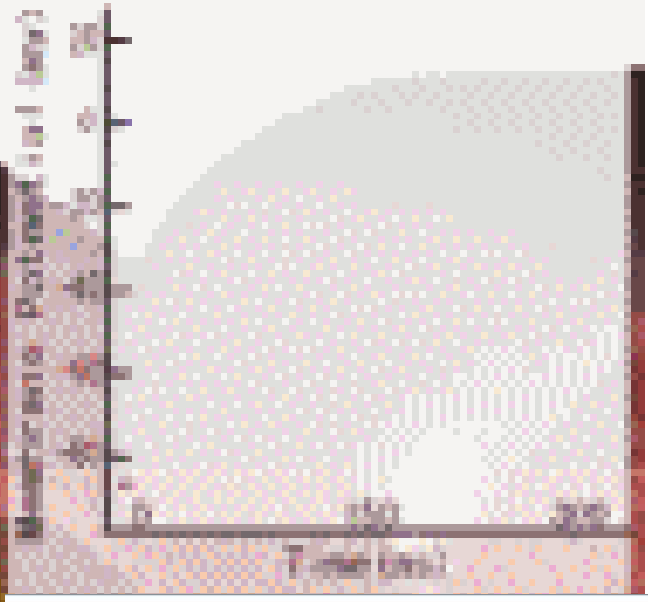
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

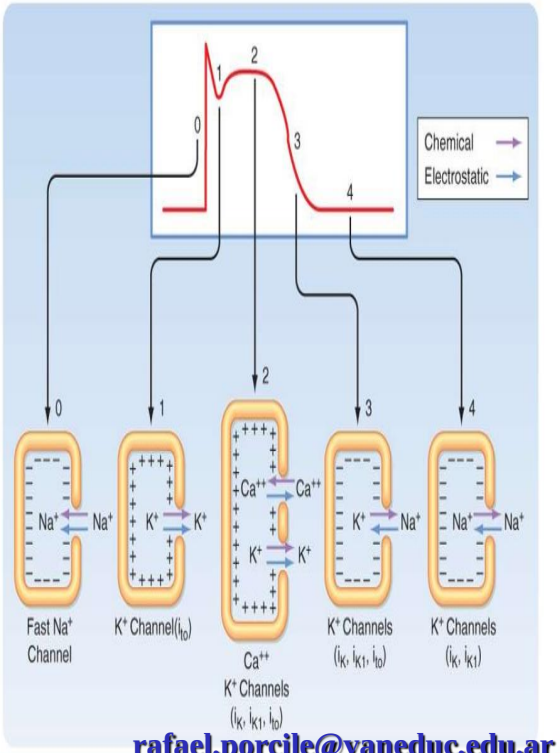
CATEDRA DE FISIOLOGÍA

Universidad Abierta Interamericana

UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO

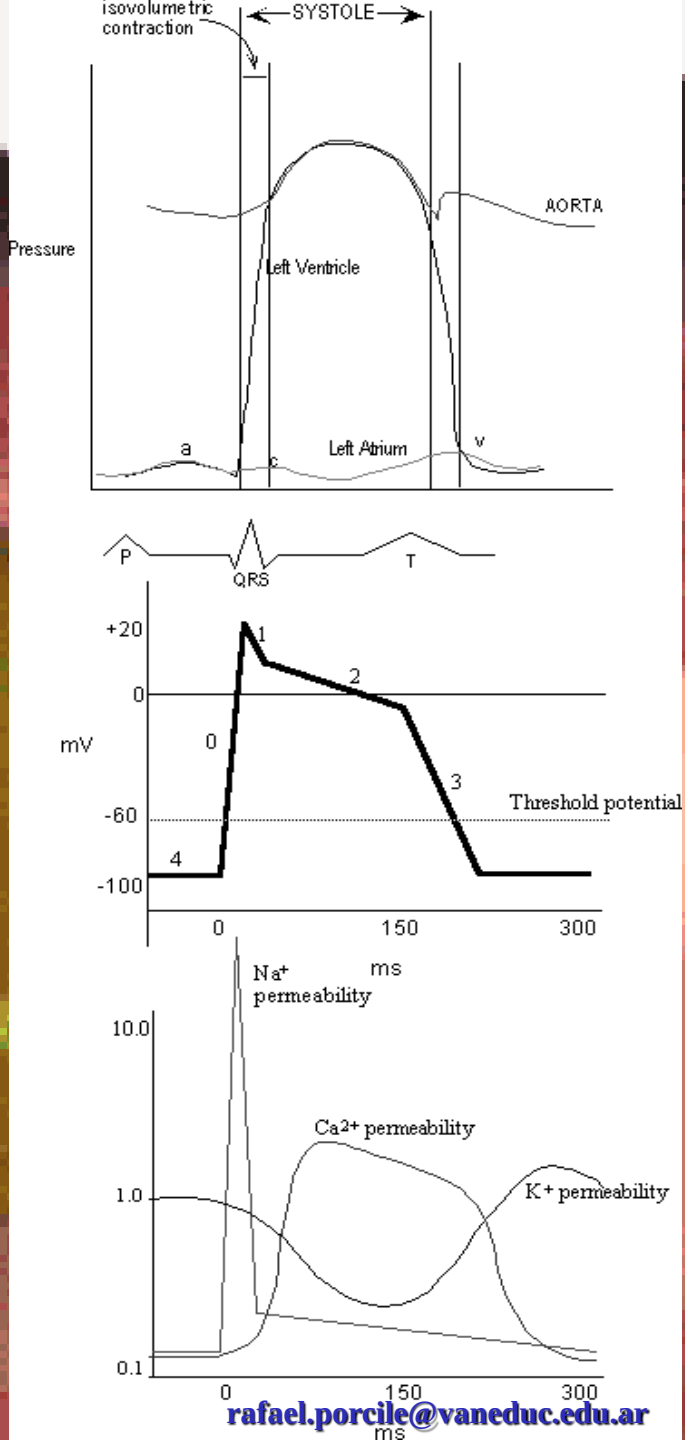






rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Correlación con el ciclo cardíaco



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Mecanismos arritmogenicos

- **Depresión de la actividad del nodo SA** (bradicardia sinusal) o **bloqueo de los impulsos** que parten de él (bloqueo AV)

- **Aumento de la frecuencia de disparo de un marcapasos subsidiario** que excede a la del nodo SA por:

-Reducción de la frecuencia de descarga del nodo SA

-Aumento de la pendiente de la fase 4 por **factores patológicos** (isquemia, hipopotasemia) o **fármacos** (catecolaminas, digitálico

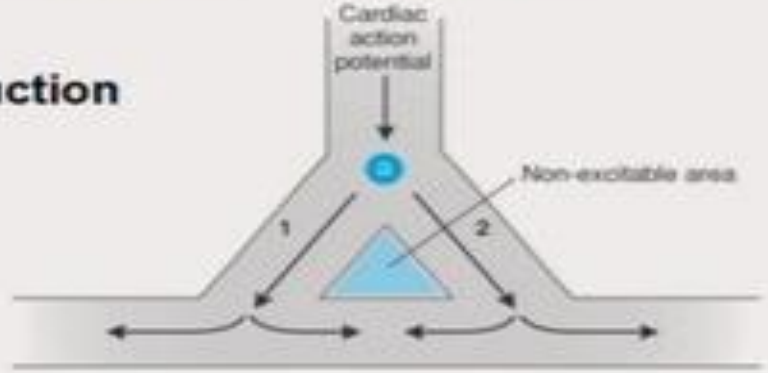
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO

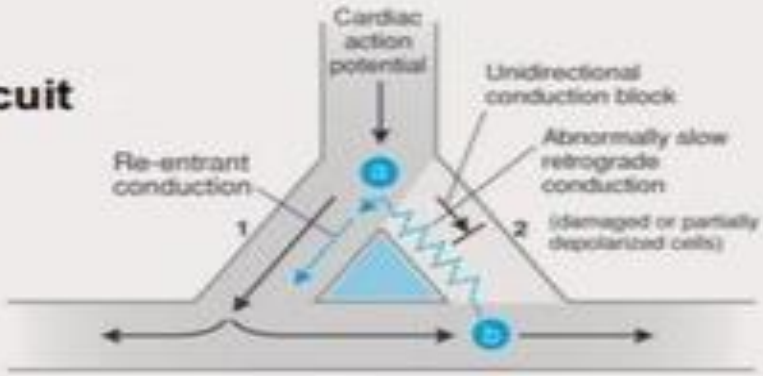
Re-entrant Circuits

Abnormalities in Impulse Conduction

Normal Conduction



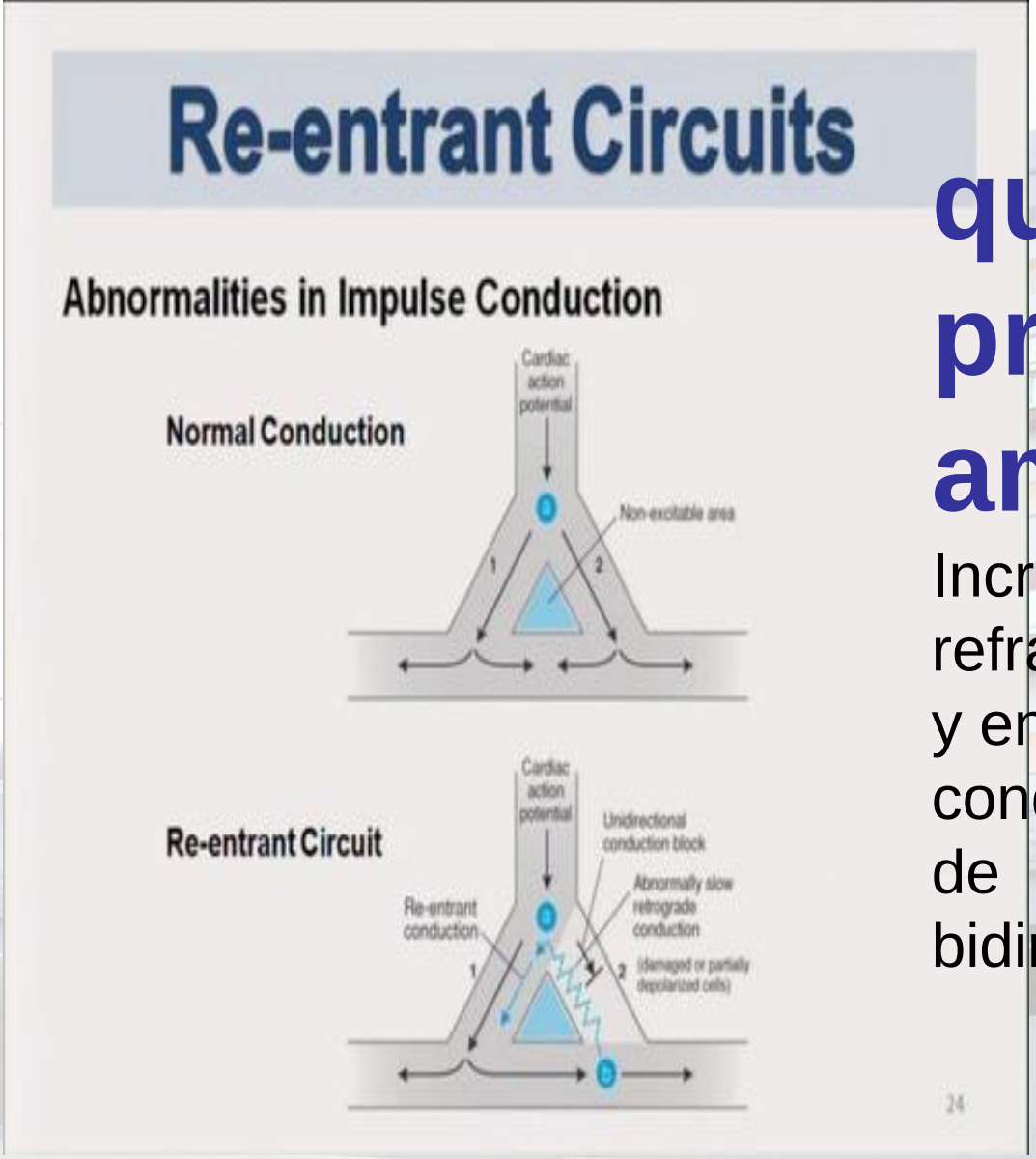
Re-entrant Circuit



24

FIBROSIS

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



quinidina (Ia)
propranolol (II)
amiodarona (III)

Incrementan el periodo refractario
y enlentecen la velocidad de conducción convirtiendo el área de bloqueo unidireccional en bidireccional

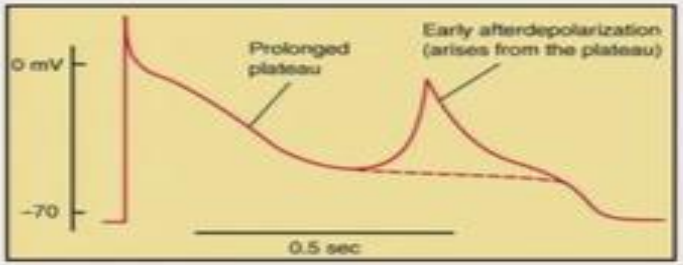
FIBROSIS

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Eterogeinización de los periodos refractarios

Early - Afterdepolarizations

- If afterdepolarization occurs during inciting action potential (phase 2 or 3)
- Triggered by conditions that prolong action potential (eg, drugs that prolong QT interval)



Sobrecarga adrenérgica-isquemia

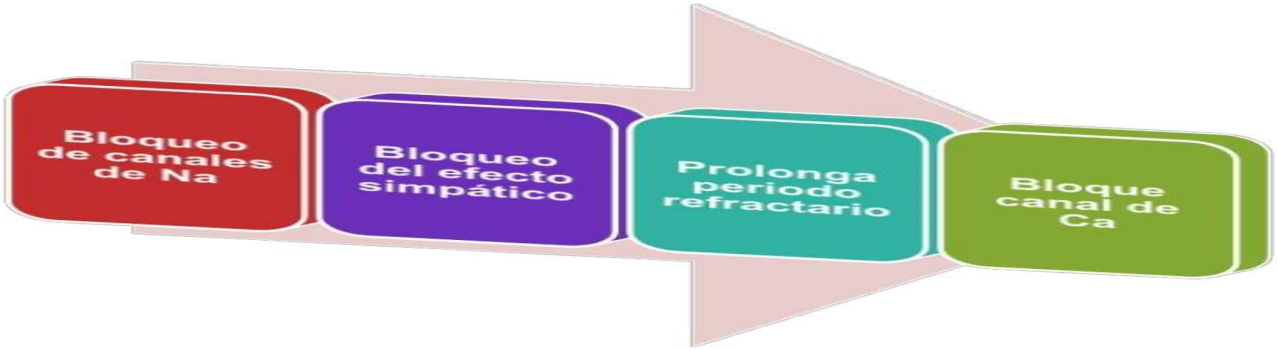
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Drogas anti arrítmicas

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

MECANISMOS DE ACCIÓN GENERAL



I

Bloqueo de canal de Na→ Potencial de acción

Disminuyen conducción (PA)

Disminuyen excitabilidad

II

Bloqueo Simpático (beta)

III

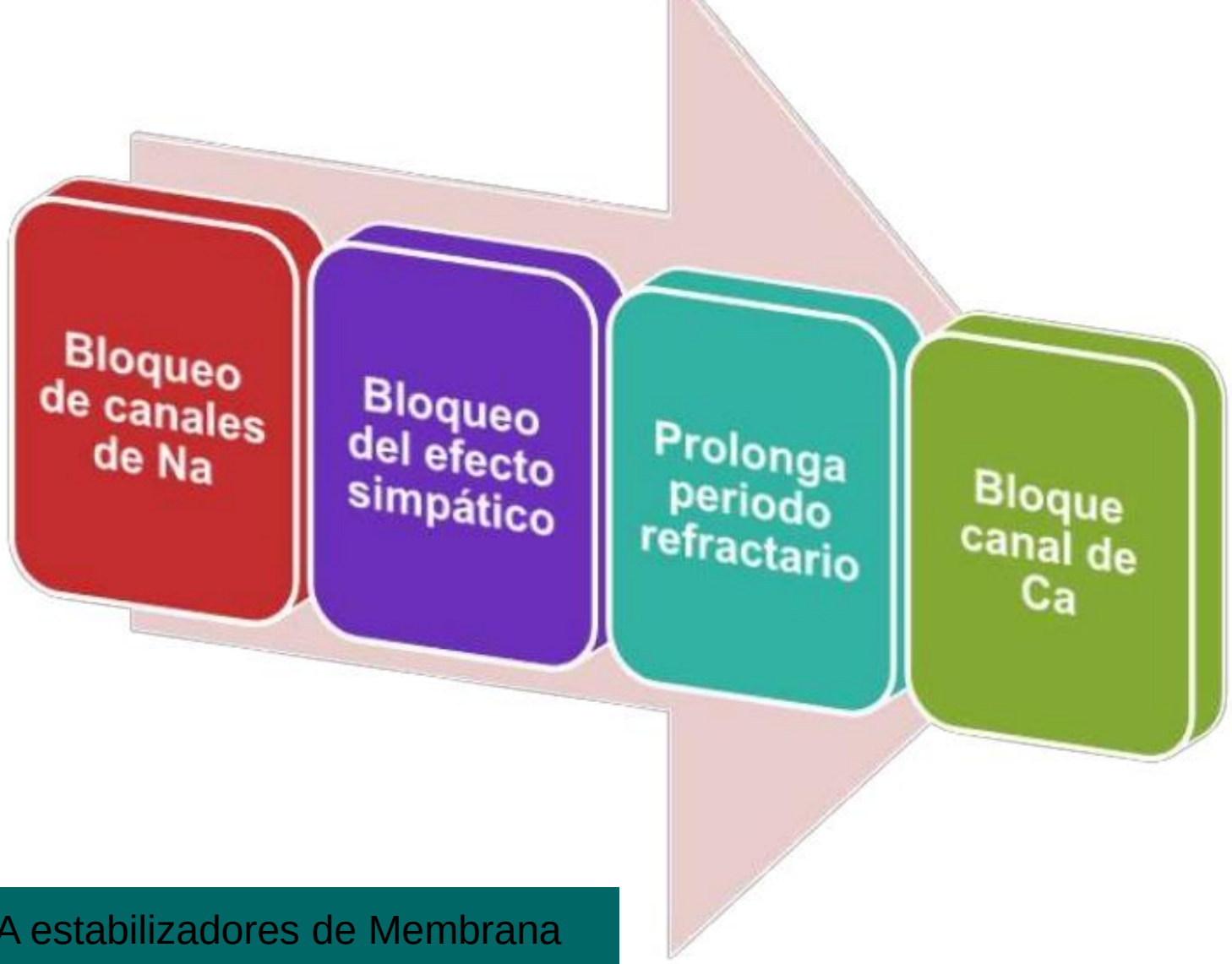
prolongan PA: Bloqueo canal K.

IV

Bloqueo de calcio

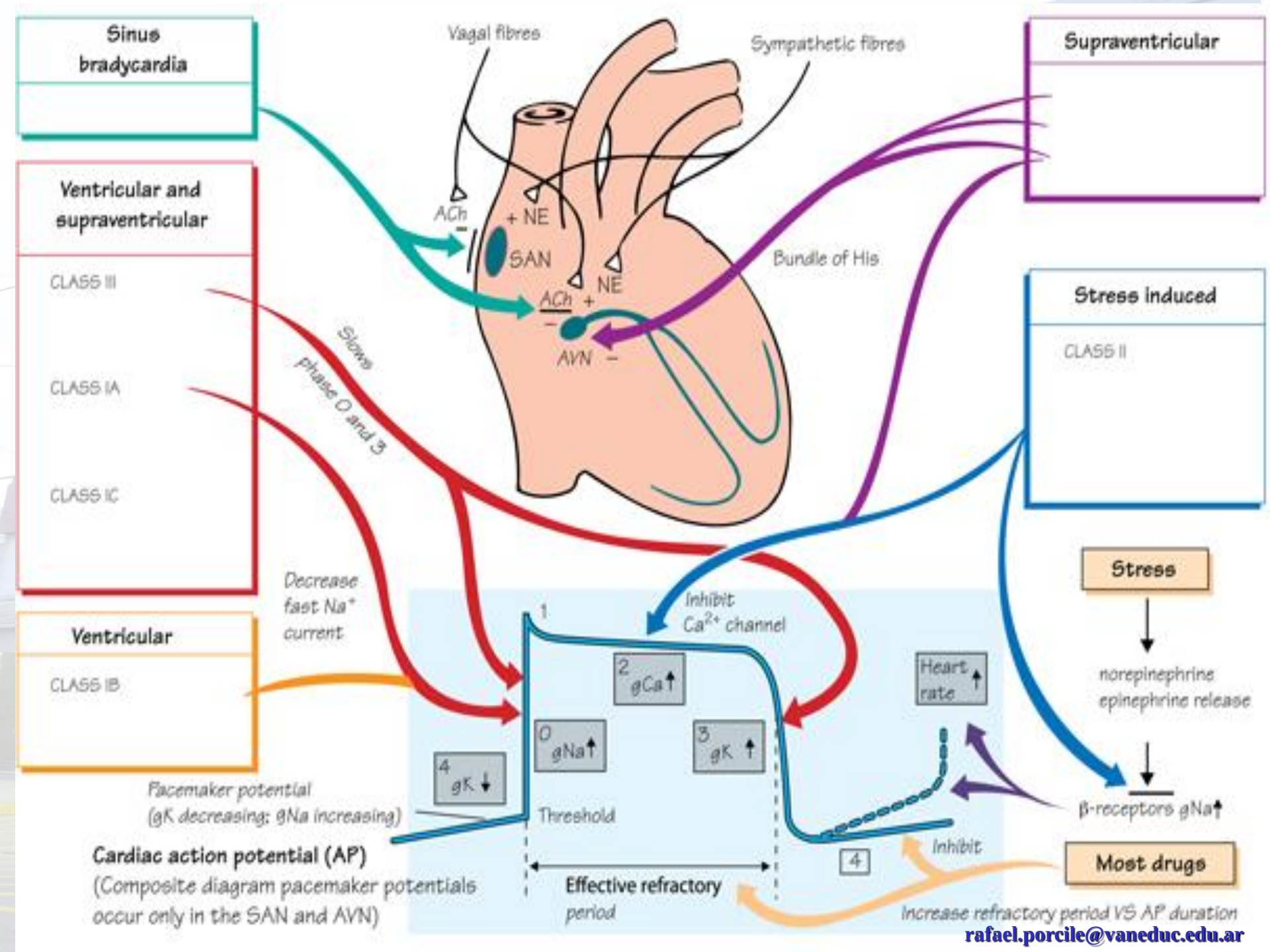
Disminuyen conducción y p. refractario

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



Clase I	FAA estabilizadores de Membrana
Clase II	Beta-bloqueantes
Clase III	FAA que prolongan la duración del PA
Clase IV	Calcio antagonistas

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Drogas que impactan sobre la muerte de causa arrítmica .

	Clinical condition	Arrhythmic mortality reduction	Cardiovascular mortality reduction	All-cause mortality reduction
Beta-blockers	**Post MI, CHF**	++	+++	+++
Amiodarone	**Post MI**	+	**Neutral**	**Neutral**
ACE-I/ARB	**Post MI, CHF**	+	+++	+++
MRB	**CHF, post MI**	+	++	++
Statins	**CAD**	+	++	++
Fish oil	**CAD, CHF**	–	–	–

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

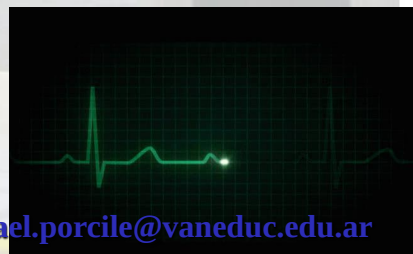
- **Class I - Sodium-channel blockers**
- **Class II - Beta-blockers**
- **Class III - Potassium-channel blockers**
- **Class IV - Calcium-channel blockers**
- **Miscellaneous - adenosine**

- electrolyte supplement (magnesium and potassium salts)

- digitalis compounds (cardiac glycosides)

- atropine (muscarinic receptor antagonist)

Clase I	FAA estabilizadores de Membrana
Clase II	Beta-bloqueantes
Clase III	FAA que prolongan la duración del PA
Clase IV	Calcio antagonistas

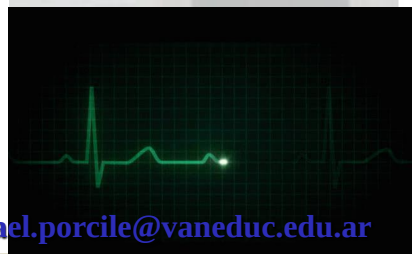


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

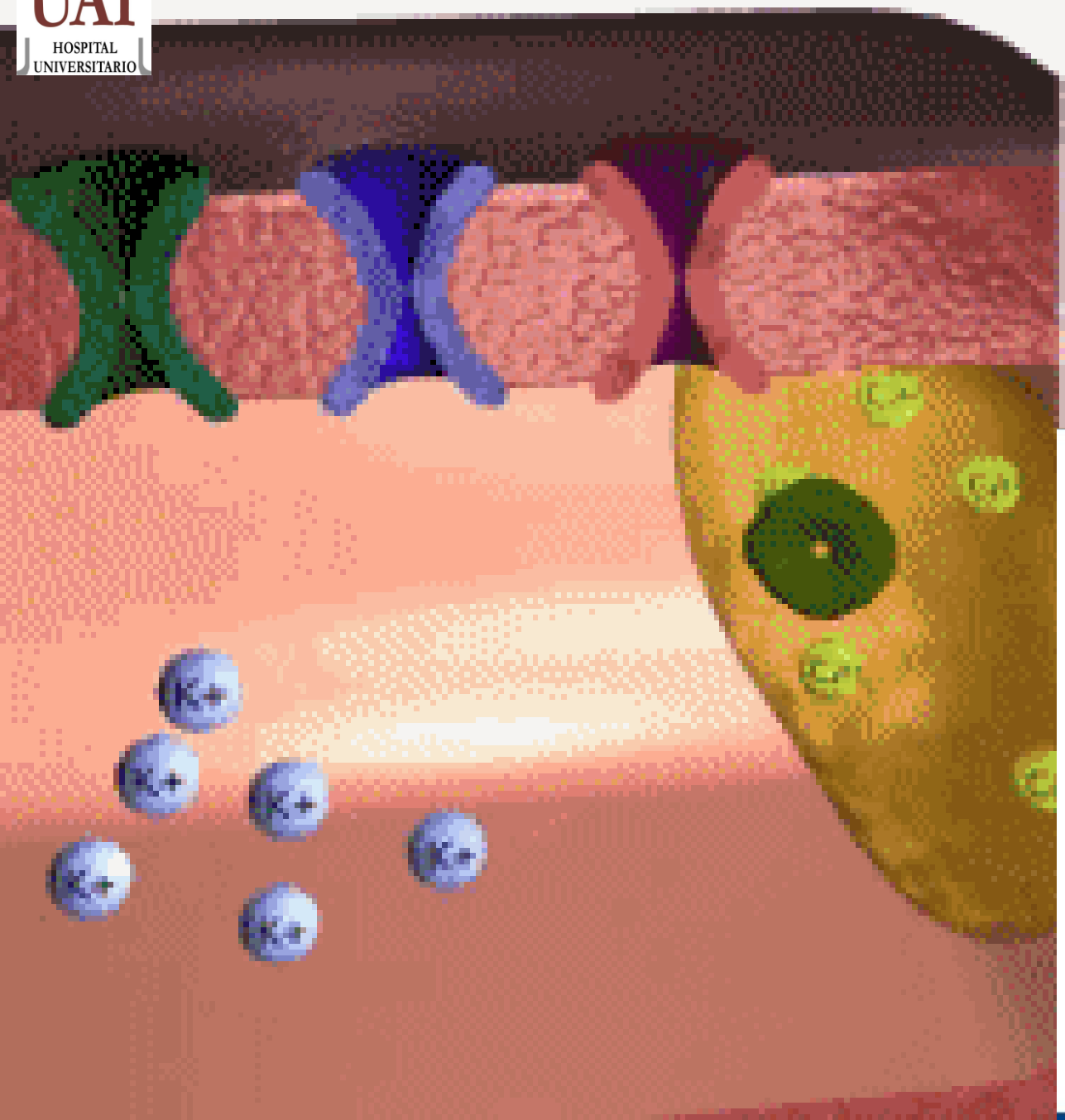
Ventricular Action Potential

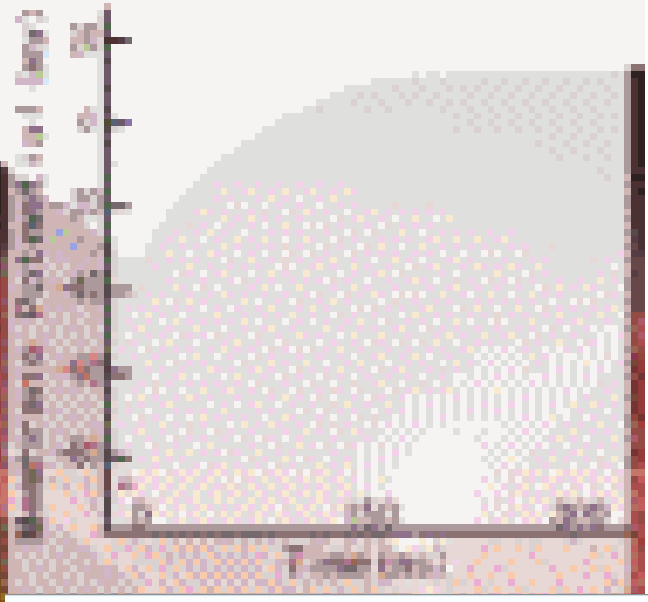
- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate Na^+-channel blockade
  - ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - Weak Na^+-channel blockade
  - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong Na^+-channel blockade
  - → ERP

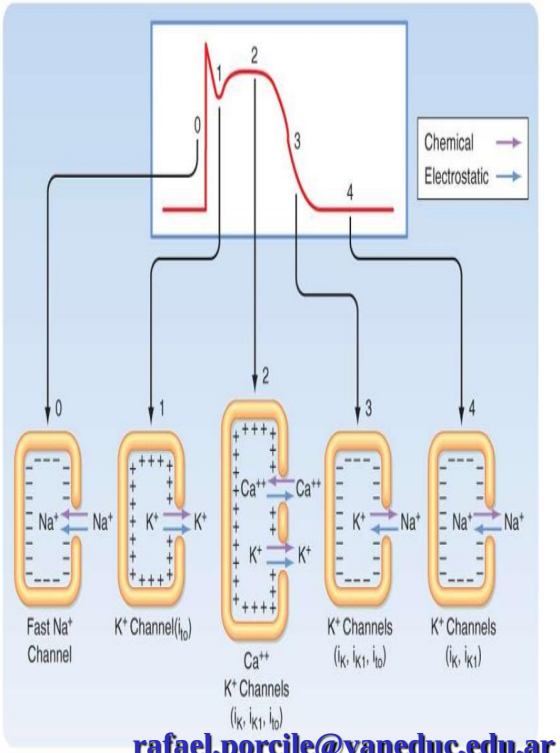


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO





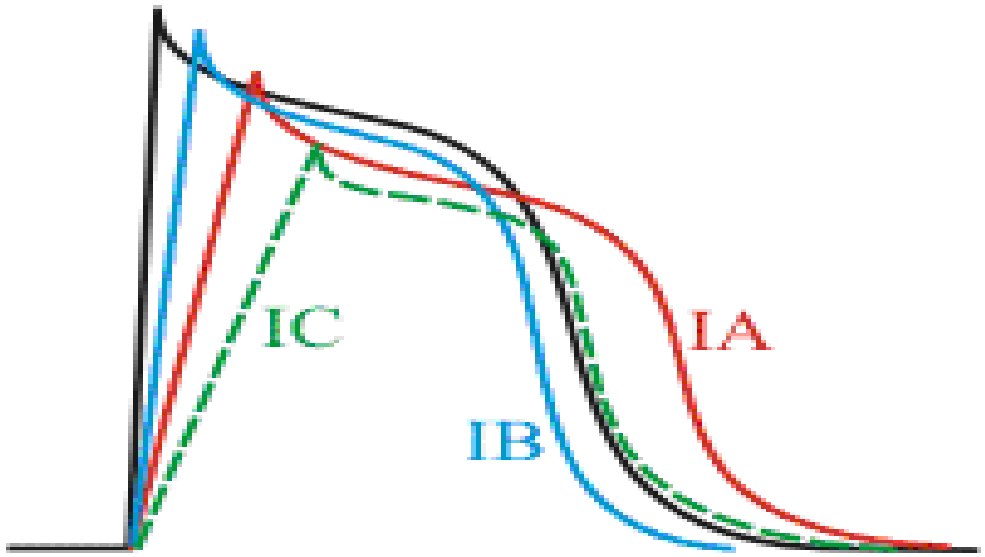


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿Como modifican el potencial de acción?

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate Na^+-channel blockade
  - ↑ ERP
  - Weak Na^+-channel blockade
  - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong Na^+-channel blockade
  - → ERP

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

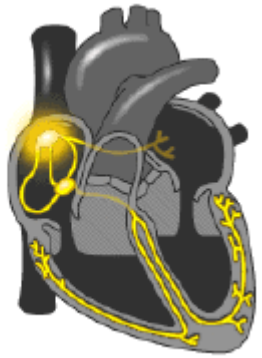
Clase I:

Bloqueadon los canales de Na+:

IA:	IB	IC
Quinidina	Lidocaina	Propafenona
Disopiramida	Mexiletina	Flecainida
Procainamida	Fenitoina	
	Tocainida	Encainida
r-intermedia	r-rápida	r-lenta

Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

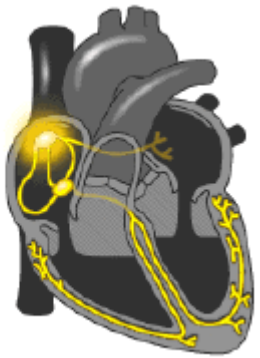
Clase I:

Bloqueadon los canales de Na+:

IA:	IB	IC
Quinidina	Lidocaina	Propafenona
Disopiramida	Mexiletina	Flecainida
Procainamida	Fenitoina	
	Tocainida	Encainida
r-intermedia	r-rápida	r-lenta

Clase II:

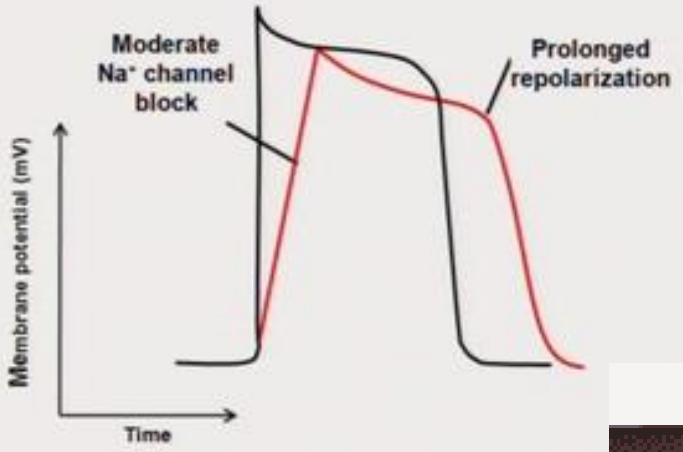
Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Class IA Antiarrhythmics

Quinidine, Procainamide, Disopyramide

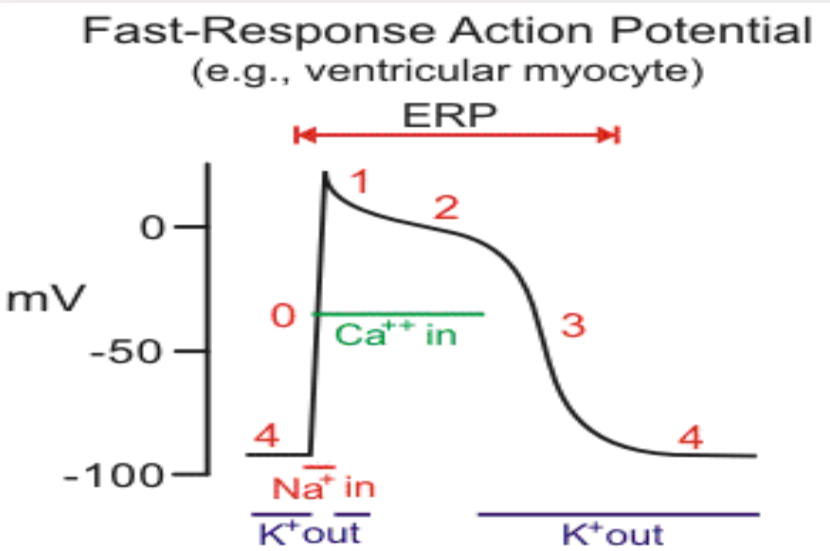


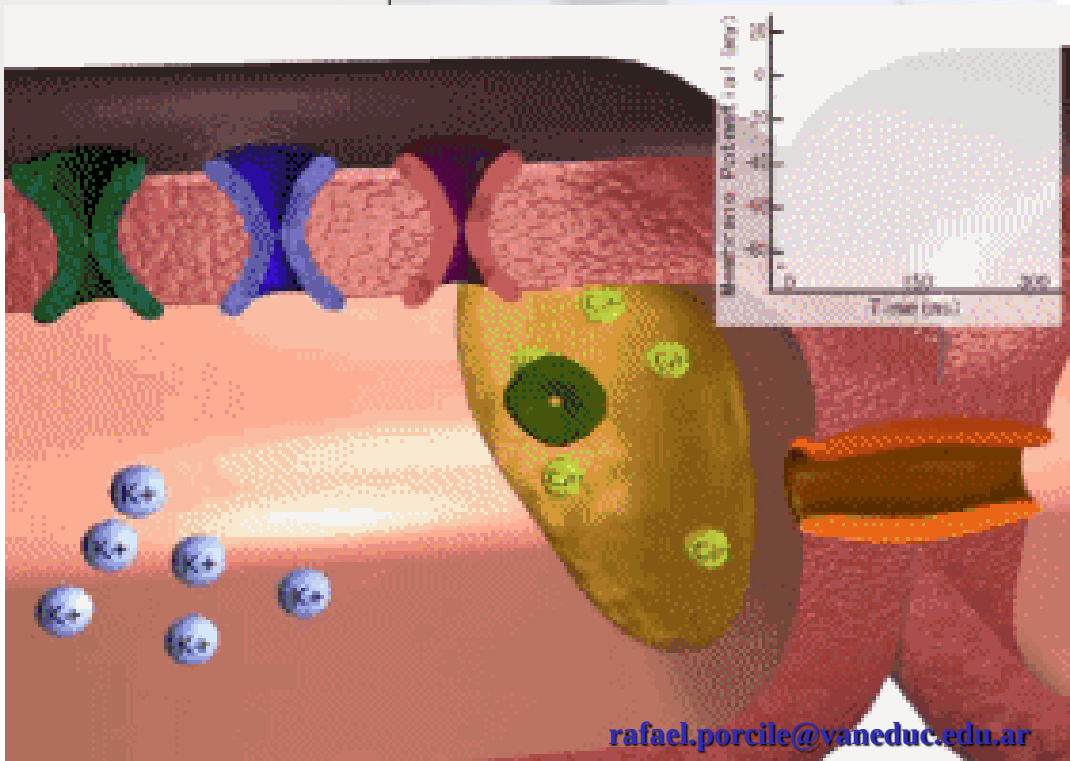
Enlentecen la velocidad de despolarización de la fase 0 (dV/dt). Disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción.

•Prolongan la fase de repolarización y aumentan la DPA y el PR auricular y ventricular.

reposo activo inactivo

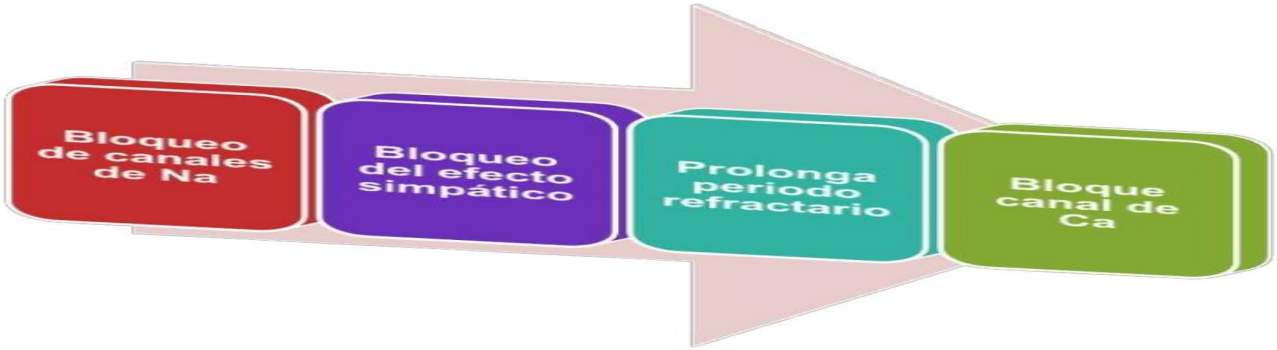
•Disminuye pendiente la fase 4 y PU (disminuye el automatismo)





rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

MECANISMOS DE ACCIÓN GENERAL



I

Bloqueo de canal de Na→ Potencial de acción

Disminuyen conducción (PA)

Disminuyen excitabilidad

II

Bloqueo Simpático (beta)

III

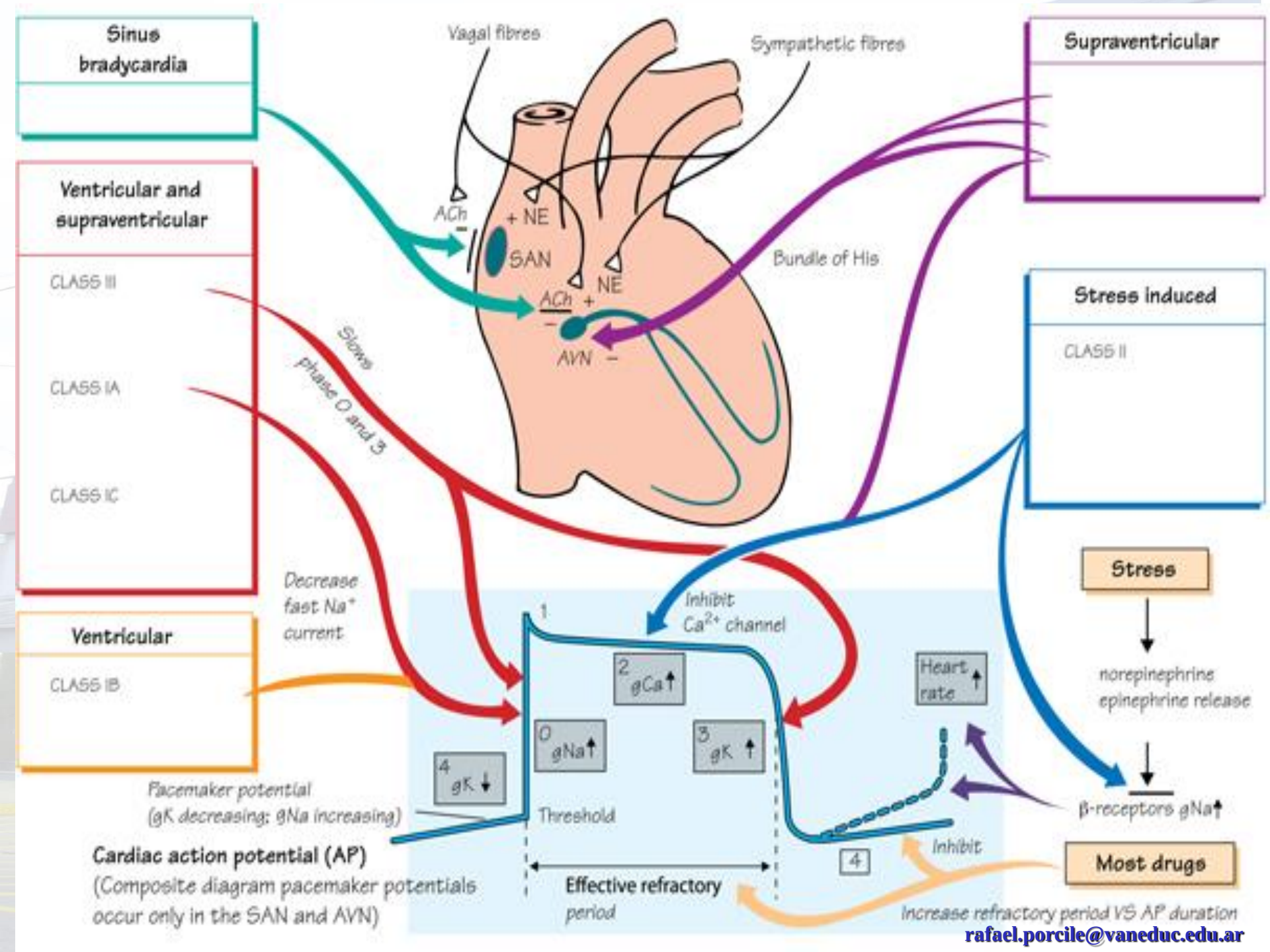
prolongan PA: Bloqueo canal K.

IV

Bloqueo de calcio

Disminuyen conducción y p. refractario

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



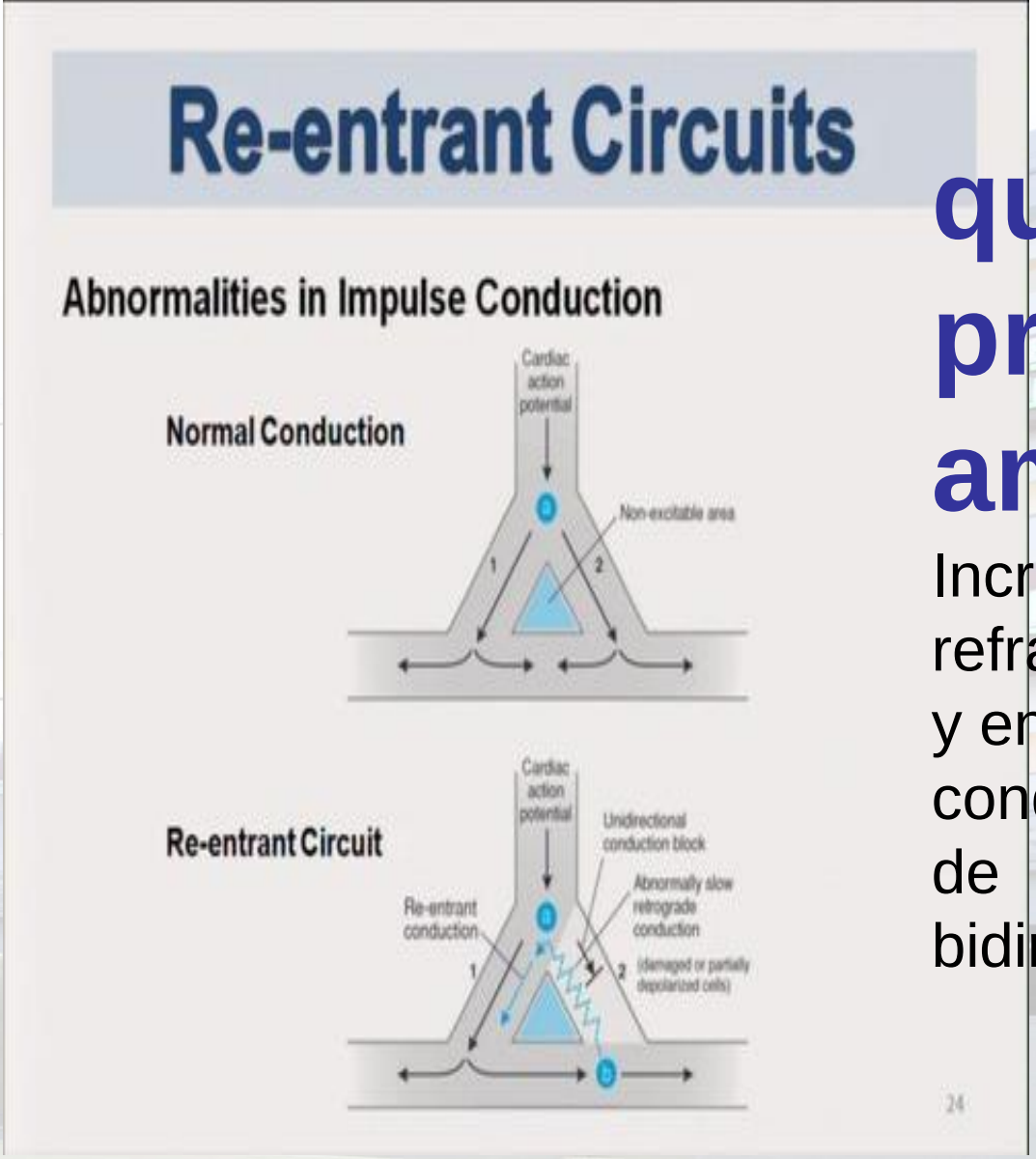
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Indicaciones terapéuticas Quinidina

- •**Taquicardias supraventriculares**
- (paroxísticas, fluter y fibrilación auricular).
- Asociada a digoxina
- •**Extrasistoles auriculares y ventriculares**
- •Taquicardia por reentrada
- •Arritmias ventriculares

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



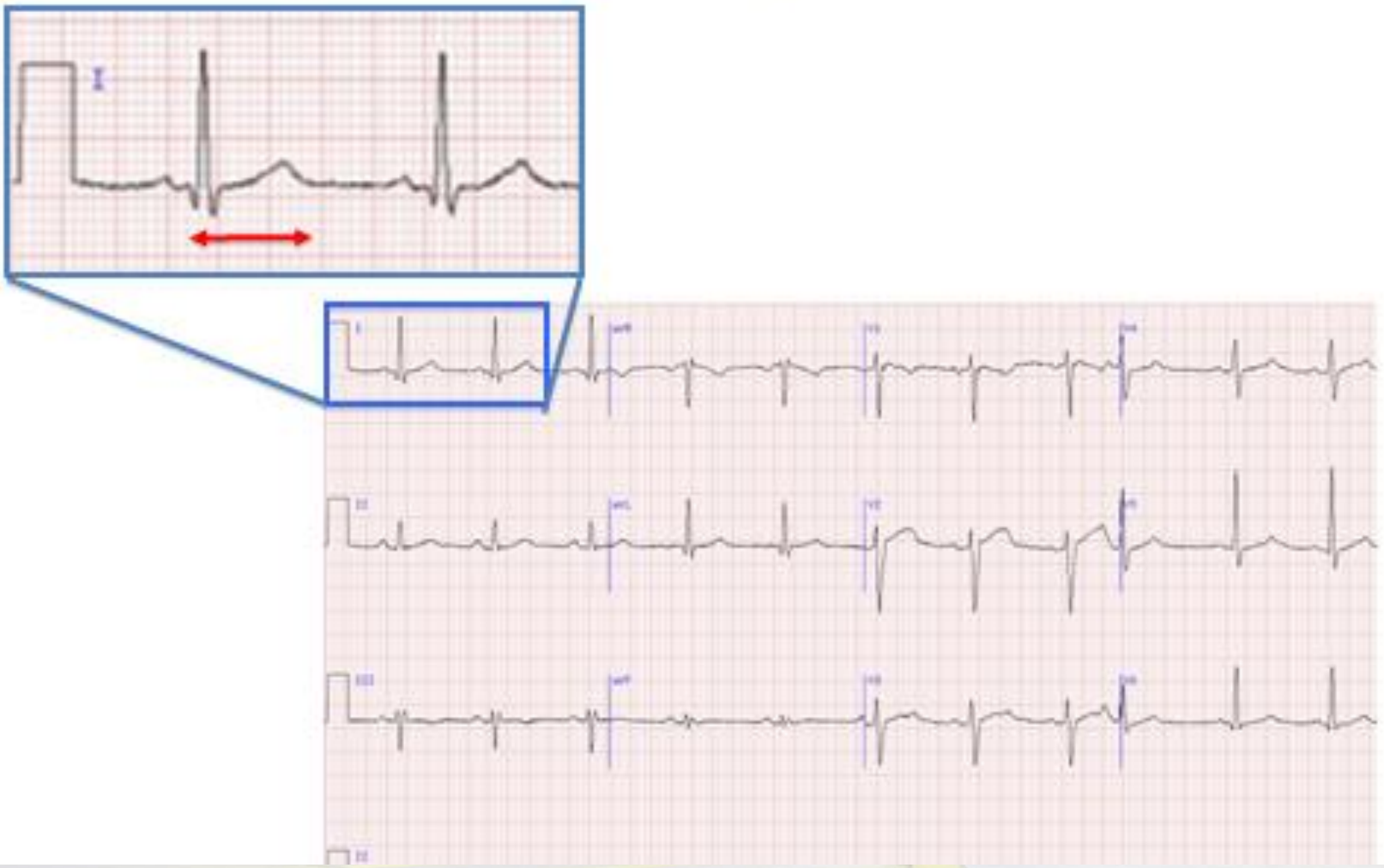
quinidina (Ia)
propranolol (II)
amiodarona (III)

Incrementan el periodo refractario
y enlentecen la velocidad de conducción convirtiendo el área de bloqueo unidireccional en bidireccional

FIBROSIS

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Quinine & Quinidine



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Reacciones adversas

Frecuentes:

Digestivas: **diarrea, anorexia nauseas vómitos**

Anticolinérgicas: **sequedad de boca, estreñimiento...,.**

Dosis altas:

Cardiovasculares:

hipotensión y colapso
bloqueo AV, bradicardia,
depresión de la contractilidad
taquicardias ventriculares (> administración IV, y en hipopotasemia)

Cinconismo: **cefaleas, acúfenos, alteraciones visuales,**

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Grupo IB

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

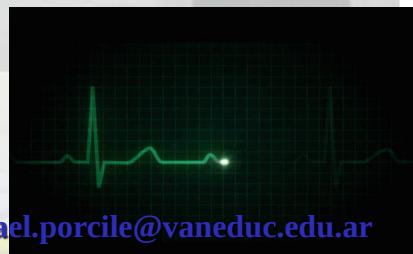
- **Class I - Sodium-channel blockers**
- **Class II - Beta-blockers**
- **Class III - Potassium-channel blockers**
- **Class IV - Calcium-channel blockers**
- **Miscellaneous - adenosine**

- electrolyte supplement (magnesium and potassium salts)

- digitalis compounds (cardiac glycosides)

- atropine (muscarinic receptor antagonist)

Clase I	FAA estabilizadores de Membrana
Clase II	Beta-bloqueantes
Clase III	FAA que prolongan la duración del PA
Clase IV	Calcio antagonistas

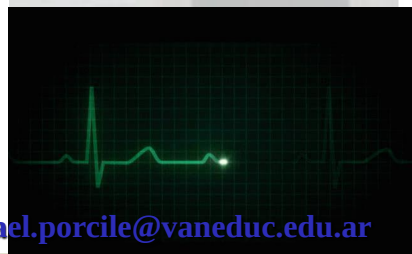


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

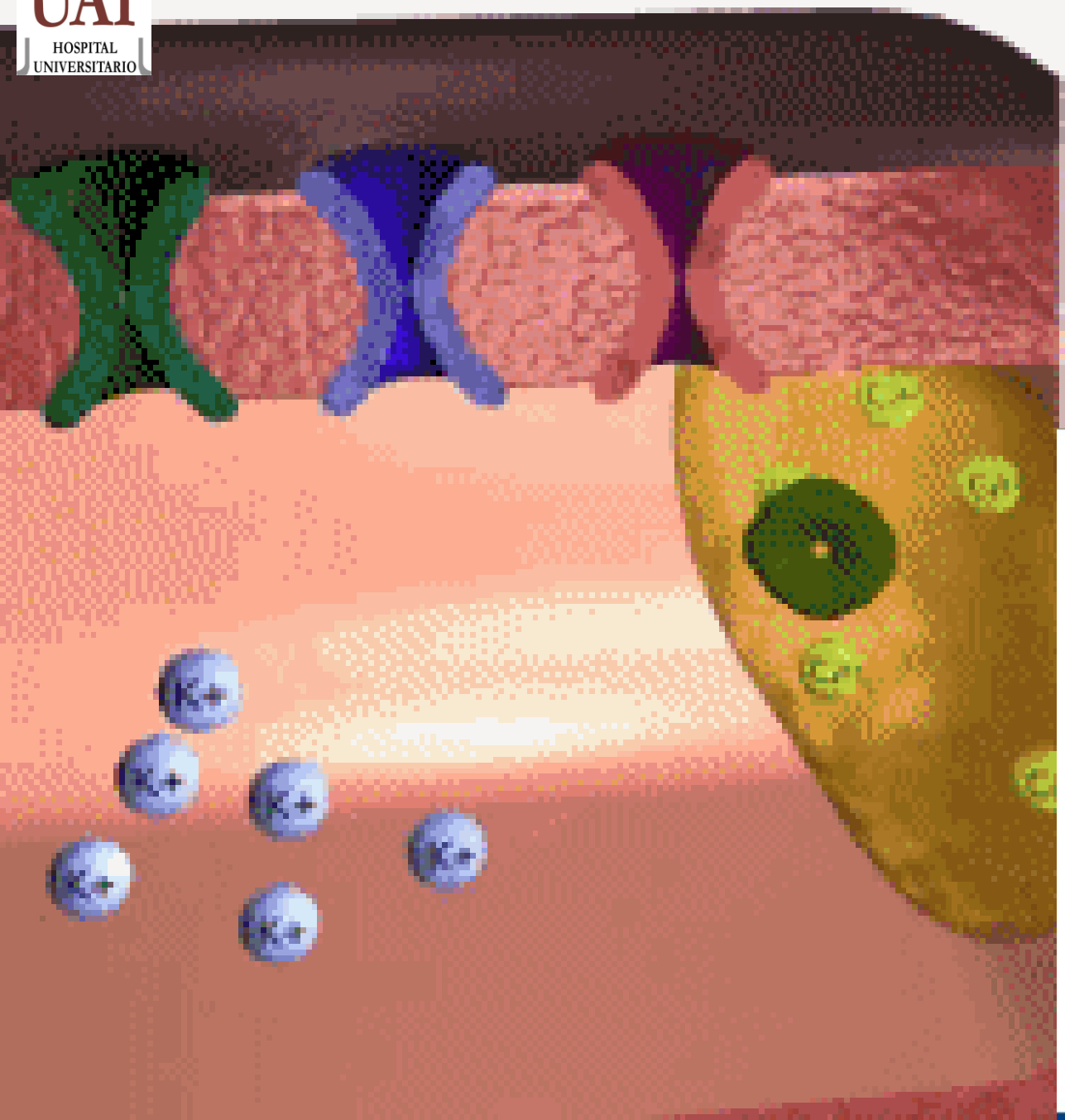
Ventricular Action Potential

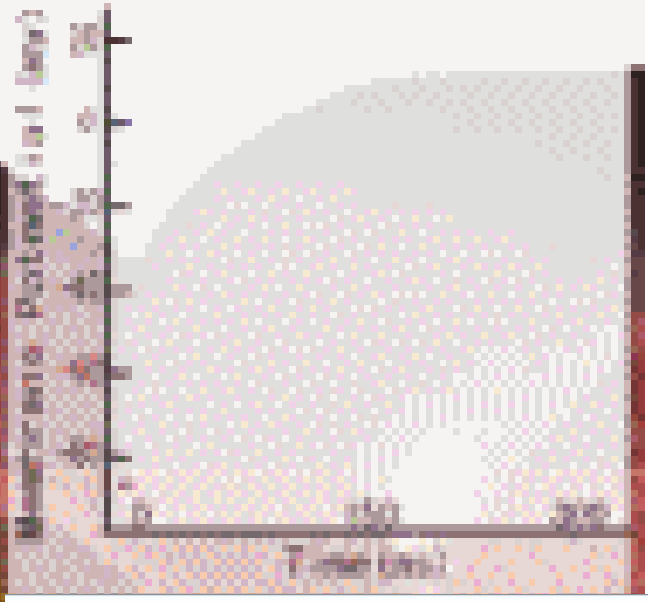
- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate Na^+-channel blockade
  - ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - Weak Na^+-channel blockade
  - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong Na^+-channel blockade
  - → ERP

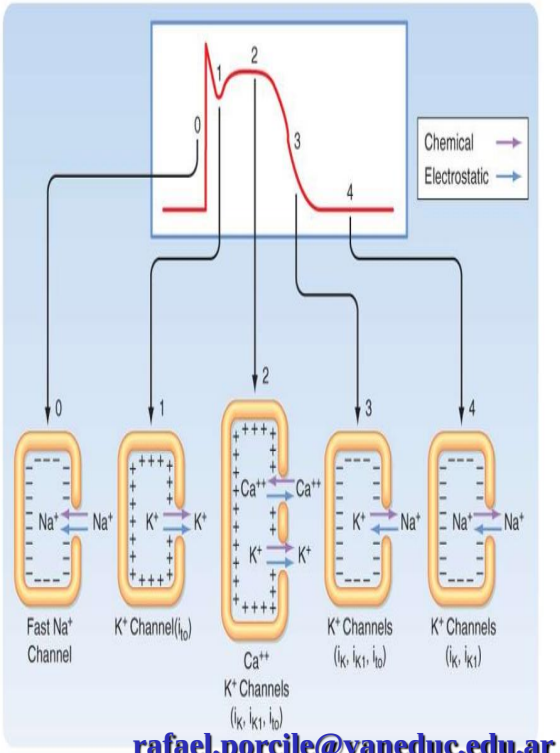


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO





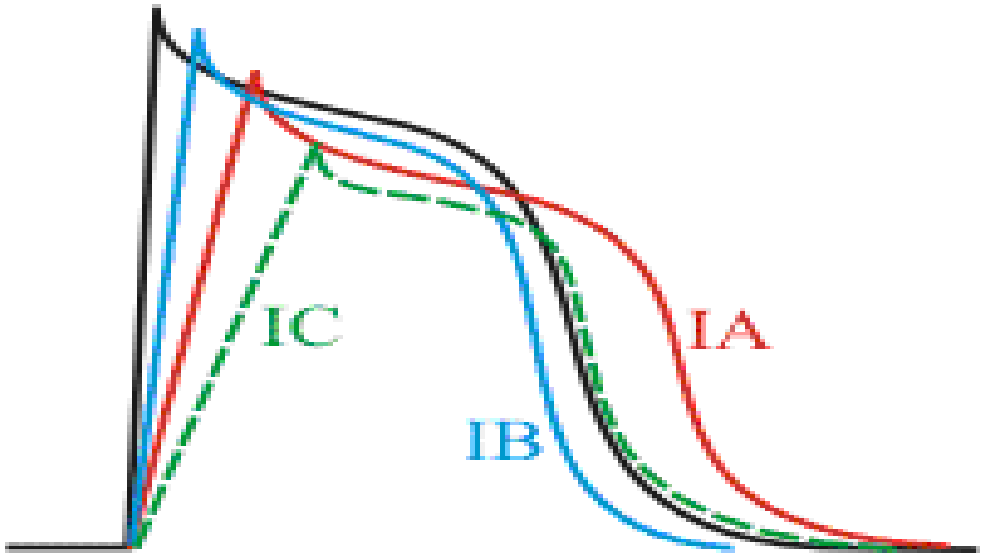


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿Como modifican el potencial de acción?

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



Ventricular Action Potential

- Class IA: e.g., quinidine
  - – ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - – Weak Na^+-channel blockade
  - – ↓ ERP
  - – Strong Na^+-channel blockade
  - – → ERP

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

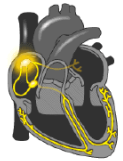
Clase I:

Bloqueadon los canales de Na+:

IA:	IB	IC
Quinidina	Lidocaina	Propafenona
Disopiramida	Mexiletina	Flecainida
Procainamida	Fenitoina	
	Tocainida	Encainida
r-intermedia	r-rápida	r-lenta

Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

Clase I:

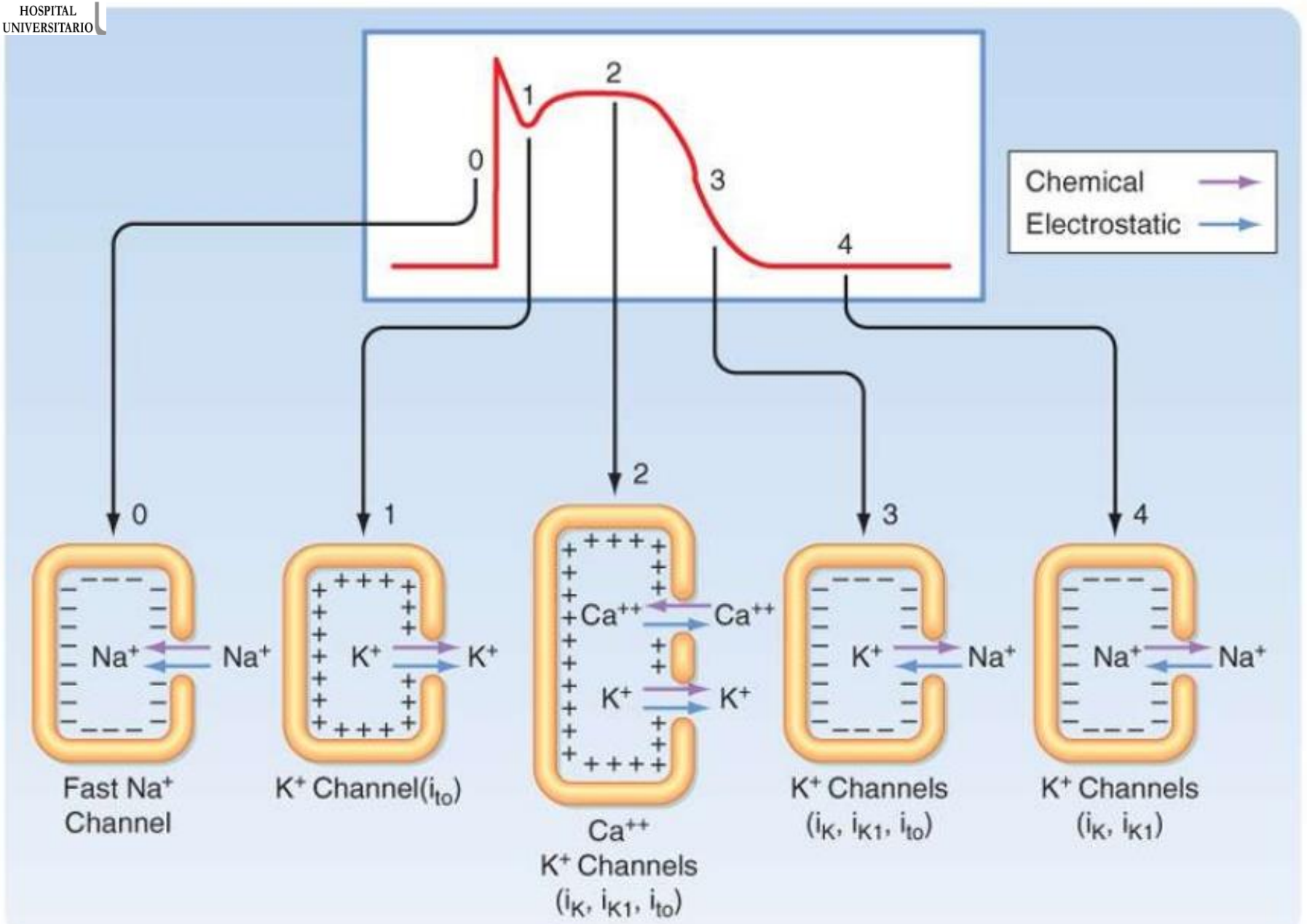
Bloqueadon los canales de Na+:

IA:	IB	IC
Quinidina	Lidocaina	Propafenona
Disopiramida	Mexiletina	Flecainida
Procainamida	Fenitoina	
	Tocainida	Encainida
r-intermedia	r-rápida	r-lenta

Clase II:

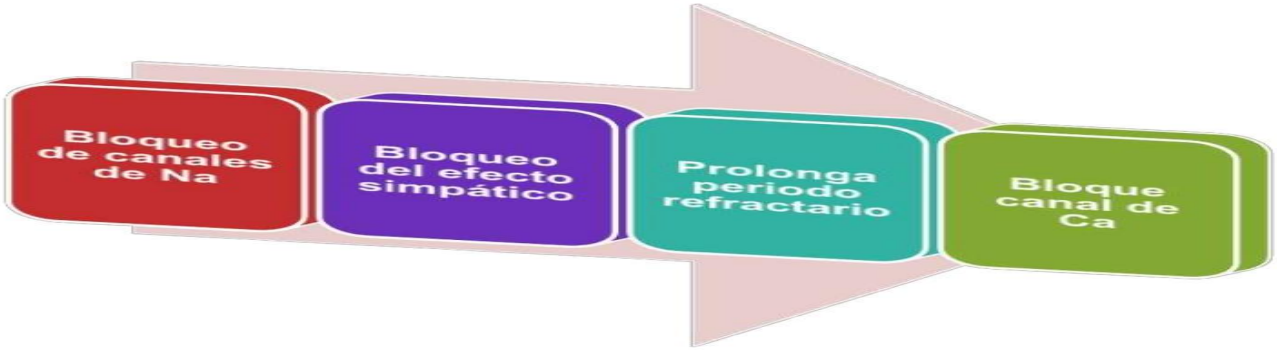
Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

MECANISMOS DE ACCIÓN GENERAL



I

Bloqueo de canal de Na→ Potencial de acción

Disminuyen conducción (PA)

Disminuyen excitabilidad

II

Bloqueo Simpático (beta)

III

prolongan PA: Bloqueo canal K.

IV

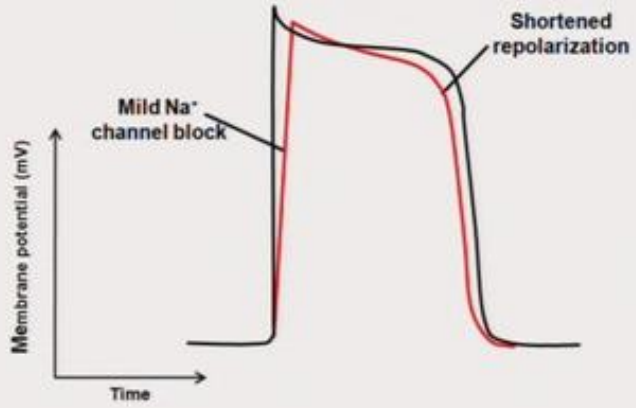
Bloqueo de calcio

Disminuyen conducción y p. refractario

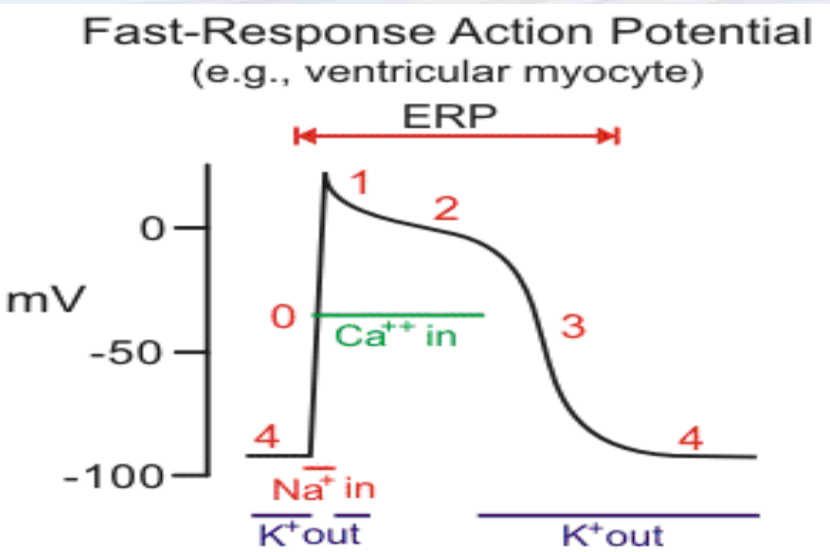
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

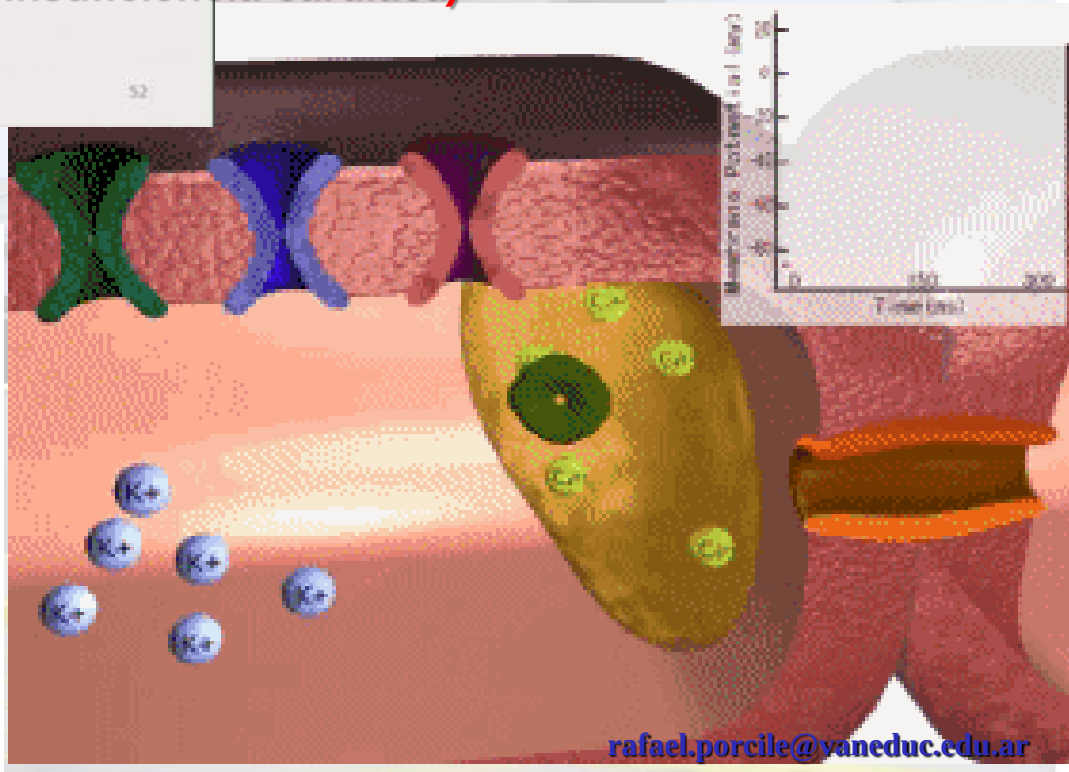
Class IB Antiarrhythmics

Lidocaine, Mexiletine



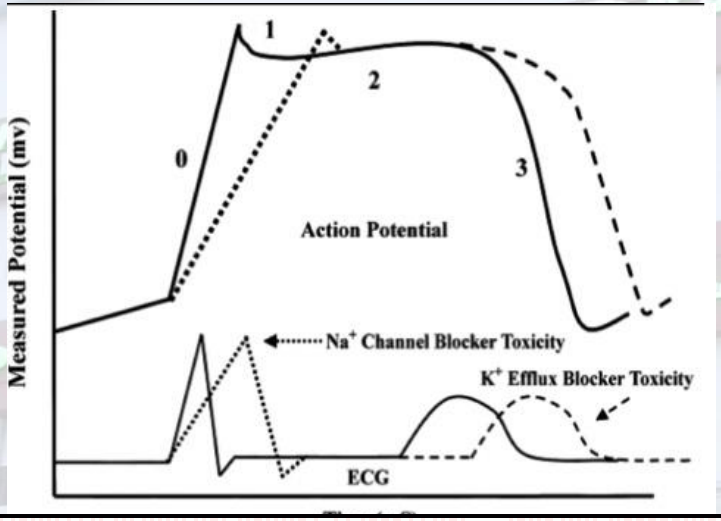
No deprime fase 0. No altera excitabilidad y conducción aurícular, nodo AV, o ventrícular (sano) .
En ventrículo isquémicos (parcialmente despolarizado) **deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción**
- **Acortan la repolarización y disminuyen la DPA y el PR ventricular.**
- **Disminuyen la pendiente de la fase 4**
- **No modifican PA, volumen minuto o contractilidad cardiaca (de elección en insuficiencia cardiaca)**

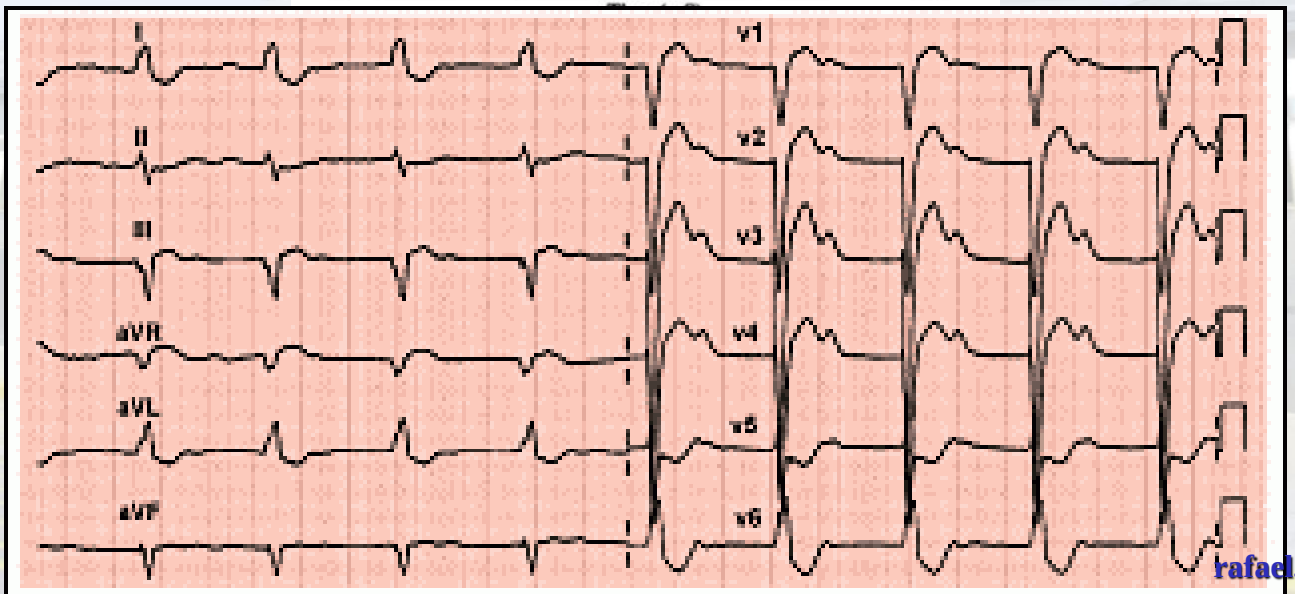




rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Toxicidad por lidocaina





rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Lidocaina IB.

- Es un anestésico local del tipo amida que presenta afinidad por el canal de Na+.
- Suprime el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad por pospotenciales tempranos y tardíos.
- A nivel ventricular, acorta la duración del potencial de acción y del período refractario ventricular.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

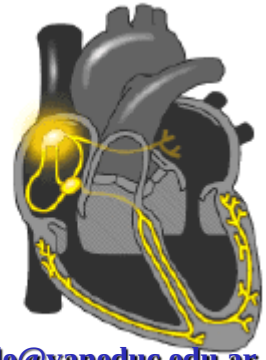
Indicaciones terapéuticas

Antiarrítmicos Ib

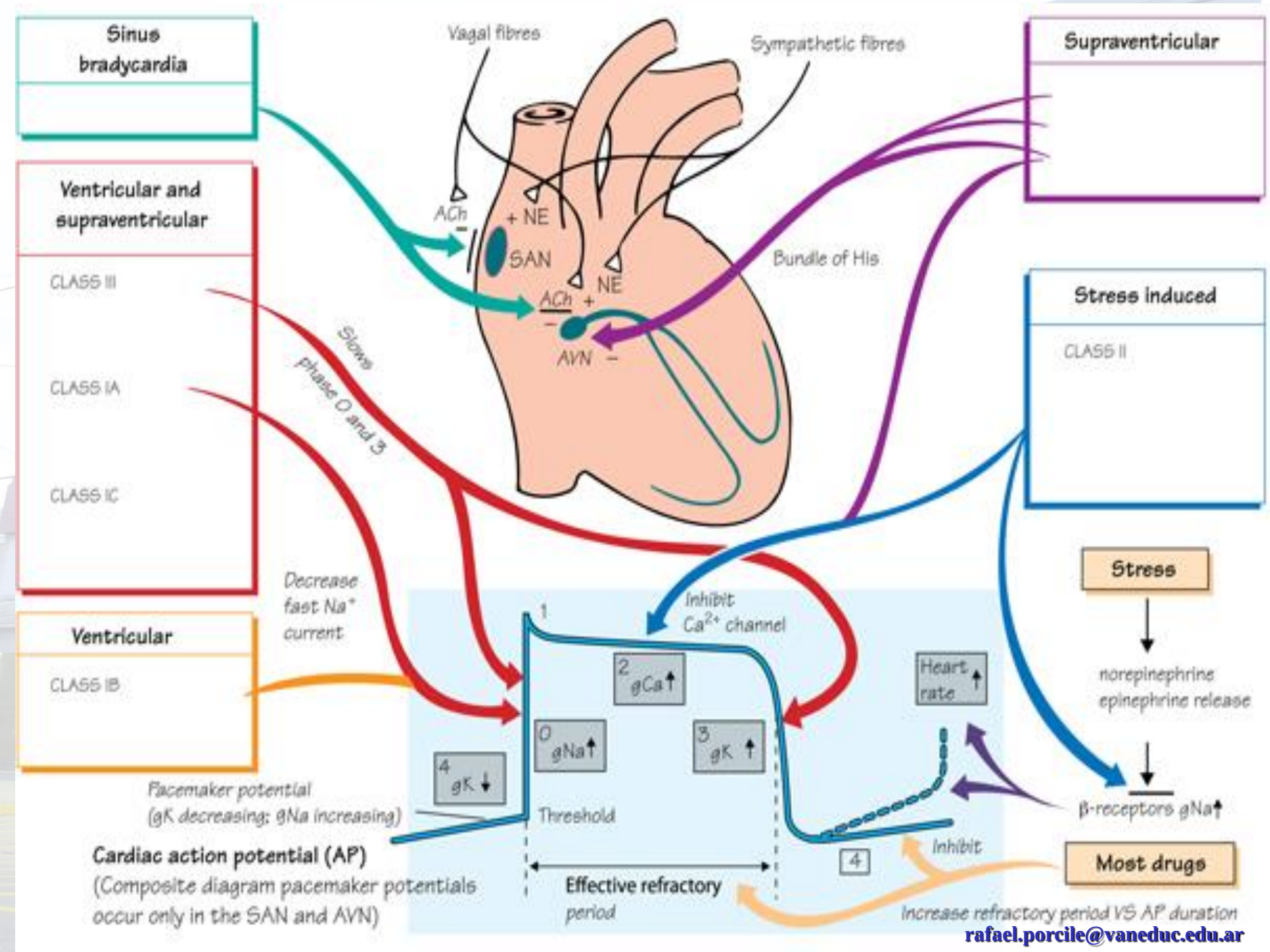
- **Taquicardia y fibrilación ventricular asociadas a infarto.**

No se recomienda el uso profilactico de lidocaina porque
aumenta la mortalidad en pacientes con IM

- **Arritmias en intoxicación digitálica**
- Arritmias ventriculares tras la cirugia cardiaca



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

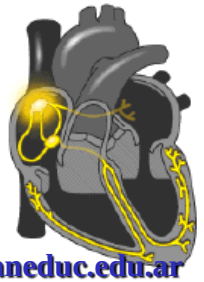
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

- **Lidocaina**

Alto metabolismo hepático. Adminstraccion IV
Efectos adversos:
Neurológicas (vértigo, euforia, parestesisa, temblor, depresión respiratoria, convulsiones..)
Digestivas (nauseas y vómitos).
Cardiovasculares (depresión contractilidad, bradicardia, bloqueo AV, hipotensión)

- **Tocainidina y Mexiletina**

Análogos de lidocaina. Administraccion oral o IV.
Efectos adversos : similares a lidocaina



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

EFECTOS SECUNDARIOS

- **Neurológico**:
  vértigo, euforia, disartria, nerviosismo, parestesias, temblor, visión borrosa, diplopía, nistagmo, ataxia, confusión mental, depresión respiratoria y, a grandes dosis, convulsiones.

- **Digestivo**: náuseas y vómitos.

- **Cardiovascular**: depresión de la contractilidad, bradicardia, bloqueo AV, hipotensión y ensanchamiento del QRS.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Lidocaína 1B

Clase 1
Bloqueo canal Na.

+ efectivo

- toxico

Efecto

Toxicidad:

Farmacocinética: Vía oral, metabolismo de 1er paso

Biodisponibilidad 3 %.

Cardiaco: bloqueo de canal de Na, disminuye PA, no efecto en la conducción

Cardiaca:
Poco
Hipotensión

Extracardiaca:
Parestesia, temblor, náusea de origen central, mareo, vómito.

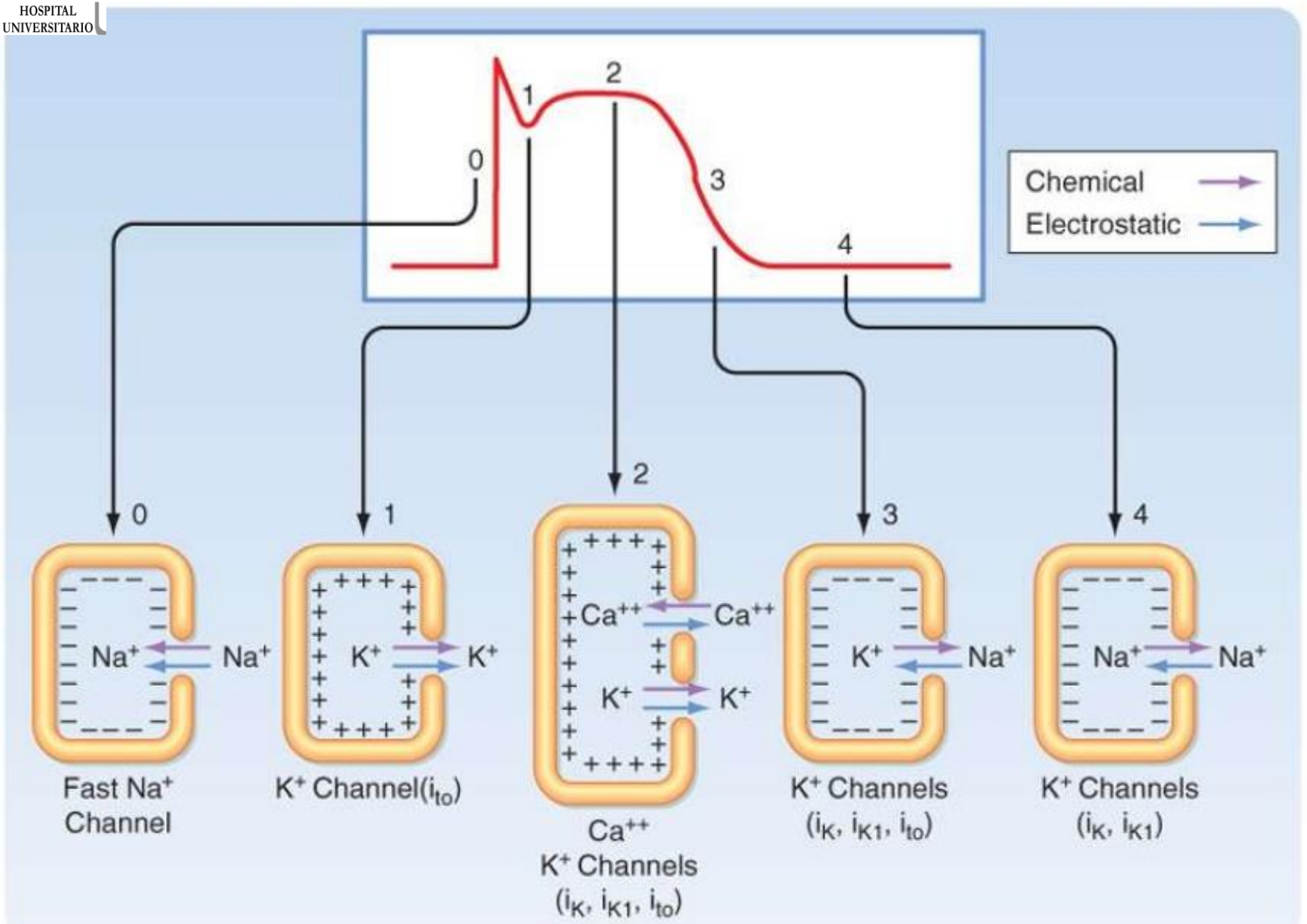
Dosis parenteral:
120 a 200 mg (lenta 15 min.)
2 a 4 mg (mantenimiento)

Uso terapéutico:
taquicardia ventricular, prevención de fibrilación.

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Grupo IC

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

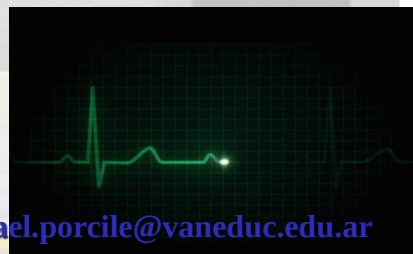
- **Class I - Sodium-channel blockers**
- **Class II - Beta-blockers**
- **Class III - Potassium-channel blockers**
- **Class IV - Calcium-channel blockers**
- **Miscellaneous - adenosine**

- electrolyte supplement (magnesium and potassium salts)

- digitalis compounds (cardiac glycosides)

- atropine (muscarinic receptor antagonist)

Clase I	FAA estabilizadores de Membrana
Clase II	Beta-bloqueantes
Clase III	FAA que prolongan la duración del PA
Clase IV	Calcio antagonistas

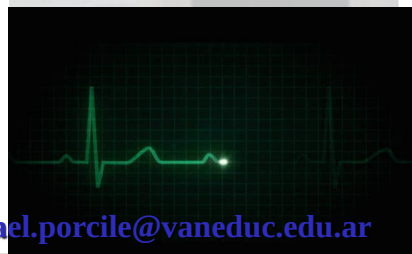


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

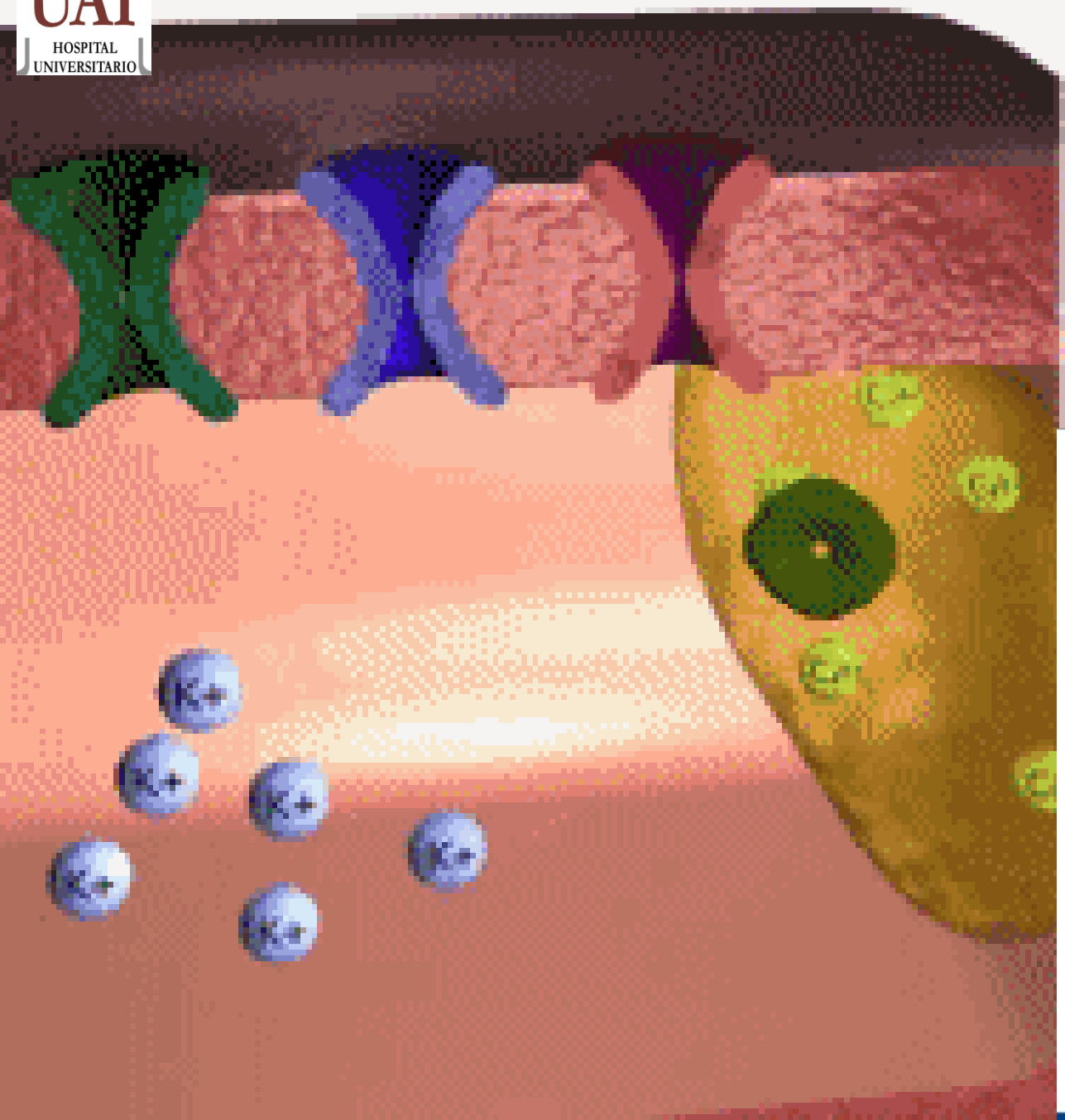
Ventricular Action Potential

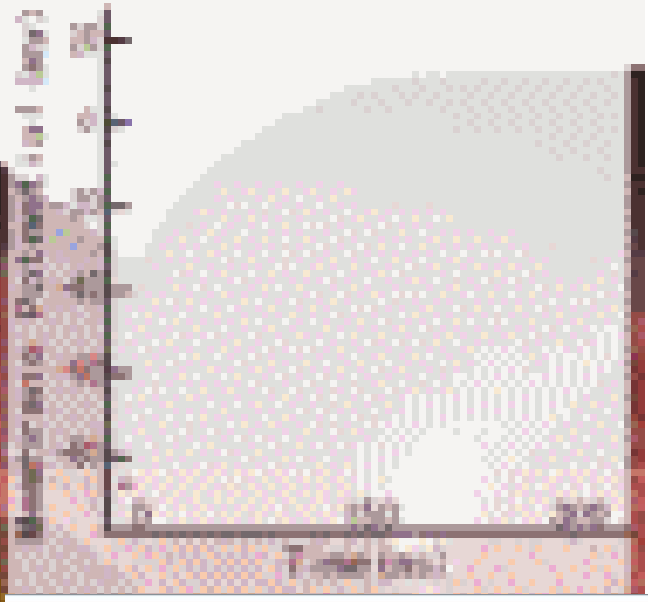
- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate Na^+-channel blockade
  - ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - Weak Na^+-channel blockade
  - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong Na^+-channel blockade
  - → ERP

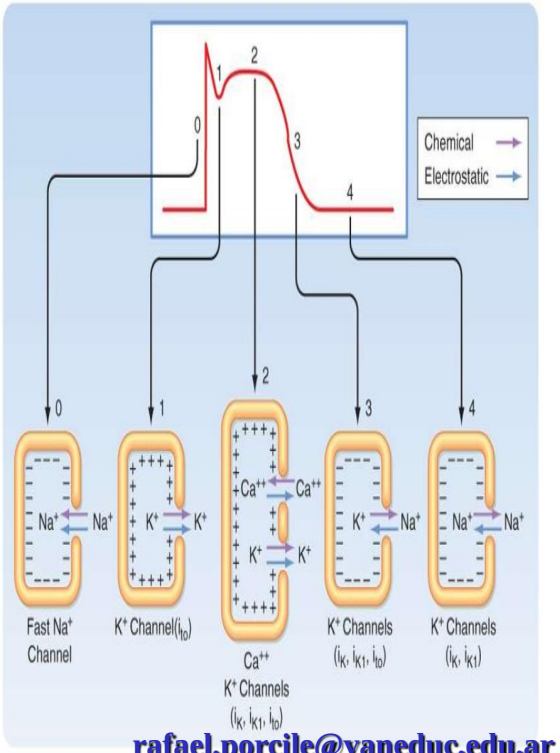


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO





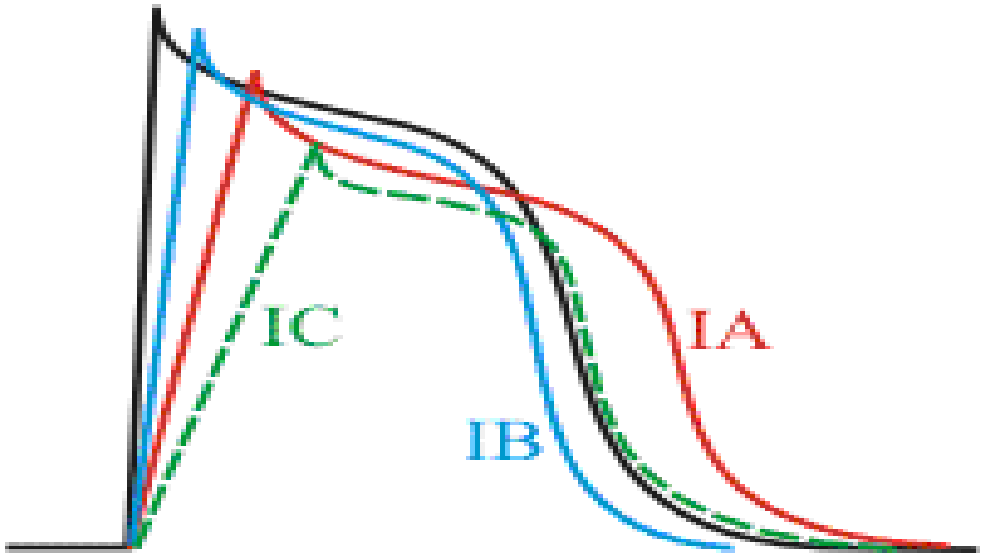


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿Como modifican el potencial de acción?

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



Ventricular Action Potential

- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate Na^+-channel blockade
  - ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - Weak Na^+-channel blockade
  - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong Na^+-channel blockade
  - → ERP

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

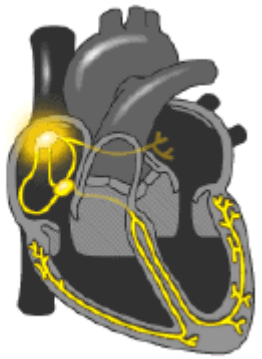
Clase I:

Bloqueadon los canales de Na+:

IA:	IB	IC
Quinidina	Lidocaina	Propafenona
Disopiramida	Mexiletina	Flecainida
Procainamida	Fenitoina	
	Tocainida	Encainida
r-intermedia	r-rápida	r-lenta

Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

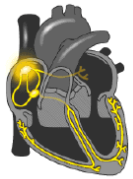
Clase I:

Bloqueadon los canales de Na+:

IA:	IB	IC
Quinidina	Lidocaina	Propafenona
Disopiramida	Mexilena	Flecainida
Procainamida	Fenitoina	
	Tocainida	Encainida
r-intermedia	r-rápida	r-lenta

Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

Clase I:

Bloqueadon los canales de Na+:

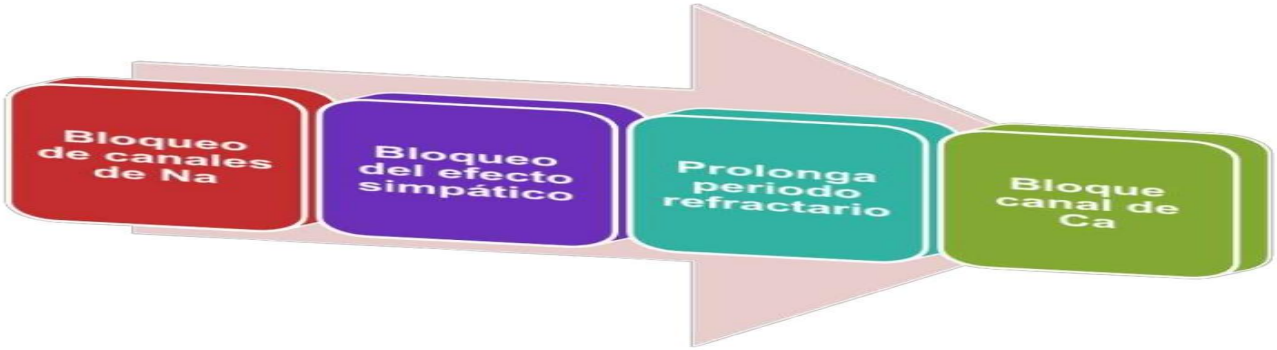
IA:	IB	IC
Quinidina	Lidocaina	Propafenona
Disopiramida	Mexiletina	Flecainida
Procainamida	Fenitoina	
	Tocainida	Encainida
r-intermedia	r-rápida	r-lenta

Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

MECANISMOS DE ACCIÓN GENERAL



I

Bloqueo de canal de Na→ Potencial de acción

Disminuyen conducción (PA)

Disminuyen excitabilidad

II

Bloqueo Simpático (beta)

III

prolongan PA: Bloqueo canal K.

IV

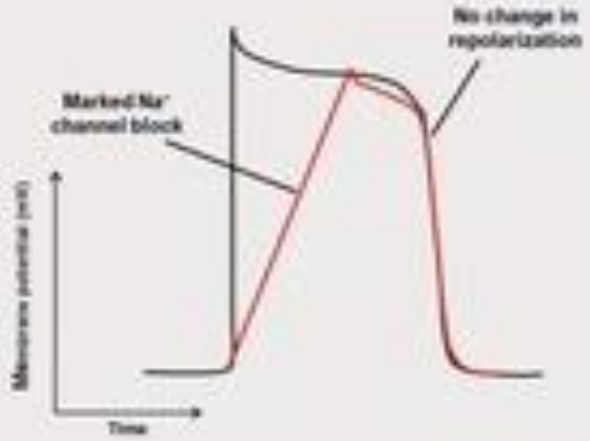
Bloqueo de calcio

Disminuyen conducción y p. refractario

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Class IC Antiarrhythmics

Flecainide, Propafenone

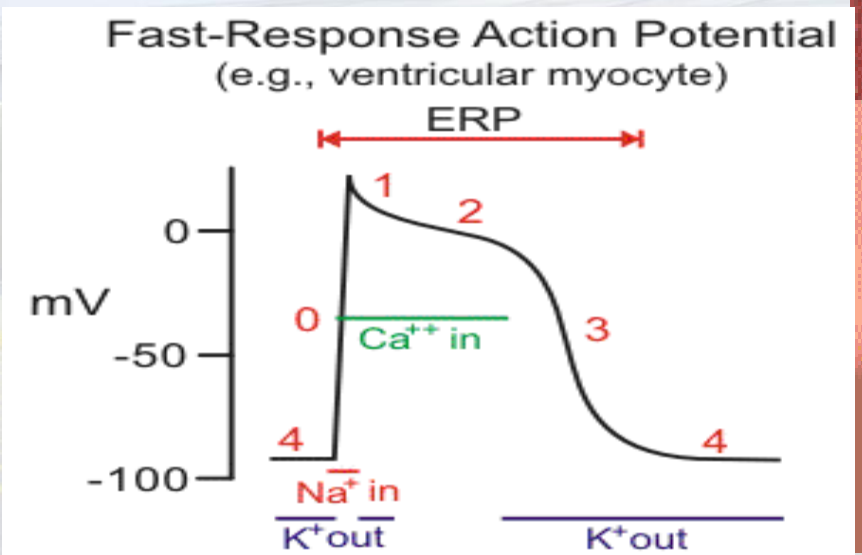


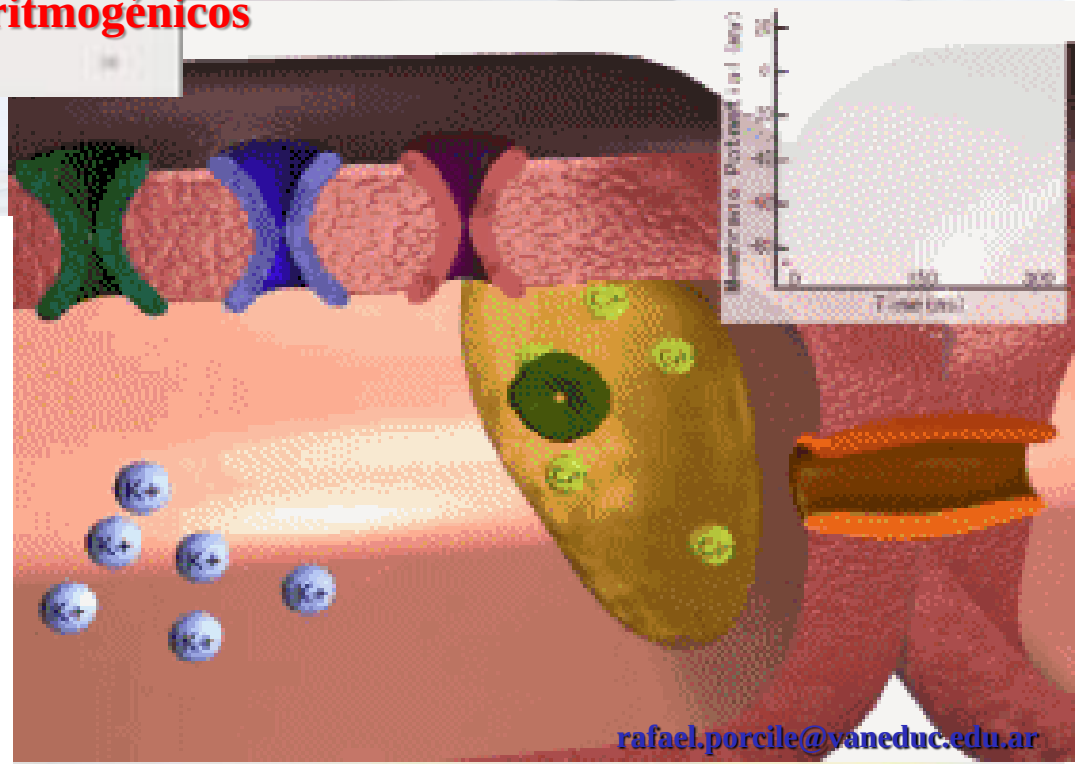
Se asocian y disocian mas lentamente del estado activo del canal de Na que los del Grupo Ia.

- Propafenona bloquea también IK (grupo III), Ica (grupo IV) y los receptores

• Son los fármacos que más deprimen la I_{Na} y por ello son los que mas reducen la excitabilidad y la conducción intracardiaca. Prolongan el QRS y suprimen los ritmos e reentrada.

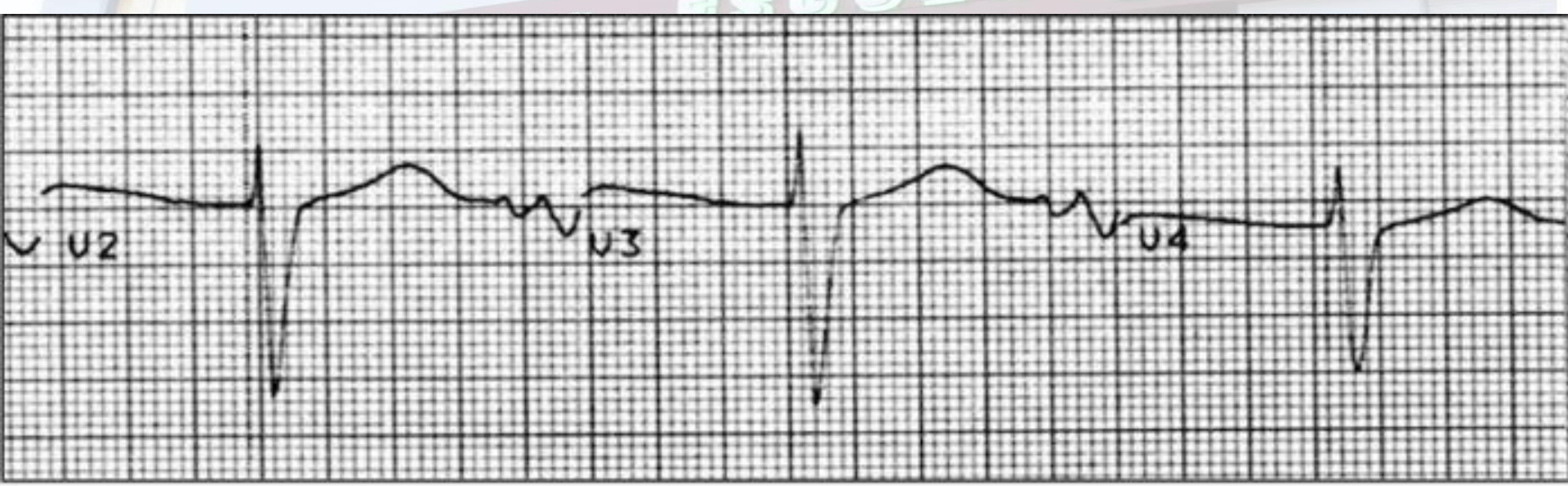
• Son los fármacos con mayor incidencia de efectos arritmogénicos



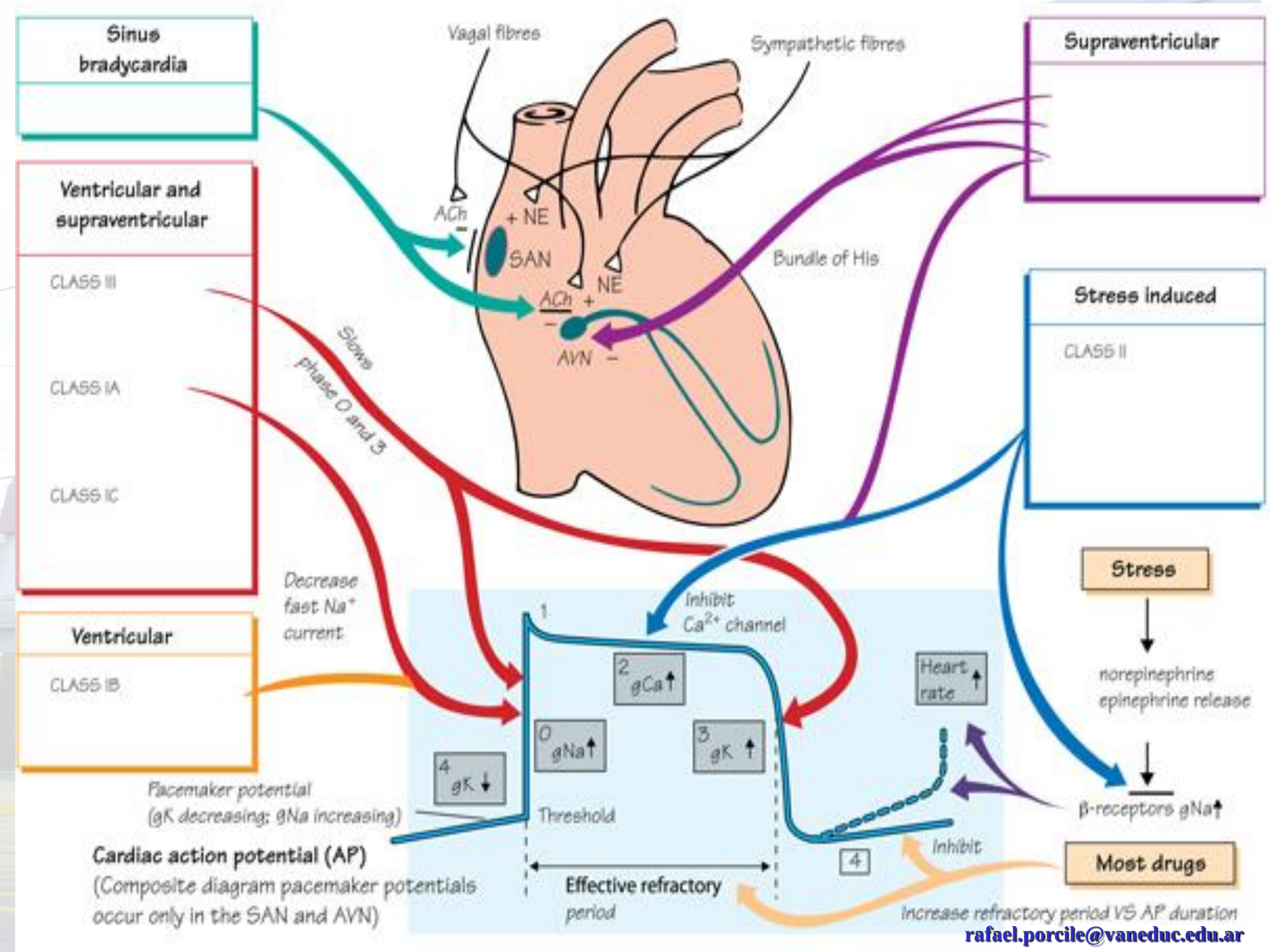


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Intoxicacíon por flecainde



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



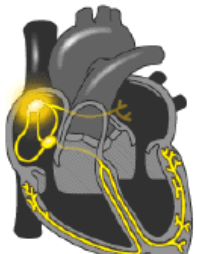
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Flecainida

Tratamiento preventivo de los pacientes que, sin alteración de la función ventricular, presentan episodios de taquicardia supraventricular, fibrilación o aleteo auricular paroxísticos documentados, asociados a síntomas incapacitantes.

Asimismo, está indicado en la prevención de taquicardia ventricular sostenida, recomendándose iniciar el tratamiento en el ámbito hospitalario como con cualquier otro antiarrítmico en circunstancias similares.



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Ensayo de supresión de la arritmia cardiaca (CAST),1989

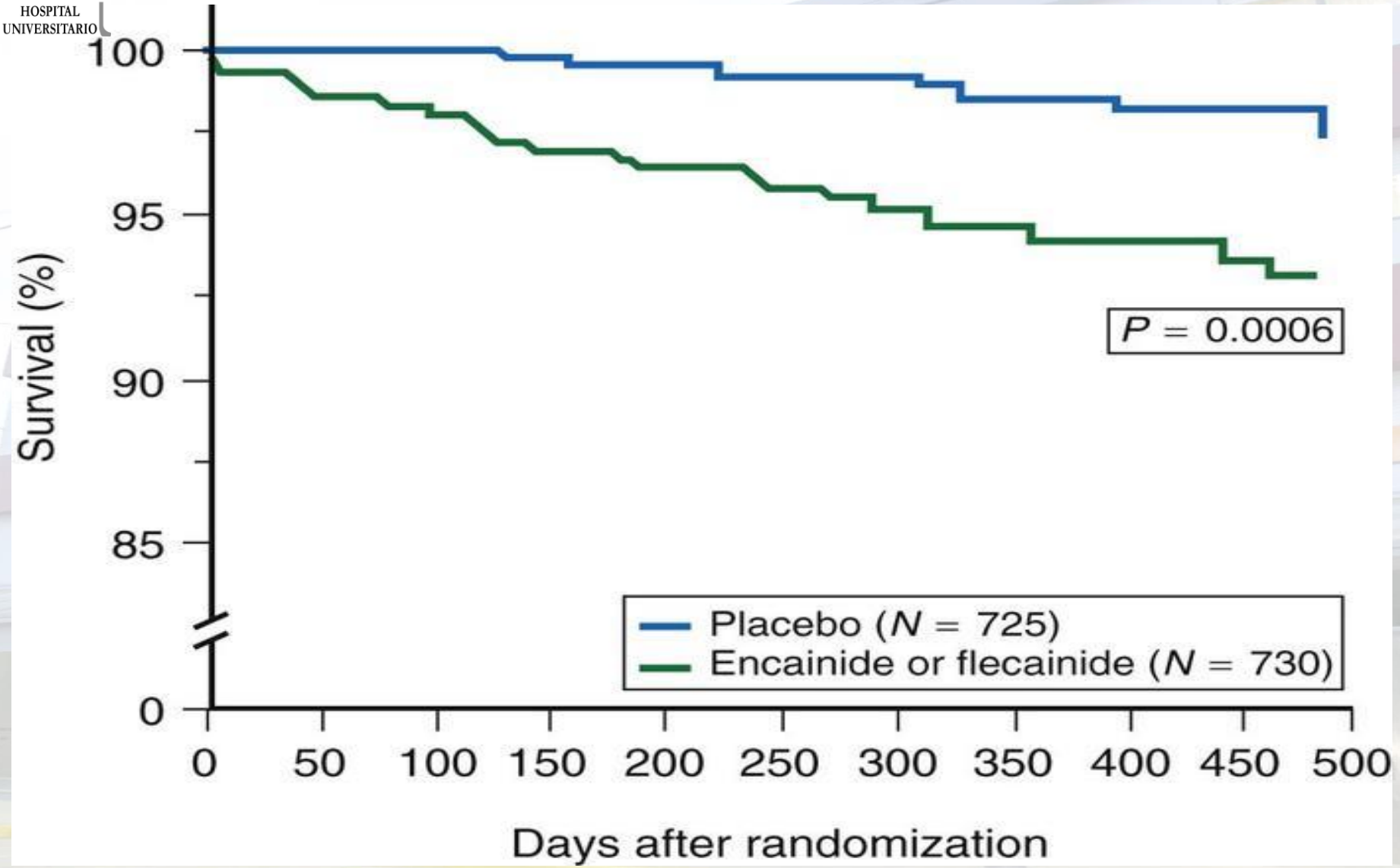
(Cardiac Arrhytmia Suppression Trial)

- **Aumentan la muerte súbita asociada a fibrilación ventricular tras infarto.** Sólo se recomienda su uso en taquicardias ventriculares de alto riesgo

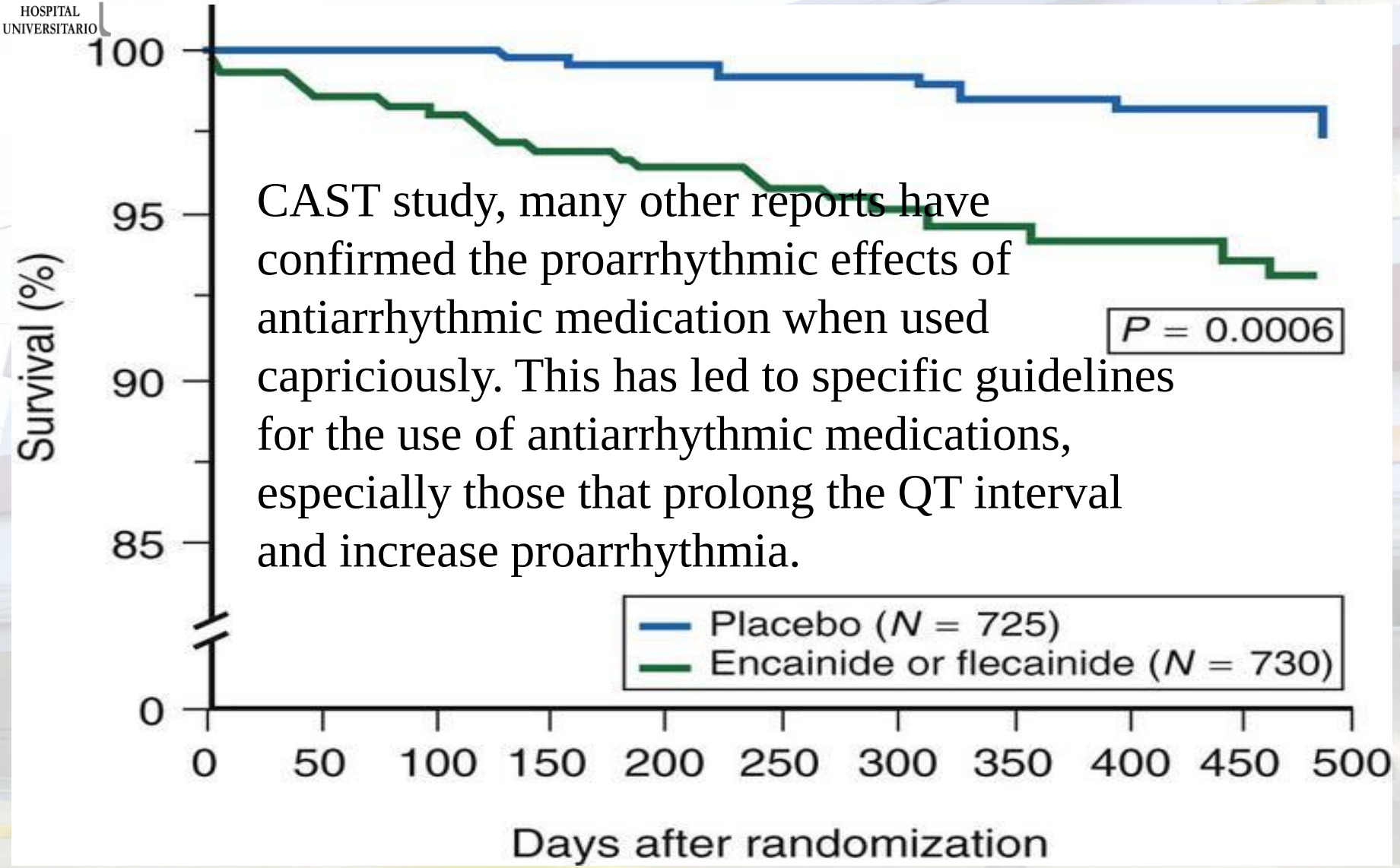
Son los fármacos con mayor incidencia de efectos arritmogénicos

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



CAST study, many other reports have confirmed the proarrhythmic effects of antiarrhythmic medication when used capriciously. This has led to specific guidelines for the use of antiarrhythmic medications, especially those that prolong the QT interval and increase proarrhythmia.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Contraindicaciones flecainida

Infarto de miocardio (agudo o no), salvo en caso de taquicardia ventricular con riesgo vital.
Insuficiencia cardíaca. Bloqueo AV de 2º o 3º grado.
Bloqueo bifascicular (bloqueo de rama derecha más hemibloqueo izquierdo). Enfermedad del nódulo sinusal. Embarazo. Lactancia. Niños y adolescentes menores de 15 años.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

PROPAFENONA

Propafenona 150 mg
Envase con 20 tabletas.
Extrasistoles
ventriculares
Taquicardia ventricular
Fibrilacion ventricular
Oral.
Adultos:
Impregnación: 150 mg cada 6 a 8 horas durante 7 dias.
Mantenimiento: 150 a 300 mg cada 8 horas.
Generalidades: Bloquea la corriente de entrada de sodio en la celula cardiaca, disminuyendo la automaticidad y velocidad de conduccion cardiaca.
Riesgo en el Embarazo C
Efectos adversos: Anorexia, nausea, mareo, vision borrosa, hipotension y bloqueo auriculo ventricular.
Contraindicaciones: Hipersensibilidad al farmaco, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca y obstruccion pulmonar graves.
Interacciones: Aumenta los niveles plasmaticos de digitalicos, warfarina y betabloqueadores

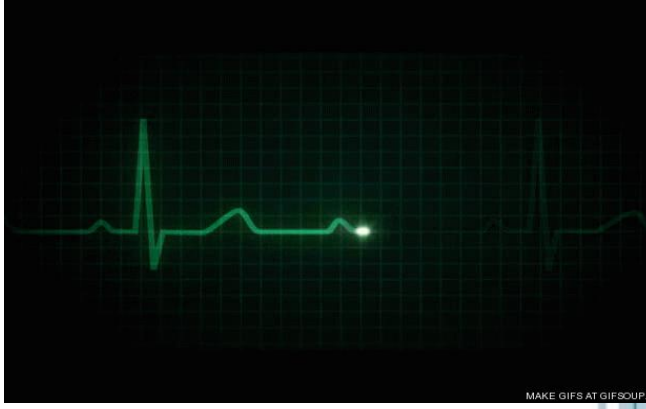
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Propafenona

- **Utilización Terapéutica:**
  - Extrasístoles ventriculares.
  - Fibrilación auricular.
- **Interacciones:**
  - Con otros antiarrítmicos.
  - Aumentan la probabilidad de toxicidad digitálica.
  - Cimetidina y quinidina aumentan sus efectos.
- **Efectos Adversos:**
  - Efectos sobre el SNC.
  - Hipotensión, bradicardia
  - Disminuyen la contractilidad cardiaca (ICC).
  - Broncoespasmo (propafenona).

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

PROPAFENONA 1C



- Puede inhibir corrientes de salida de K+, de Ca+, y bloquear los receptores b-adrenérgicos.
- Suprime el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos o tardíos.
- Cronotrópico negativo.
- Prolonga los periodos refractarios en la aurícula, nodo AV y ventrículos y en las vías accesorias (WPW).

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

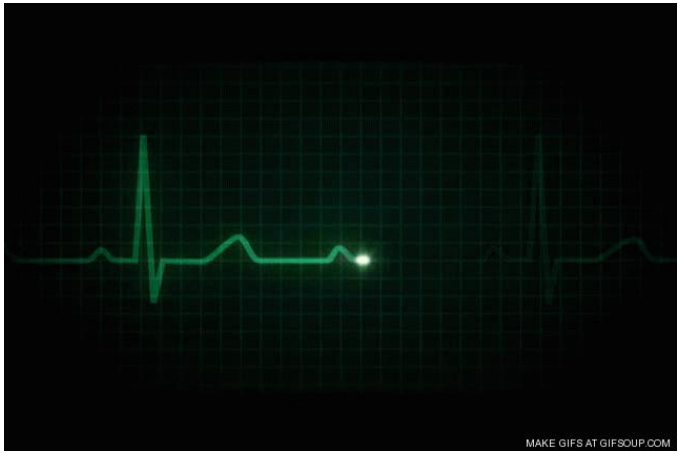
PROPAFENONA

INDICACIONES	presentación
• Arritmias. S.v: ptes con sdr wolff-parkinson-white • A.V de riesgo vital	Ampolla de 20 ml (3,5mg/ml) Comprimidos 150 mg- 300mg

Farmacodinamia

⬇ La Vel de ascenso del potencial de acción, disminuyendo conducción del impulso (efecto dromotropico negativo).	Prolonga los periodos refractarios en la aurícula, nodo AV y los ventrículos.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



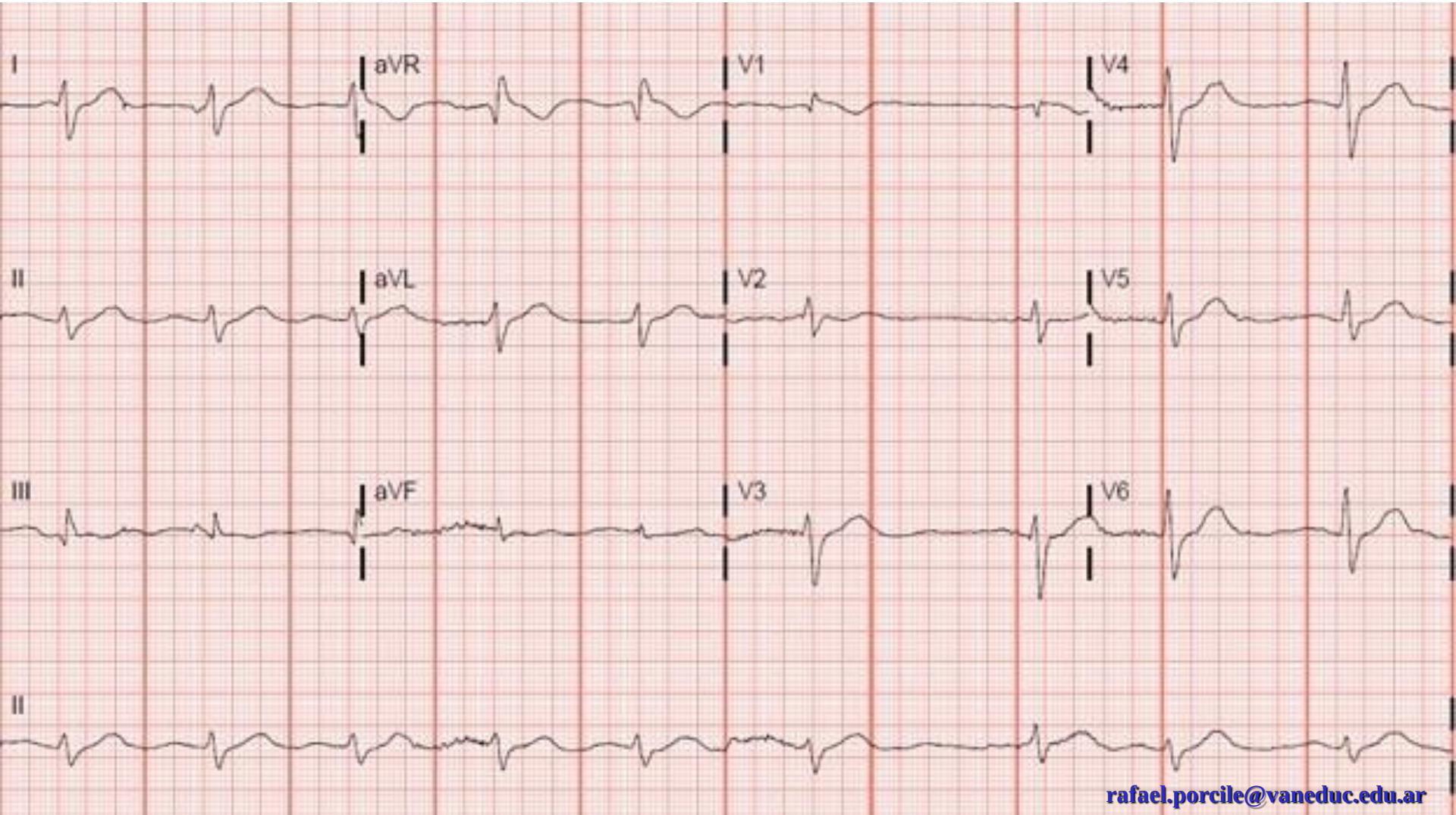
Propafenona 1c

- Su asociación con antiarrítmicos del grupo IA aumenta la incidencia de arritmias cardíacas y, con digoxina, la incidencia de bradicardia y bloqueo AV.

- Aumenta los niveles plasmáticos de anticoagulantes orales, digoxina y metoprolol, mientras que la cimetidina aumenta los de propafenona.

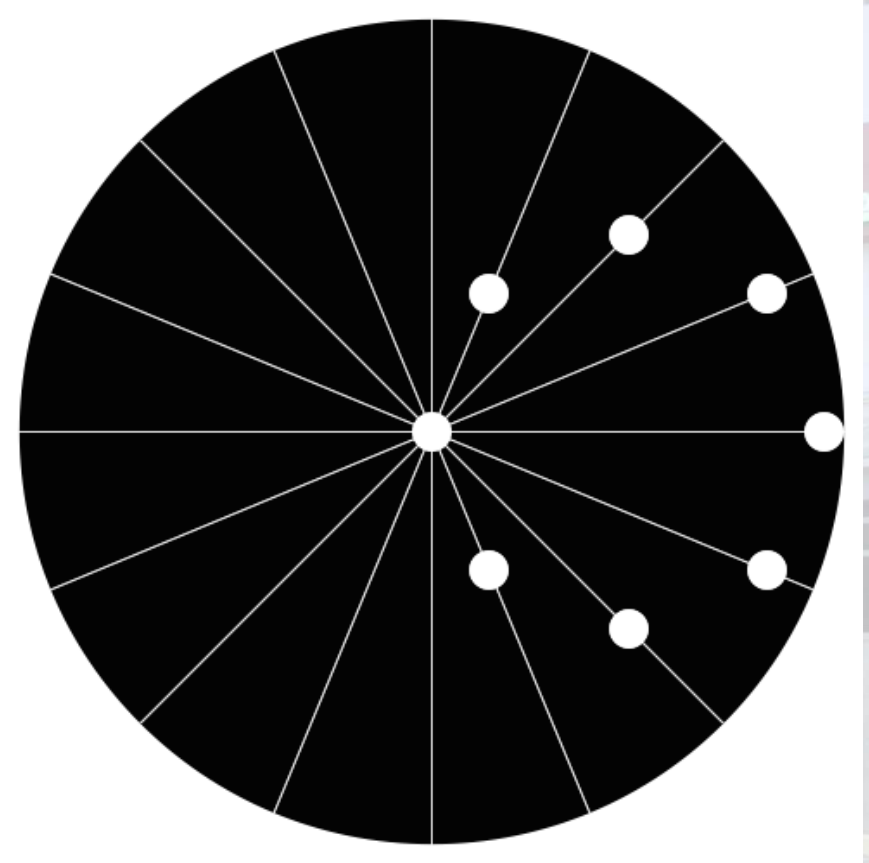
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

TOXICIDAD POR PROPAFENONA



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿COMO SE MUEVEN LOS PUNTOS?



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Grupo II

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

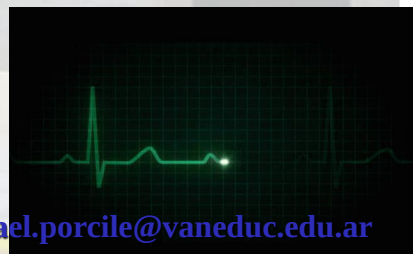
- **Class I - Sodium-channel blockers**
- **Class II - Beta-blockers**
- **Class III - Potassium-channel blockers**
- **Class IV - Calcium-channel blockers**
- **Miscellaneous - adenosine**

- electrolyte supplement (magnesium and potassium salts)

- digitalis compounds (cardiac glycosides)

- atropine (muscarinic receptor antagonist)

Clase I	FAA estabilizadores de Membrana
Clase II	Beta-bloqueantes
Clase III	FAA que prolongan la duración del PA
Clase IV	Calcio antagonistas



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

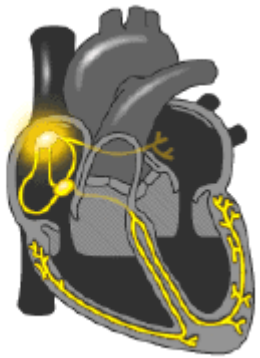
Clase I:

Bloqueadon los canales de Na+:

IA:	IB	IC
Quinidina	Lidocaina	Propafenona
Disopiramida	Mexiletina	Flecainida
Procainamida	Fenitoina	
	Tocainida	Encainida
r-intermedia	r-rápida	r-lenta

Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

Clase I:

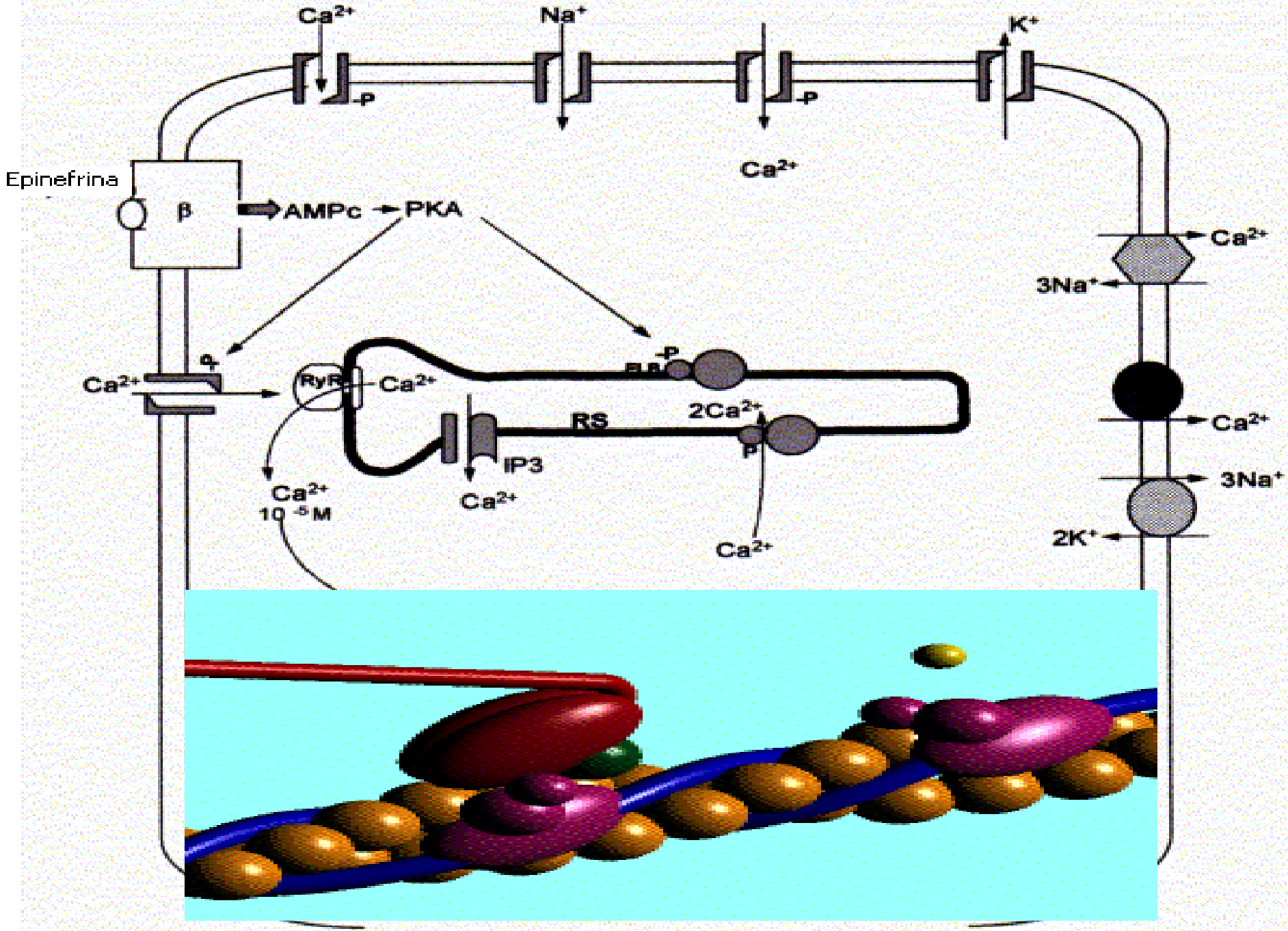
Bloqueadon los canales de Na+:

IA:	IB	IC
Quinidina	Lidocaina	Propafenona
Disopiramida	Mexiletina	Flecainida
Procainamida	Fenitoina	
	Tocainida	Encainida
r-intermedia	r-rápida	r-lenta

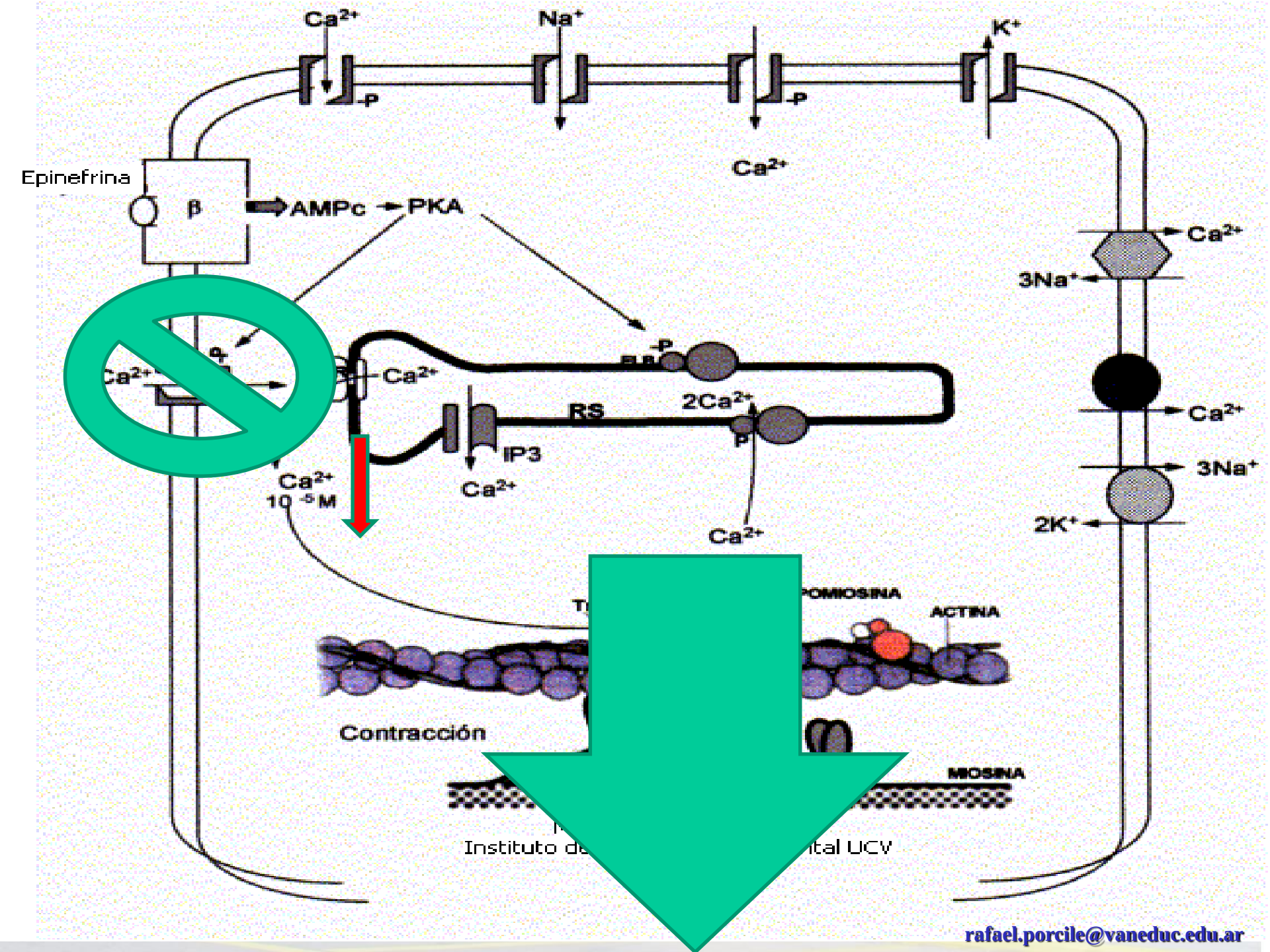
Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta

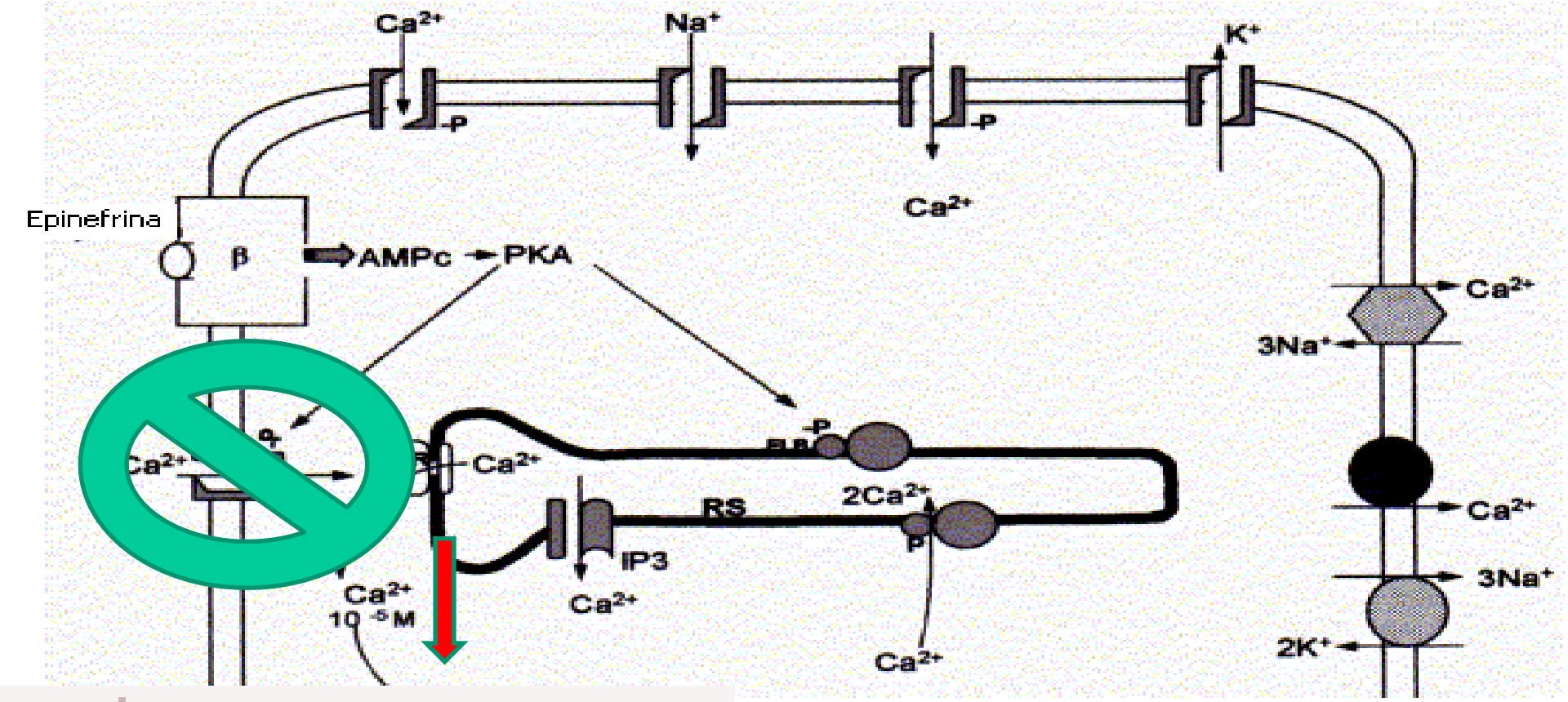
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

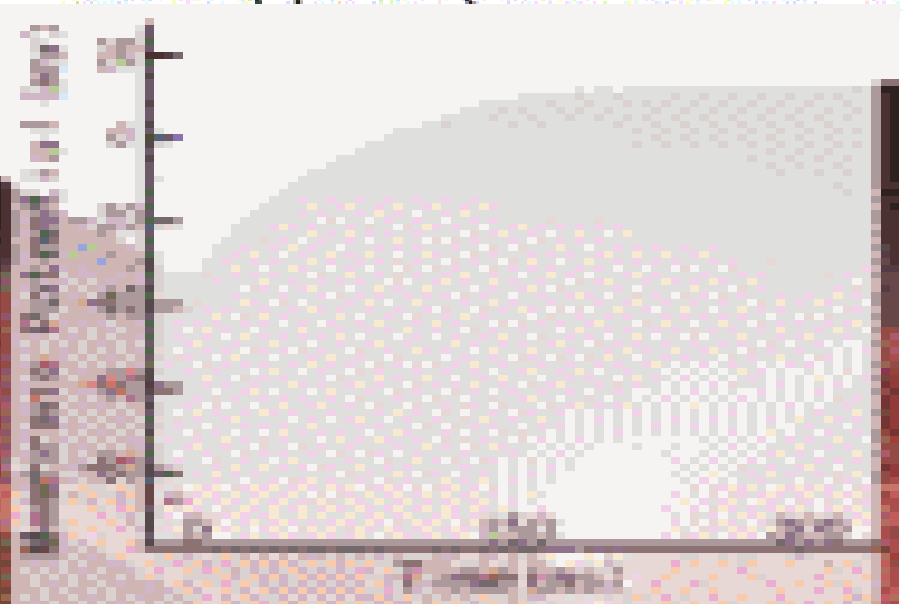


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



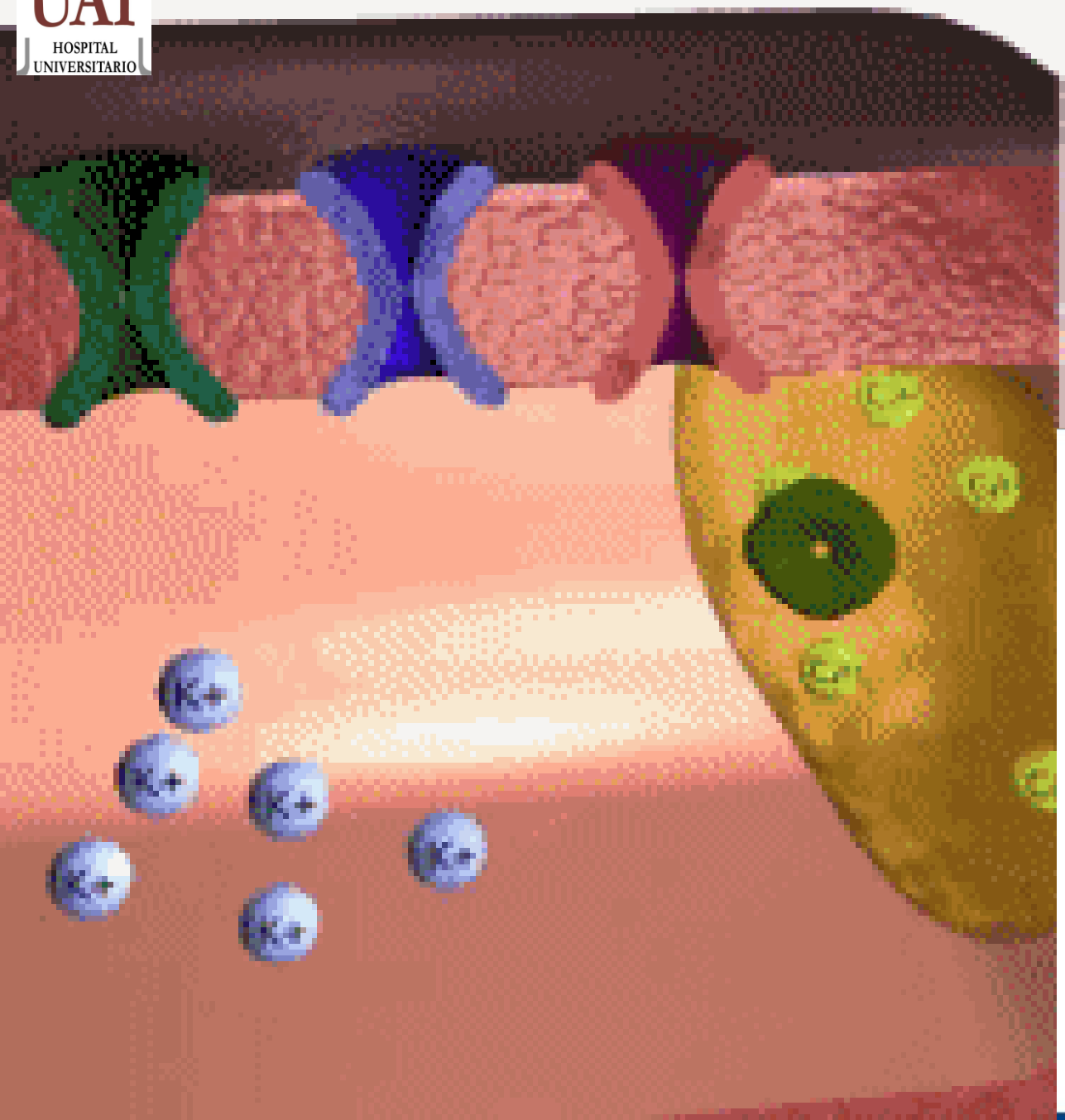


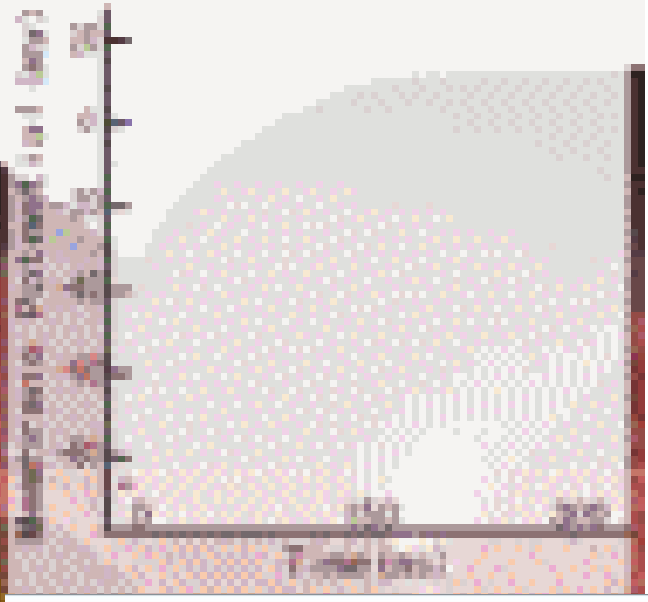
HIPERPOLARIZA LA CELULA MIOCARDICA REDUCIENDO LAS CARGAS POSITIVAS INTRA CELULRALES

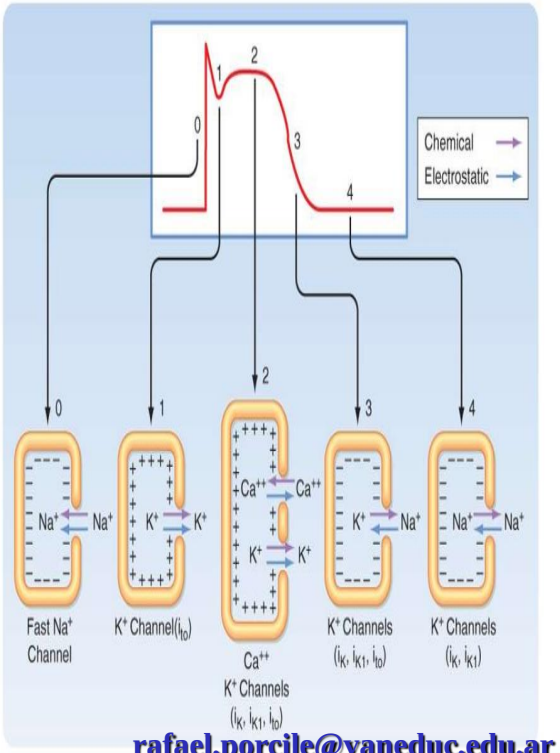
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO







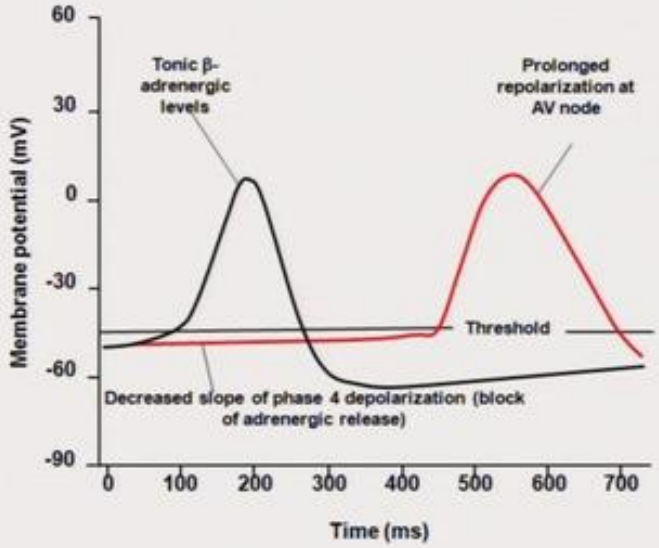
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿Como modifican el potencial de acción?

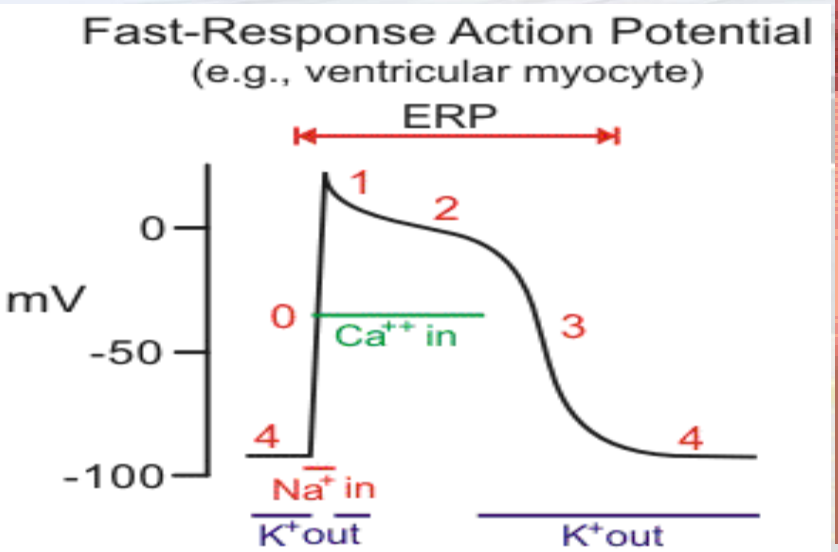
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

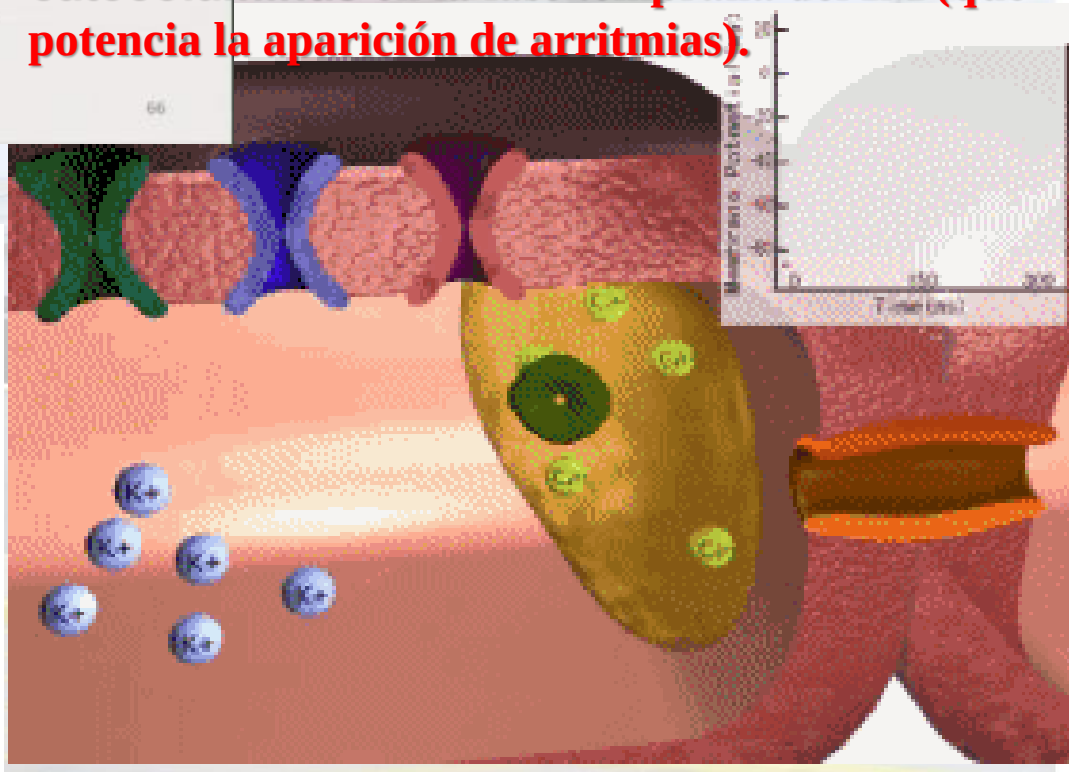
Class II Antiarrhythmics

β-blockers



a) prolongan la DPA y PR ventriculares
b) Deprimen la excitabilidad y la velocidad de conducción y
aumentan el umbral de fibrilación auricular
c) Suprimen los PA, Ca2+ dependientes provocados por catecolaminas (que favorecen l reentrada).
d) Suprimen la hipopotasemia por catecolaminas en la fase temprana del IM (que potencia la aparición de arritmias).





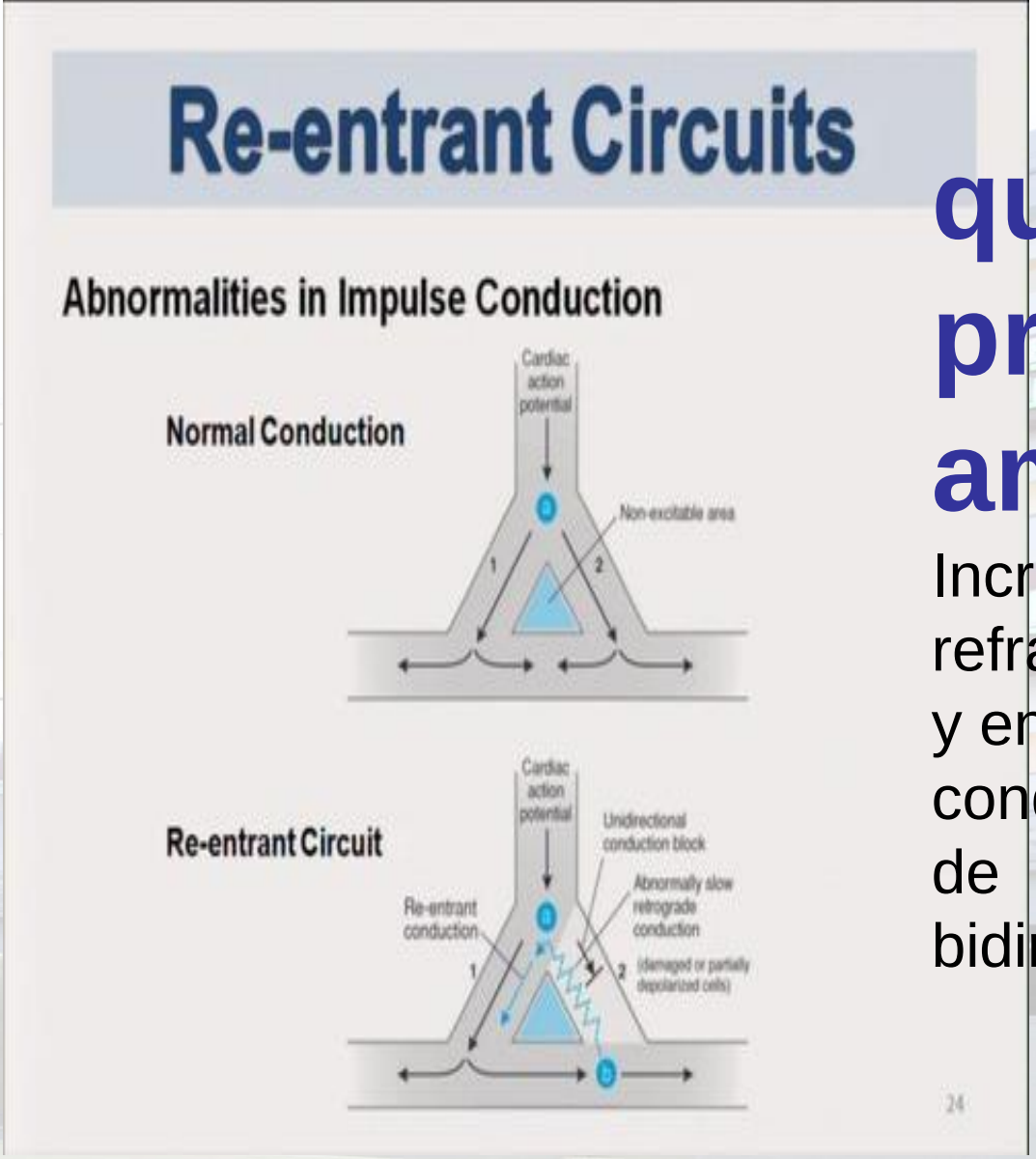
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Carvedilol y Metoprolol

Fármaco	Biodisponibilidad	Metabolismo del primer paso	Vida media	Unión a proteinas	Volumen de distribución	pKa	Eliminación
Carvedilol	25 – 30%	si	7 – 10 hrs	95%	2 L/kg	7,6	Biliar
Metoprolol	40%	Si	3 – 4 hrs	5 – 10%	3,2 _ 5,6 L/kg	9,5	Renal

Carvedilol: La concentración plasmática pico después de su administración oral se alcanza en 1-2 horas. La concentración del enantiómero R(+)
es aproximadamente tres veces superior a la del enantiómero S(-).

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

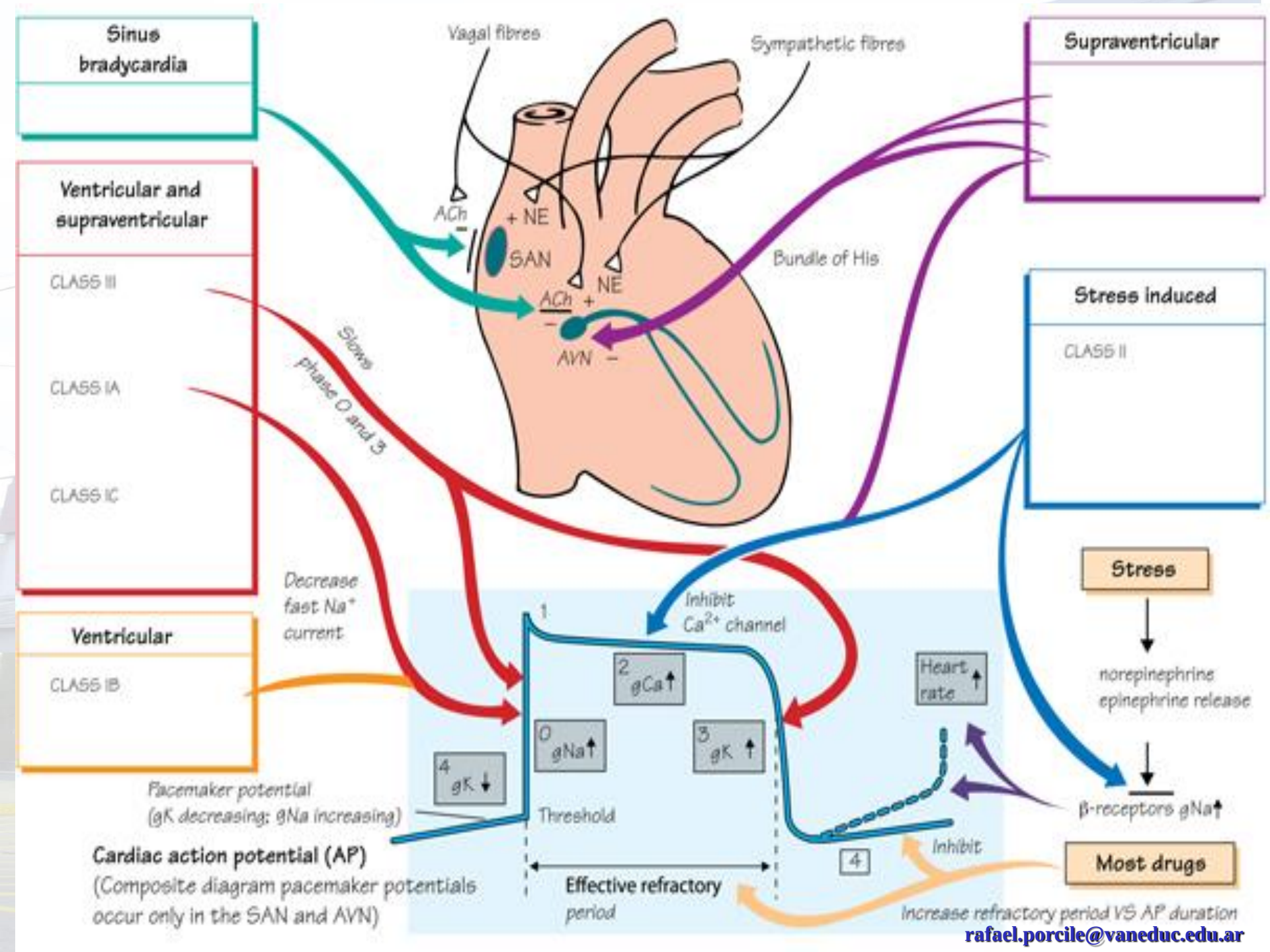


quinidina (Ia)
propranolol (II)
amiodarona (III)

Incrementan el periodo refractario
y enlentecen la velocidad de conducción convirtiendo el área de bloqueo unidireccional en bidireccional

FIBROSIS

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

BMJ. 1999 Jun 26;318(7200):1730-7.

Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Drogas que impactan sobre la muerte de causa arrítmica .

	Clinical condition	Arrhythmic mortality reduction	Cardiovascular mortality reduction	All-cause mortality reduction
Beta-blockers	**Post MI, CHF**	++	+++	+++
Amiodarone	**Post MI**	+	**Neutral**	**Neutral**
ACE-I/ARB	**Post MI, CHF**	+	+++	+++
MRB	**CHF, post MI**	+	++	++
Statins	**CAD**	+	++	++
Fish oil	**CAD, CHF**	–	–	–

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

TABLA 1

Propiedades de los bloqueantes betaadrenérgicos

	BLOQUEO β_1	BLOQUEO β_2	BLOQUEO α	EFECTO VD
Metoprolol	++	0	0	0
Bisoprolol	++	0	0	0
Nebivolol	+++	0	0	+
Bucindolol	++	+	±	+
Carvedilol	++	+	+	++

VD: vasodilatador.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

β-Blocker Therapy in Heart Failure
Scientific Review

JoAnne Micale Foody, MD
Michael H. Farrell, MD
Harlan M. Krumholz, MD

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

CIBIS II,[5] 1999		US Carvedilol,[8] 1996		COPERNICUS,[95] 2001		BEST,[96] 2001	
Placebo (n = 1224)	Bisoprolol (n = 1222)	Placebo (n = 398)	Carvedilol (n = 696)	Placebo (n = 1133)	Carvedilol (n = 1156)	Placebo (n = 1354)	Bucindolol (n = 1354)
61	61	58	58	63	63	60	60
80	80	76	77	80	79	77	79
25	25	22	23	20	20	23	23
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	52	54	0	0	0	0
83	83	44	44	0	0	92	92
17	17	3	3	100	100	8	8
1.25		3.125 or 6.35		3.125		3	
10		50-100		50		100 (<75 kg), 200 (≥75 kg)	
None		2 weeks		None		None	
Mortality		Mortality, exercise tolerance, quality of life, progression of disease		Mortality, combined death and hospitalization		Mortality	
17	12	8	3	19	11	33	30
34		65		35		10 (NS)	
Significant reduction in primary end point of all-cause mortality with bisoprolol. Greatest reduction in sudden death. No benefit in death from pump failure.		Significant reduction in all-cause mortality with carvedilol. Stopped early because of mortality benefit. No effect on exercise tolerance or quality of life.		Significant reduction in primary and secondary end points in patients with severe heart failure with carvedilol		No significant mortality benefit with bucindolol	

Foody JA JAMA 2002

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

β-Blocker Therapy in Heart Failure

Scientific Review

JoAnne Micale Foody, MD
Michael H. Farrell, MD
Harlan M. Krumholz, MD

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

CIBIS II,[5] 1999		Us
Placebo (n = 1224)	Bisoprolol (n = 1222)	Place (n = 3
61	61	58
80	80	76
25	25	22
0	0	C
0	0	52
83	83	44
17	17	3
1.25		
10		
Mortality		Mortality, of life,
17	12	8
34		
Significant reduction in primary end point of all-cause mortality with bisoprolol. Greatest reduction in sudden death. No benefit in death from pump failure.		Significant mortal Stopp mortal exerci

Foody JA JAMA 2002

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

β-Blocker Therapy in Heart Failure
Scientific Review

JoAnne Micale Foody, MD
Michael H. Farrell, MD
Harlan M. Krumholz, MD

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

CIBIS II,[5] 1999		US Carvedilol,[8] 1996		COPERNICUS,[95] 2001		BEST,[96] 2001	
Placebo (n = 1224)	Bisoprolol (n = 1222)	Placebo (n = 398)	Carvedilol (n = 696)	Placebo (n = 1133)	Carvedilol (n = 1156)	Placebo (n = 1354)	Bucindolol (n = 1354)
61	61	58	58	63	63	60	60
80	80	76	77	80	79	77	79
25	25	22	23	20	20	23	23
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	52	54	0	0	0	0
83	83	44	44	0	0	92	92
17	17	3	3	100	100	8	8
1.25		3.125 or 6.35		3.125		3	
10		50-100		50		100 (<75 kg), 200 (≥75 kg)	
None		2 weeks		None		None	
Mortality		Mortality, exercise tolerance, quality of life, progression of disease		Mortality, combined death and hospitalization		Mortality	
17	12	8	3	19	11	33	30
34		65		35		10 (NS)	
Significant reduction in primary end point of all-cause mortality with bisoprolol. Greatest reduction in sudden death. No benefit in death from pump failure.		Significant reduction in all-cause mortality with carvedilol. Stopped early because of mortality benefit. No effect on exercise tolerance or quality of life.		Significant reduction in primary and secondary end points in patients with severe heart failure with carvedilol		No significant mortality benefit with bucindolol	

Foody JA JAMA 2002

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

β-Blocker Therapy in Heart Failure
Scientific Review

JoAnne Micale Foody, MD
Michael H. Farrell, MD
Harlan M. Krumholz, MD

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

999	US Carvedilol,[8] 1996		COPER
Bisoprolol (n = 1222)	Placebo (n = 398)	Carvedilol (n = 696)	Placebo (n = 1133)
61	58	58	63
80	76	77	80
25	22	23	20
0	0	0	0
0	52	54	0
83	44	44	0
17	3	3	100
	3.125 or 6.35		
	50-100		
ty	Mortality, exercise tolerance, quality of life, progression of disease		Mortality, cor hospitaliz
12	8	3	19
	65		
rimary end rtality with reduction in enefit in ilure.	Significant reduction in all-cause mortality with carvedilol. Stopped early because of mortality benefit. No effect on exercise tolerance or quality of life.		Significant redu and secon in patients failure with

Foody JA JAMA 2002

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

β-Blocker Therapy in Heart Failure
Scientific Review

JoAnne Micale Foody, MD
Michael H. Farrell, MD
Harlan M. Krumholz, MD

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

CIBIS II,[5] 1999		US Carvedilol,[8] 1996		COPERNICUS,[95] 2001		BEST,[96] 2001	
Placebo (n = 1224)	Bisoprolol (n = 1222)	Placebo (n = 398)	Carvedilol (n = 696)	Placebo (n = 1133)	Carvedilol (n = 1156)	Placebo (n = 1354)	Bucindolol (n = 1354)
61	61	58	58	63	63	60	60
80	80	76	77	80	79	77	79
25	25	22	23	20	20	23	23
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	52	54	0	0	0	0
83	83	44	44	0	0	92	92
17	17	3	3	100	100	8	8
1.25		3.125 or 6.35		3.125		3	
10		50-100		50		100 (<75 kg), 200 (≥75 kg)	
None		2 weeks		None		None	
Mortality		Mortality, exercise tolerance, quality of life, progression of disease		Mortality, combined death and hospitalization		Mortality	
17	12	8	3	19	11	33	30
34		65		35		10 (NS)	
Significant reduction in primary end point of all-cause mortality with bisoprolol. Greatest reduction in sudden death. No benefit in death from pump failure.		Significant reduction in all-cause mortality with carvedilol. Stopped early because of mortality benefit. No effect on exercise tolerance or quality of life.		Significant reduction in primary and secondary end points in patients with severe heart failure with carvedilol		No significant mortality benefit with bucindolol	

Foody JA JAMA 2002

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

β-Blocker Therapy in Heart Failure

Scientific Review

JoAnne Micale Foody, MD
Michael H. Farrell, MD
Harlan M. Krumholz, MD

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

[8] 1996		COPERNICUS,[95] 2001		BEST,[9]
Carvedilol (n = 696)	Placebo (n = 1133)	Carvedilol (n = 1156)	Placebo (n = 1354)	
58	63	63	60	
77	80	79	77	
23	20	20	23	
0	0	0	0	
54	0	0	0	
44	0	0	92	
3	100	100	8	
35		3,125		
		50		100 (<1 200 (≥
		None		N
rance, quality of disease		Mortality, combined death and hospitalization		M
3	19	11	33	
		35		10 (
all-cause edilol. ause of o effect on or quality		Significant reduction in primary and secondary end points in patients with severe heart failure with carvedilol		No significant m with bucindo

Foody JA JAMA 2002

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

β-Blocker Therapy in Heart Failure
Scientific Review

JoAnne Micale Foody, MD
Michael H. Farrell, MD
Harlan M. Krumholz, MD

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

CIBIS II,[5] 1999		US Carvedilol,[8] 1996		COPERNICUS,[95] 2001		BEST,[96] 2001	
Placebo (n = 1224)	Bisoprolol (n = 1222)	Placebo (n = 398)	Carvedilol (n = 696)	Placebo (n = 1133)	Carvedilol (n = 1156)	Placebo (n = 1354)	Bucindolol (n = 1354)
61	61	58	58	63	63	60	60
80	80	76	77	80	79	77	79
25	25	22	23	20	20	23	23
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	52	54	0	0	0	0
83	83	44	44	0	0	92	92
17	17	3	3	100	100	8	8
1.25		3.125 or 6.35		3.125		3	
10		50-100		50		100 (<75 kg), 200 (≥75 kg)	
None		2 weeks		None		None	
Mortality		Mortality, exercise tolerance, quality of life, progression of disease		Mortality, combined death and hospitalization		Mortality	
17	12	8	3	19	11	33	30
34		65		35		10 (NS)	
Significant reduction in primary end point of all-cause mortality with bisoprolol. Greatest reduction in sudden death. No benefit in death from pump failure.		Significant reduction in all-cause mortality with carvedilol. Stopped early because of mortality benefit. No effect on exercise tolerance or quality of life.		Significant reduction in primary and secondary end points in patients with severe heart failure with carvedilol		No significant mortality benefit with bucindolol	

Foody JA JAMA 2002

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

β-Blocker Therapy in Heart Failure
Scientific Review

JoAnne Micale Foody, MD
Michael H. Farrell, MD
Harlan M. Krumholz, MD

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

CUS,[95] 2001	BEST,[96] 2001	
Carvedilol (n = 1156)	Placebo (n = 1354)	Bucindolol (n = 1354)
63	60	60
79	77	79
20	23	23
0	0	0
0	0	0
0	92	92
100	8	8
125	3	
0	100 (<75 kg), 200 (≥75 kg)	
one	None	
ned death and n	Mortality	
11	33	30
	10 (NS)	
on in primary y end points n severe heart vedilol	No significant mortality benefit with bucindolol	

Foody JA JAMA 2002

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

B bloqueantes en insuficiencia cardíaca

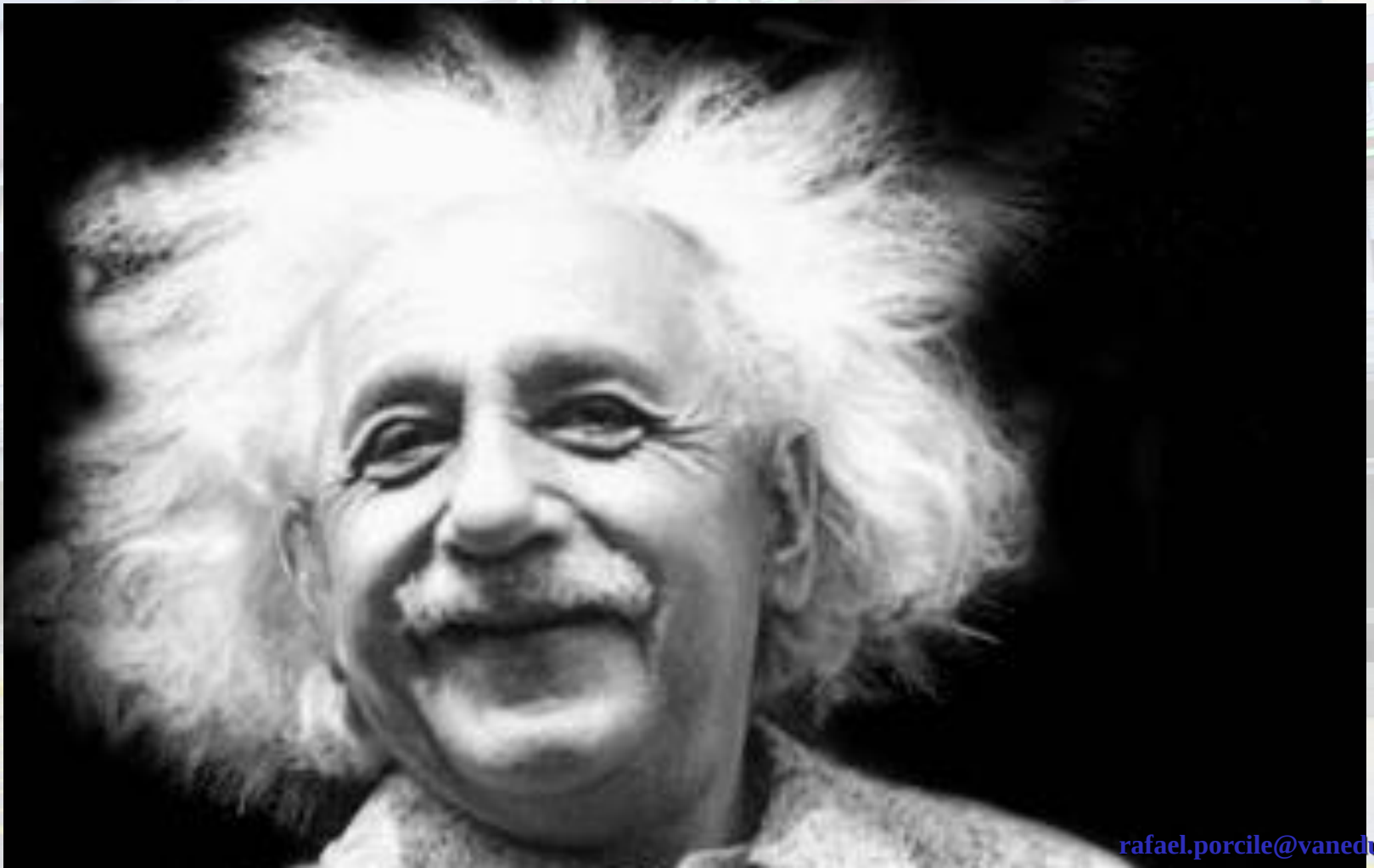
	BISOPROLOL	METOPROLOL*	CARVEDILOL	NEVIBOLOL
Principal ensayo	CIBIS-II	MERIT-HF	COPERNICUS	SENIORS
Población (n)	n= 2.647	n=3.991	n= 2.289	n= 2.128
Edad media	61	64	63	76
% mujeres	19	23	21	38
FEVI media (%)	28	28	20	36
Eficacia del fármaco (CI 95%)	0,66 (0,54-0,81)	0,66 (0,53-0,81)	0,65 (0,52-0,81)	0,88 (0,71-1,08)

*Formulación de liberación modificada.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Café y preguntas

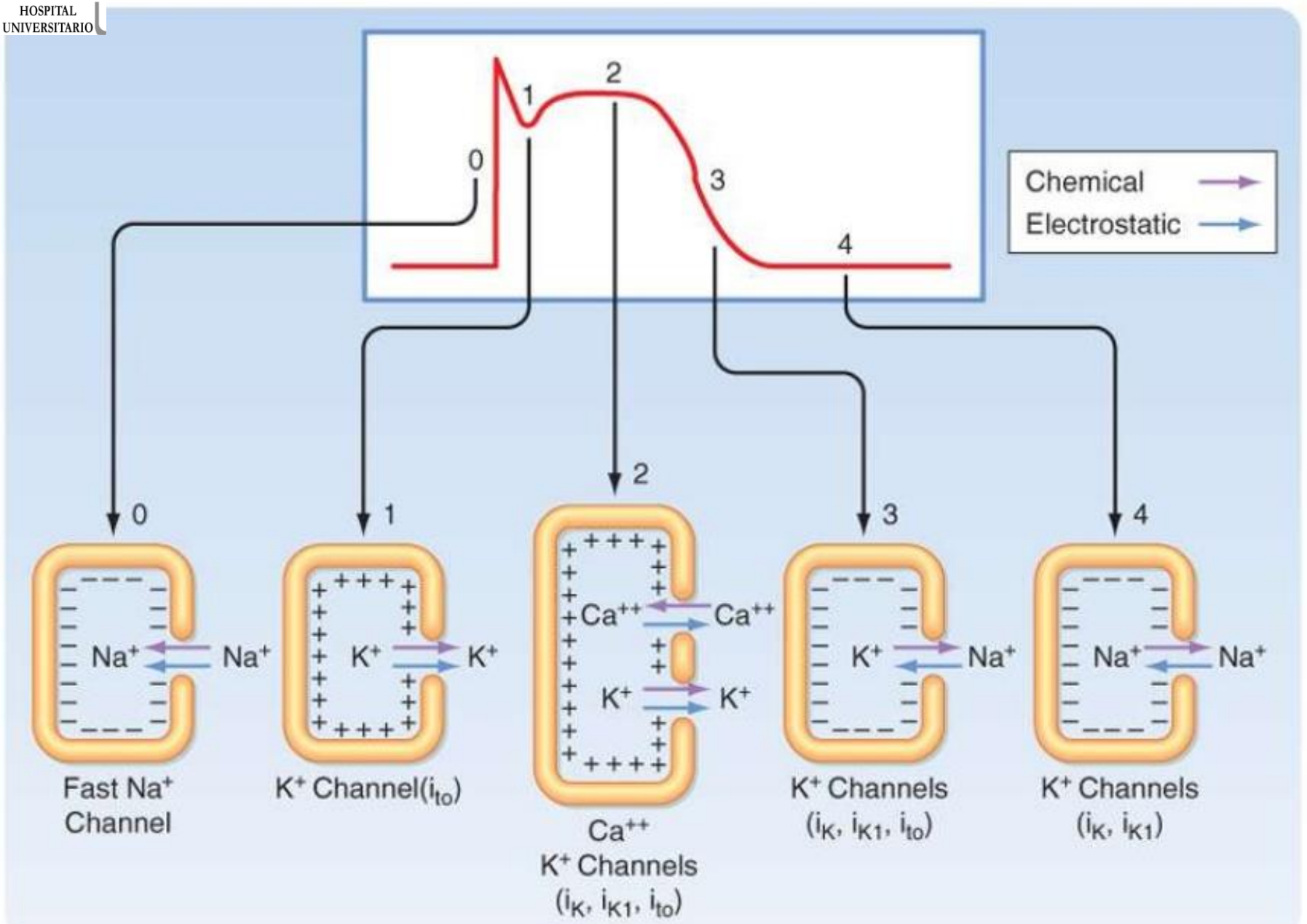


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Grupo III

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

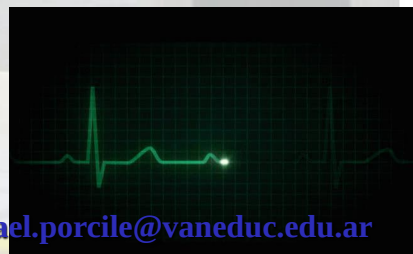
- **Class I - Sodium-channel blockers**
- **Class II - Beta-blockers**
- **Class III - Potassium-channel blockers**
- **Class IV - Calcium-channel blockers**
- **Miscellaneous - adenosine**

- electrolyte supplement (magnesium and potassium salts)

- digitalis compounds (cardiac glycosides)

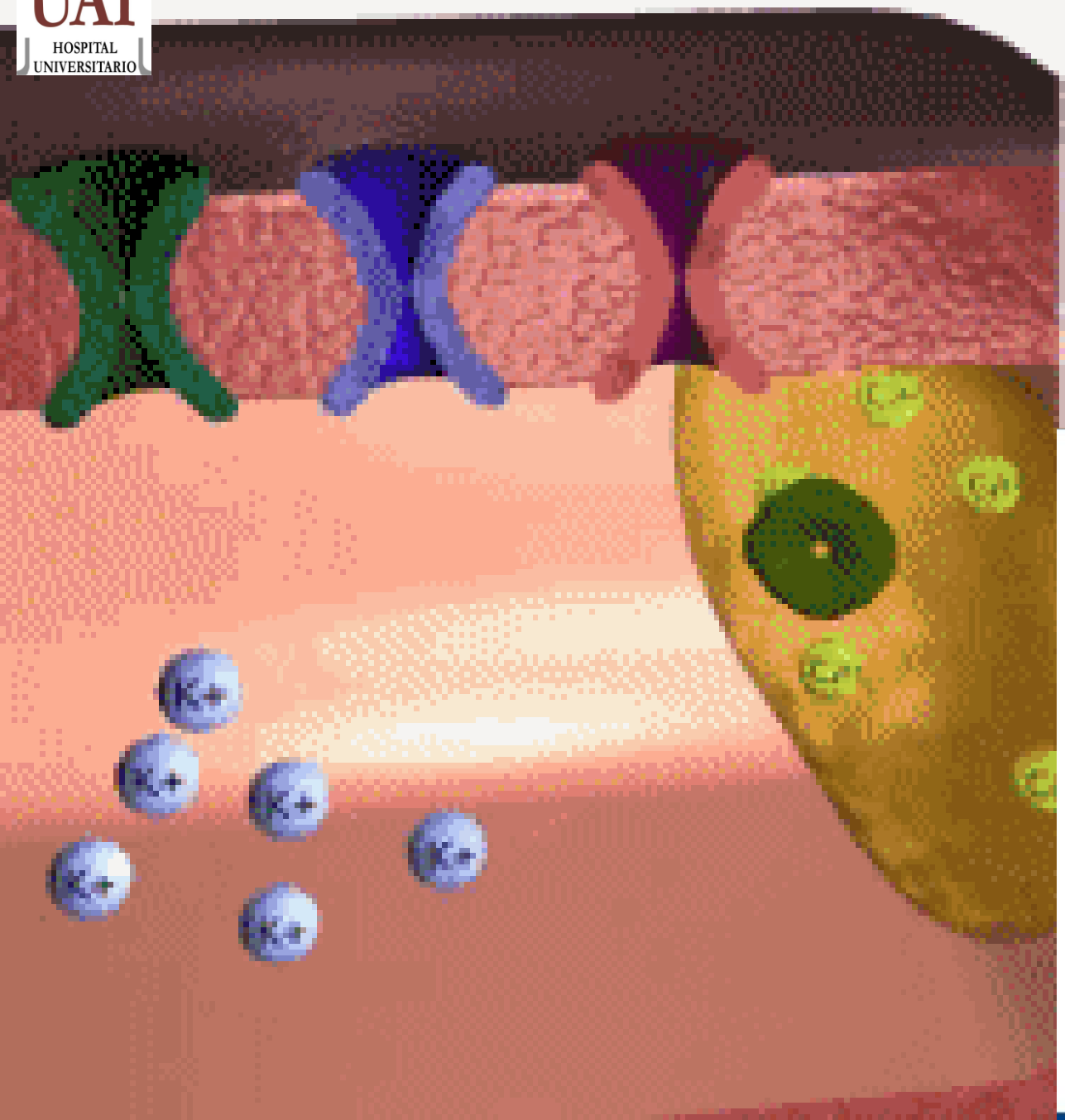
- atropine (muscarinic receptor antagonist)

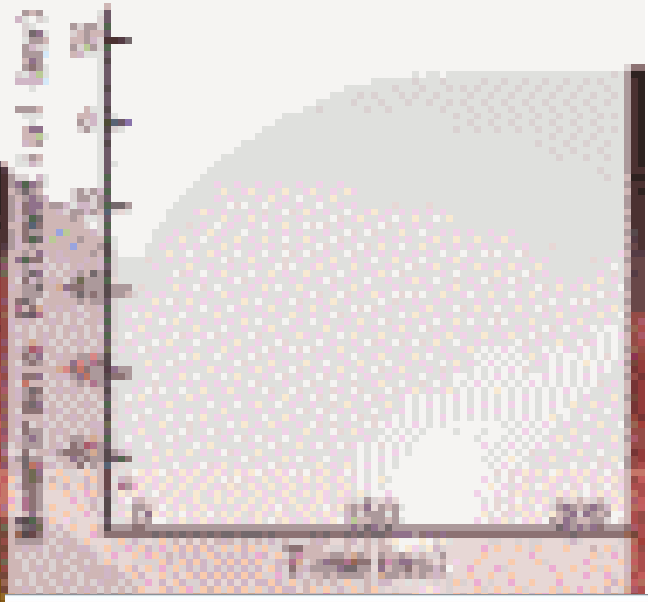
Clase I	FAA estabilizadores de Membrana
Clase II	Beta-bloqueantes
Clase III	FAA que prolongan la duración del PA
Clase IV	Calcio antagonistas

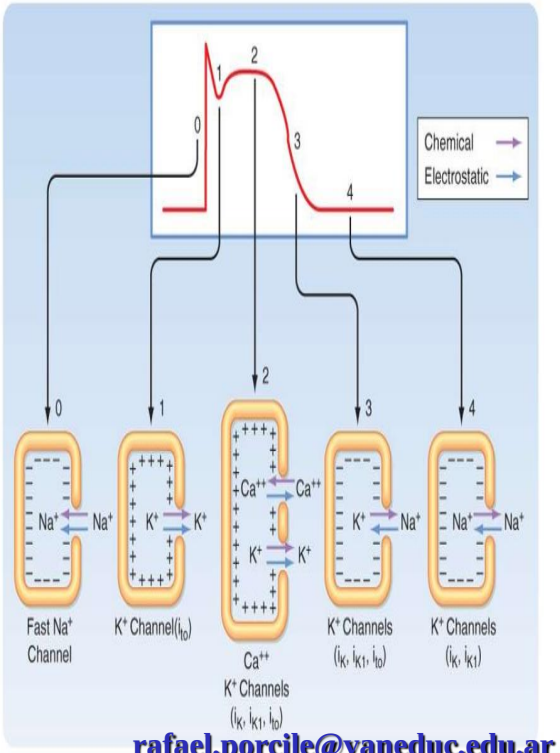


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO







rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿Como modifican el potencial de acción?

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Clase III:

Bloquean los canales de K+:

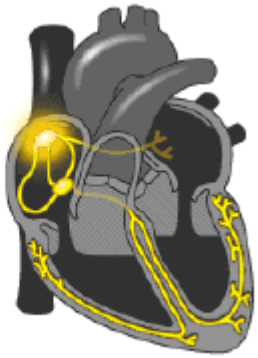
Amiodarona
Sotalol
Bretilio
Dromedarona

Clase IV:

Antagonistas de los canales de Calcio

Otras:

Adenosina
Digoxina



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Clase III:

Bloquean los canales de K+:

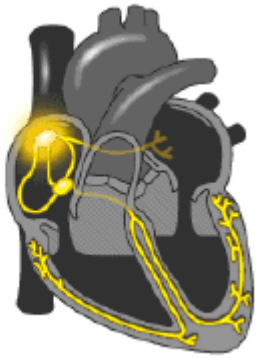
Amiodarona
Sotalol
Bretilio
Dromedarona

Clase IV:

Antagonistas de los canales de Calcio

Otras:

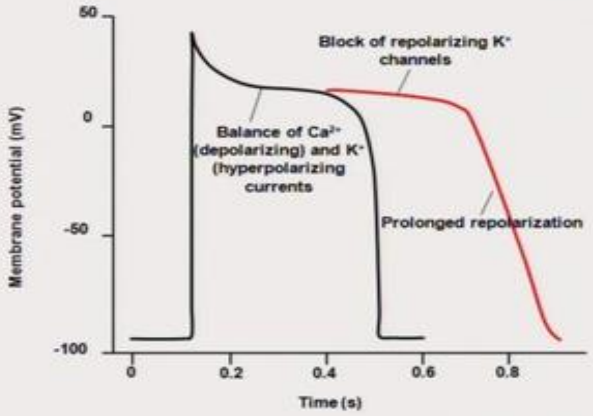
Adenosina
Digoxina



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

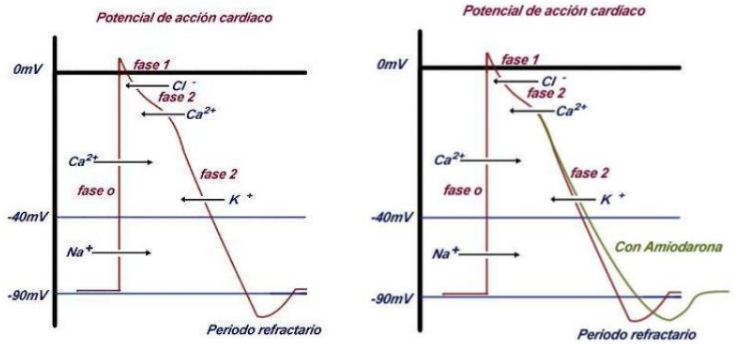
Class III Antiarrhythmics

K⁺ channel blockers



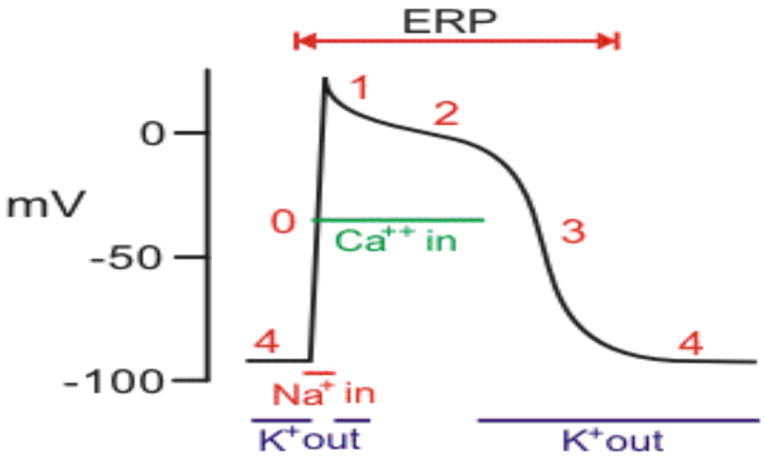
71

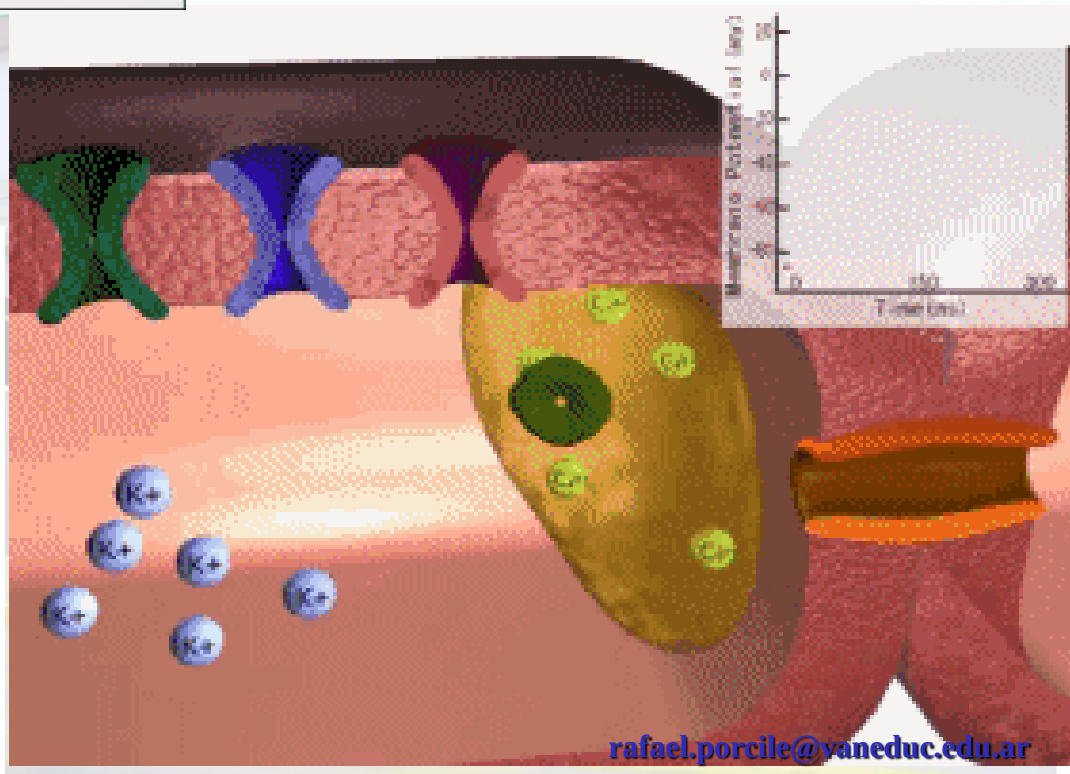
Amiodarona



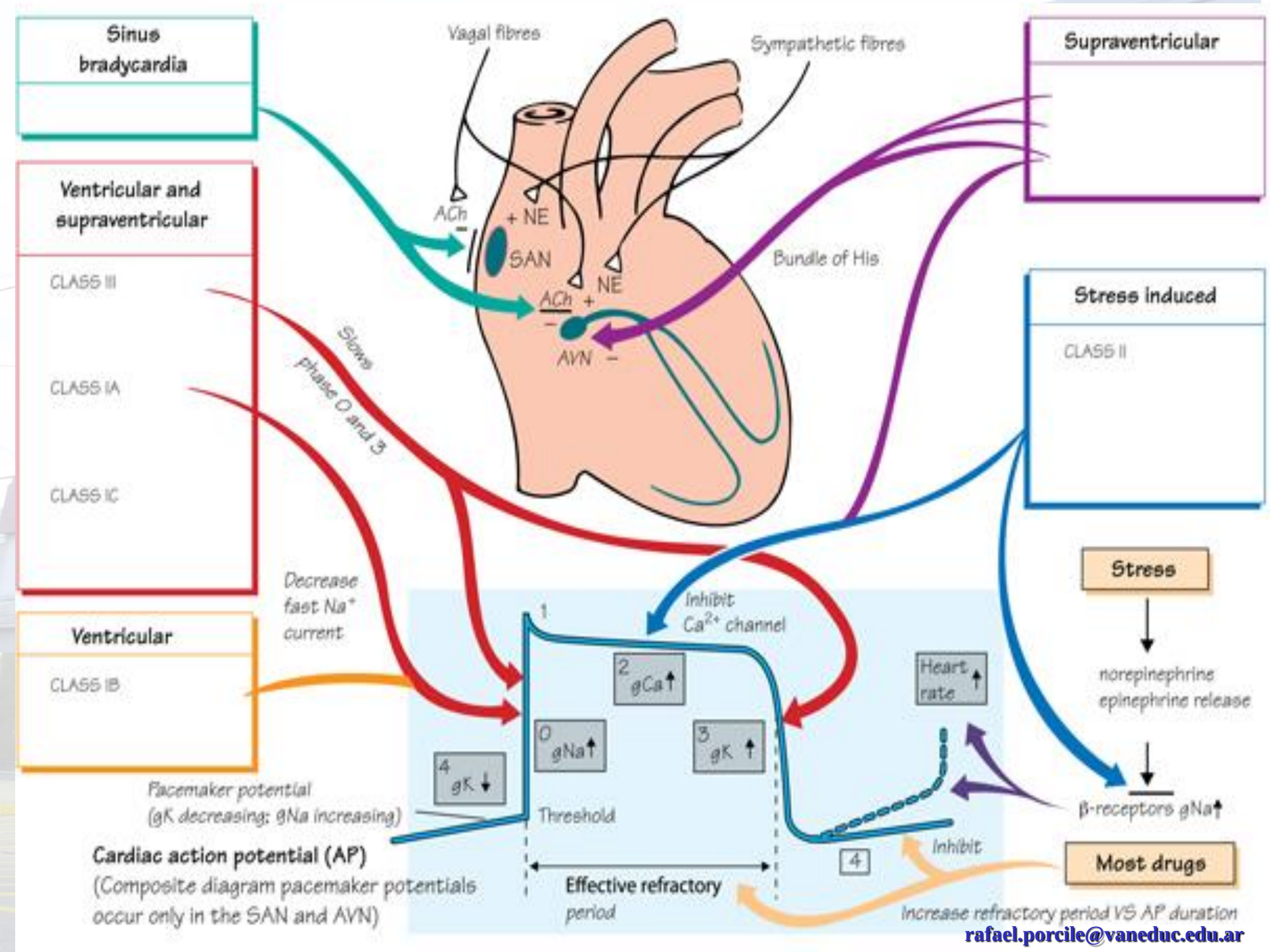
Fast-Response Action Potential

(e.g., ventricular myocyte)





rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

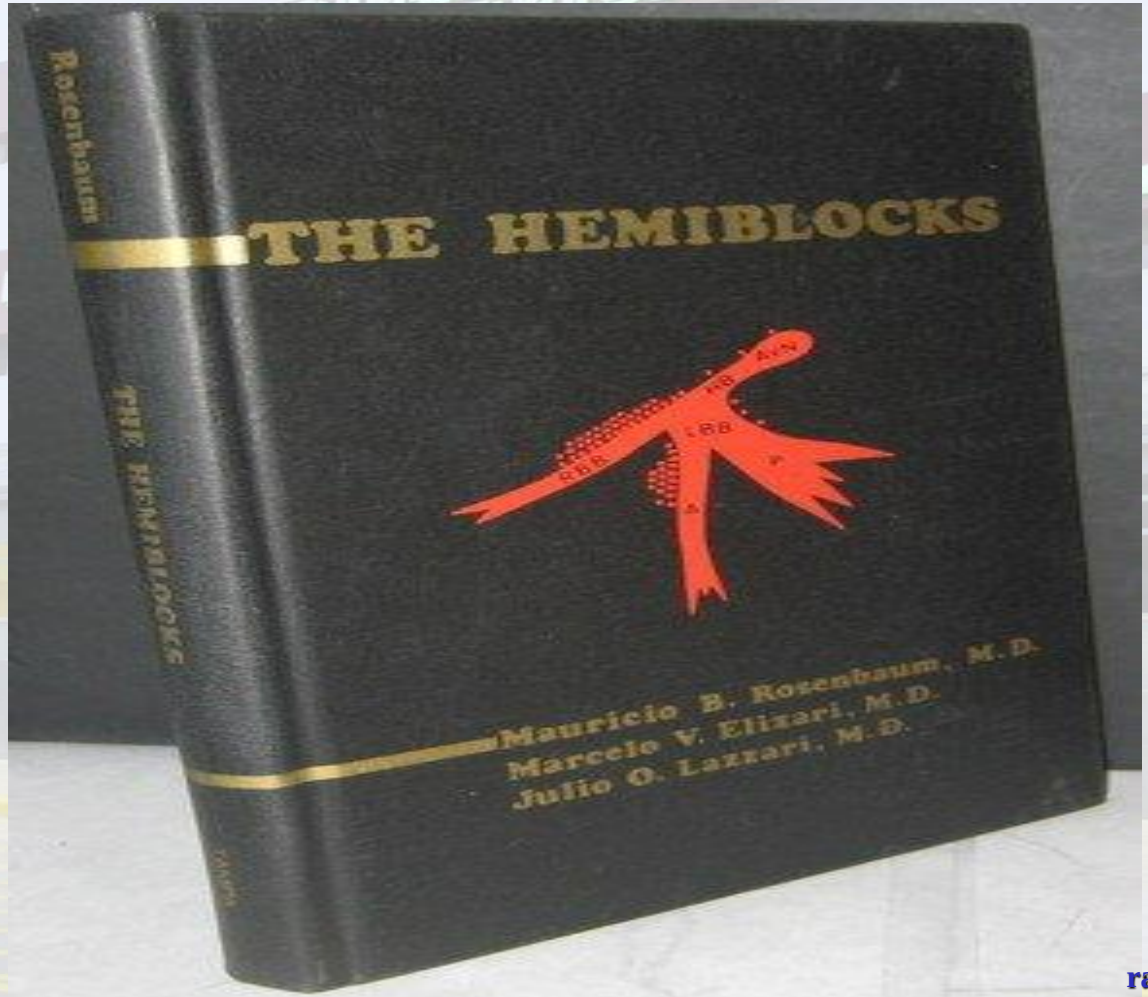
En la década de 1970, Rosenbaum realizó ensayos clínicos en el tratamiento de pacientes afectados por arritmias cardíacas con el antiarrítmico **amiodarona**. La labor específica consistió en ensayos para el tratamiento de sus pacientes que sufrían de arritmias ventriculares y supraventriculares con resultados notables. Asimismo, basados en los artículos escritos por Rosenbaum aplicando las teorías de Singh, algunos médicos en los Estados Unidos empezaron a prescribir amiodarona a sus pacientes con arritmias que potencialmente requerían tratamiento continuo, a finales de la década de 1970

20 de agosto de 1921 - 4 de mayo de 2003
médico cardiólogo argentino

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

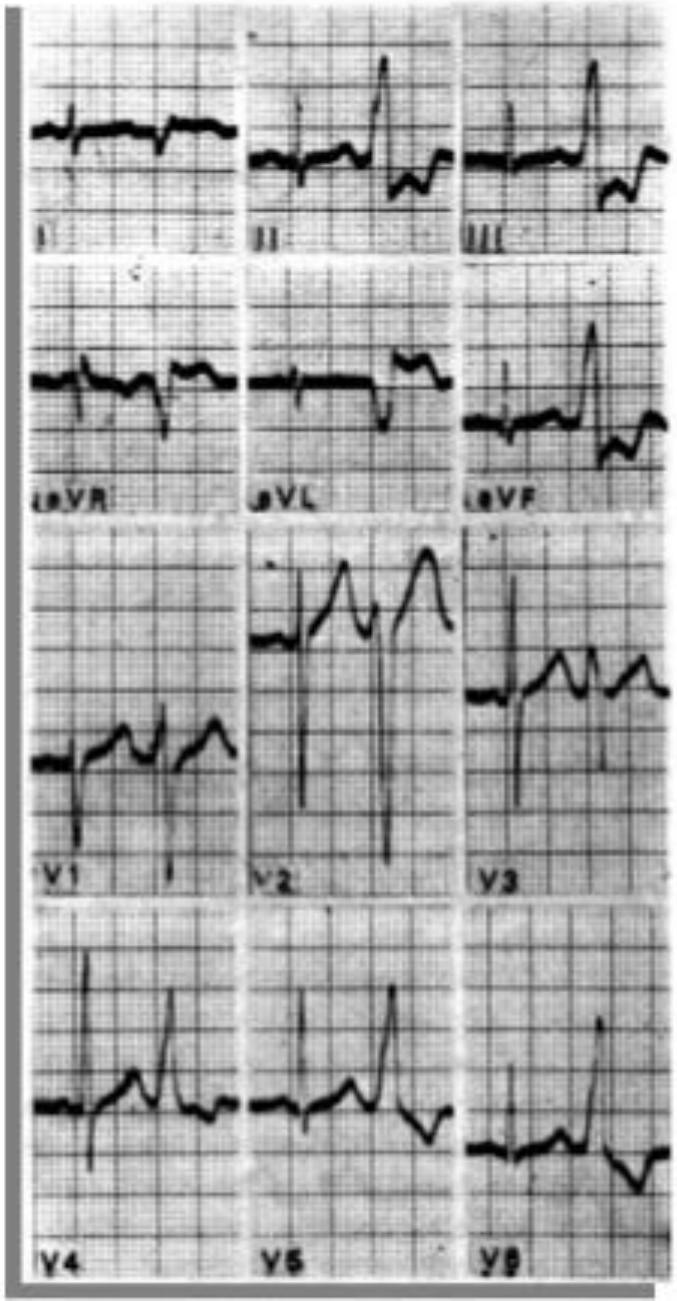
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

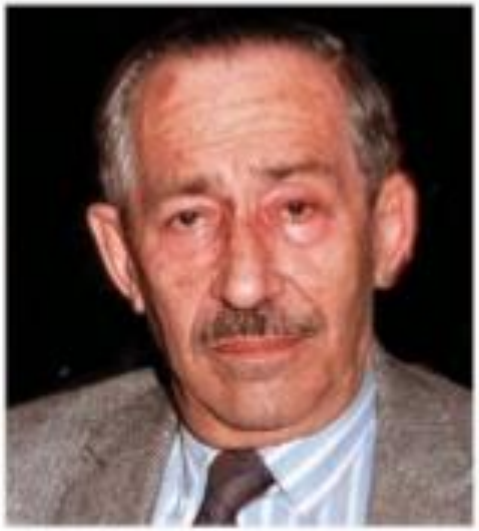
DESCRIBIO POR PRIMERA VEZ LOS HEMIBLOQUEOS



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

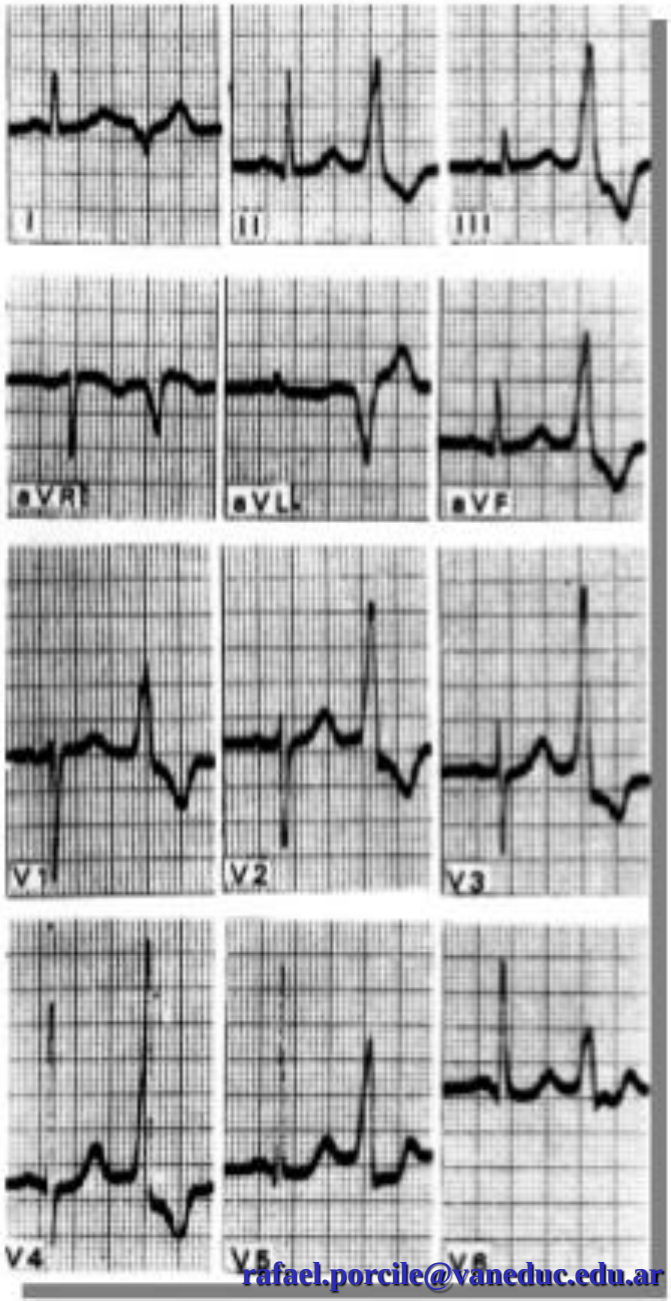
EV DEL MÚSCULO PAPILAR ANTERIOR DEL VD



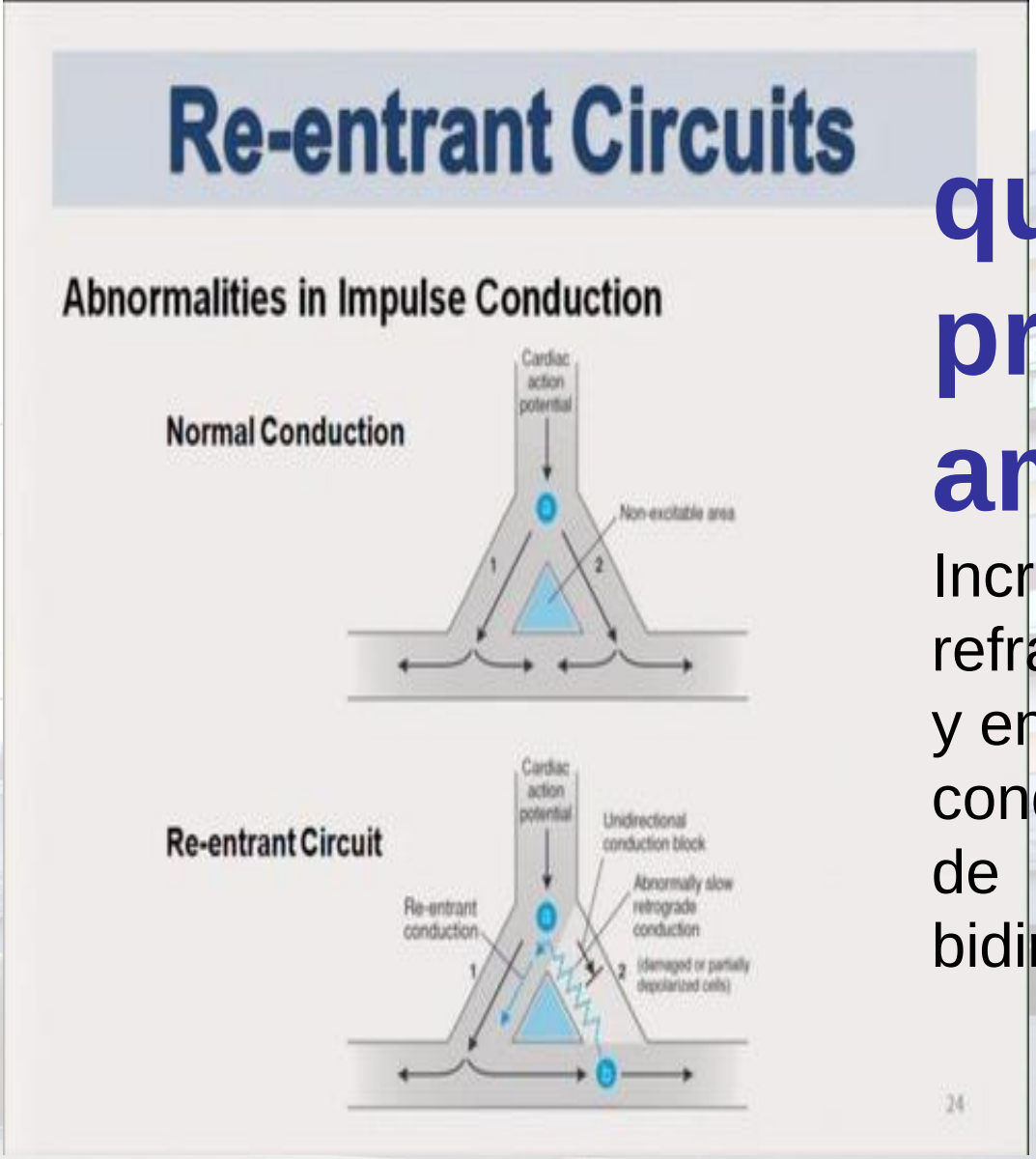


Mauricio B. Rosenbaum

EV DE LA BASE DEL VD O WOLFFIANAS



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



quinidina (Ia)
propranolol (II)
amiodarona (III)

Incrementan el periodo refractario
y enlentecen la velocidad de conducción convirtiendo el área de bloqueo unidireccional en bidireccional

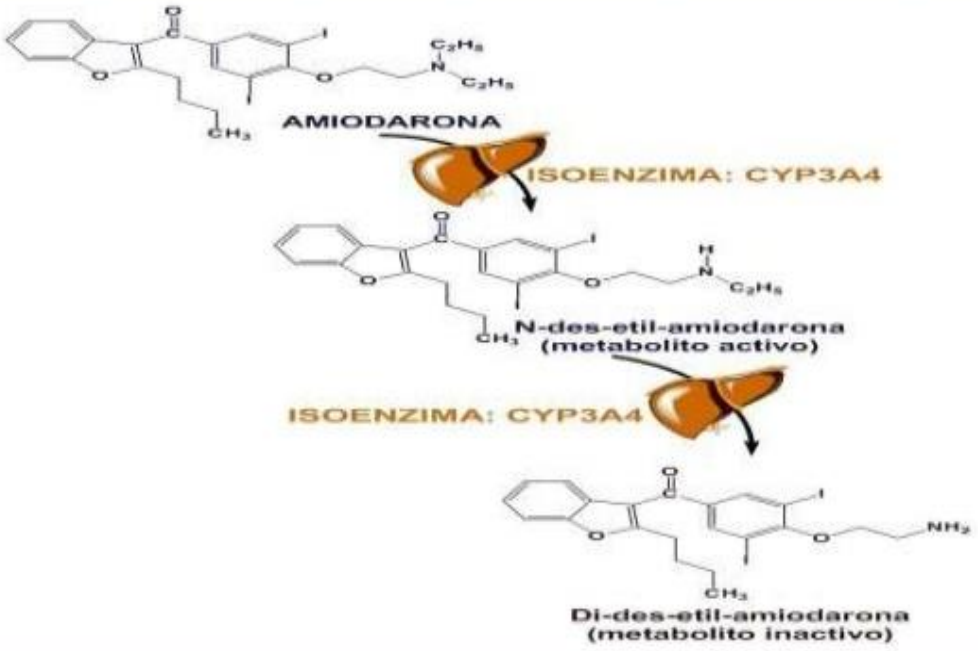
FIBROSIS

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Amiodarona

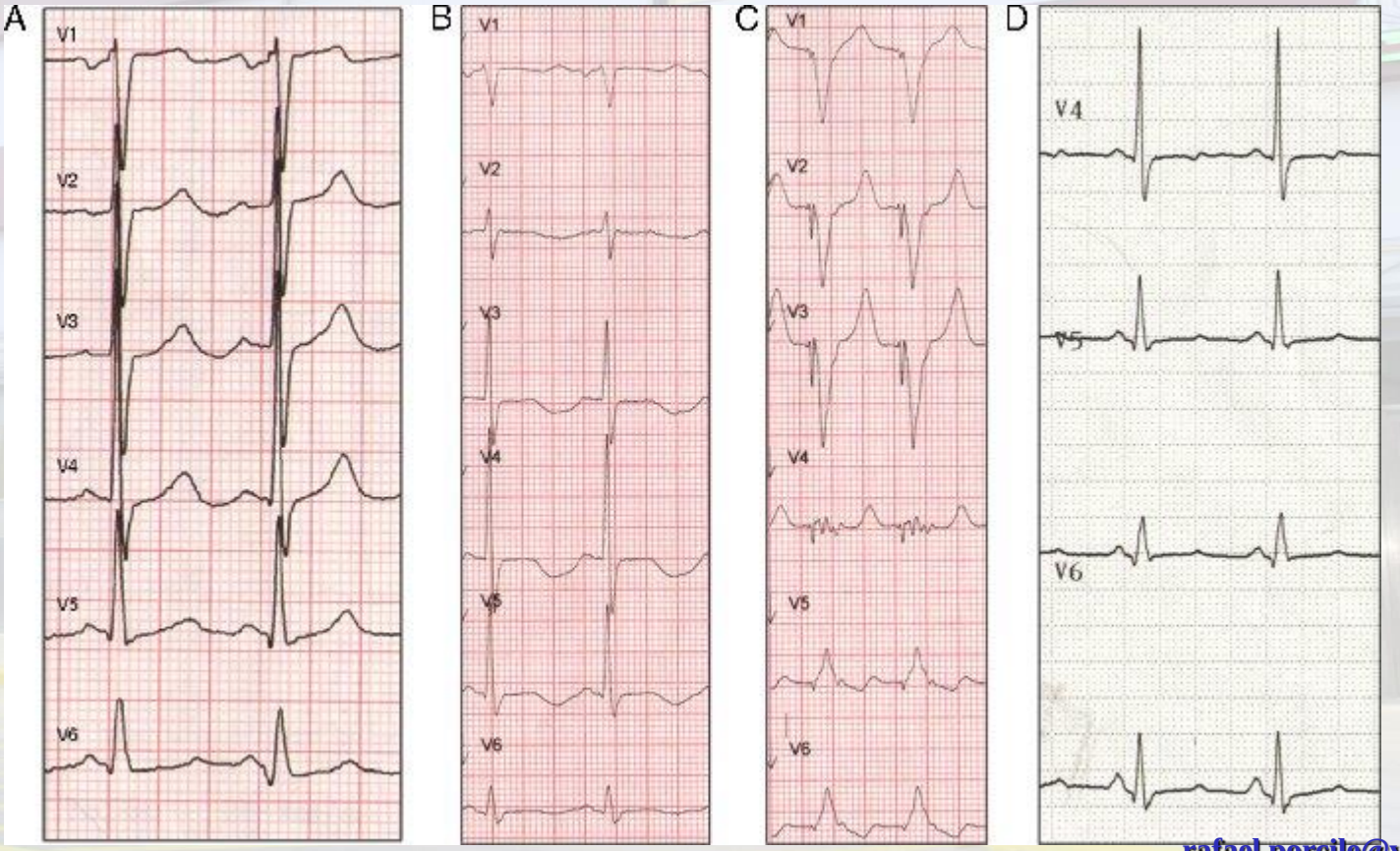
Fármaco	Biodisponibilidad	Metabolismo del primer paso	Vida media	Unión a proteinas	Volumen de distribución	pKa	Metabolitos	eliminación
Amiodarona	30-50%	Si	25 – 110 d	96%	65,8L	6,56	N-des-etil-amiodarona	Heces



0,5 – 2 µg/ml

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

A: electrocardiograma inicial en ritmo sinusal a 90 lpm con QRS de 90 ms e intervalo QT corregido de 415 ms. B: electrocardiograma 24 h después de administrar amiodarona en ritmo sinusal a 75 lpm con QRS de 146 ms e intervalo QT corregido de 714 ms. C: marcapasos estimulando a 100 lpm. D: electrocardiograma una semana tras suspender amiodarona en ritmo sinusal a 75 lpm con QRS de 110 ms e intervalo QT corregido de 449 ms



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Amiodarona

Indicaciones:

- ✓ Arritmias ventriculares refractarias y hemodinámicamente comprometedoras que no hayan respondido a otros fármacos antiarrítmicos
- ✓ Bajas dosis prevención de arritmias ventriculares post infarto miocárdico (EMIAT Y CAMIAT)
- ✓ ICC en quienes es mucho mejor tolerada que otros fármacos
- ✓ Fibrilación ventricular recurrente y taquicardia ventricular con compromiso hemodinámico usar VEV simultáneo con carga oral (ARREST)
- ✓ Prevención de recurrencias de la FA a bajas dosis (≤200 mg/d)

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

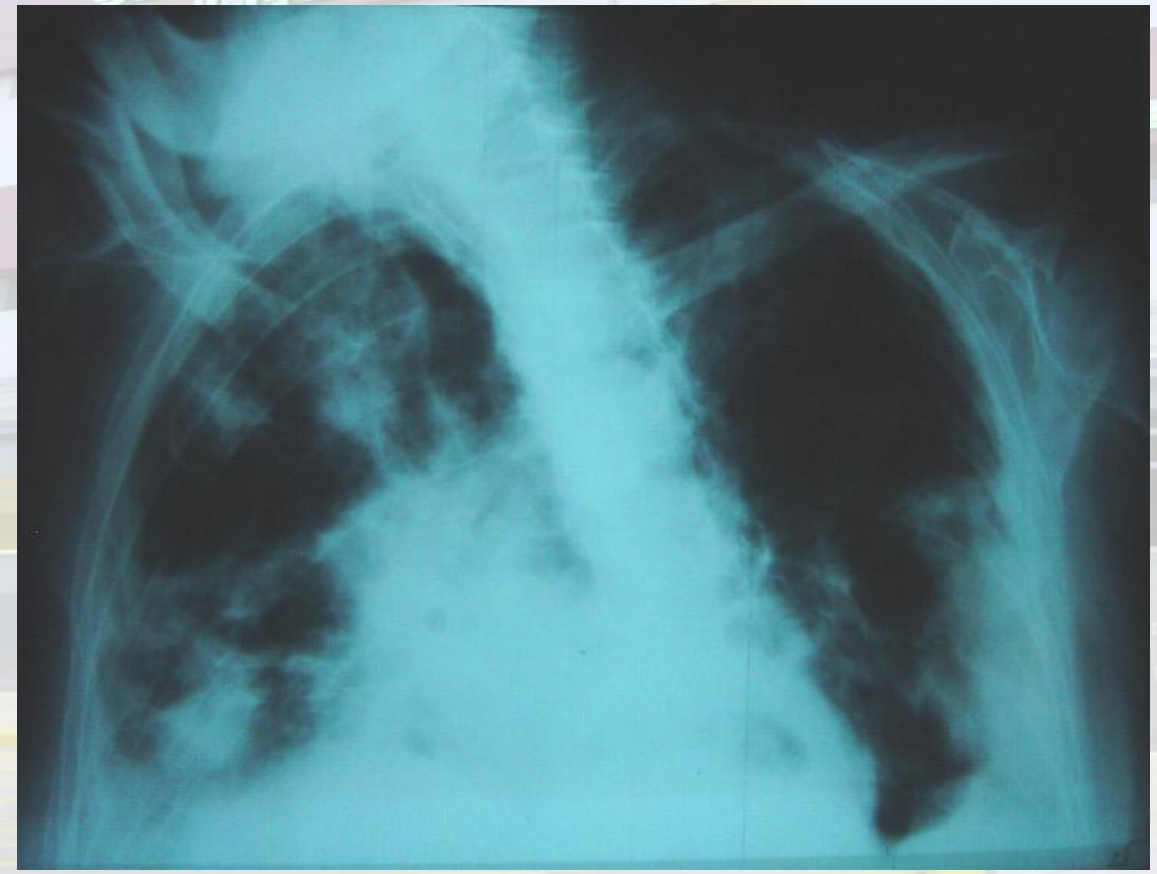
Tabla 1. Principales efectos adversos del tratamiento con amiodarona.

Microdepósitos corneales	100%
Gastrointestinales (náuseas, anorexia)	80%
Fotosensibilidad cutánea, decoloración	55-75%
Ataxia, temblores, neuropatía periférica	48%
Alteración función hepática	25%
Disfunción tiroidea	14-18%
Neumonitis intersticial, alteraciones pulmonares	10-13%
Epididimitis	11%
Bloqueo cardiaco, sinusal, bradicardia	2-3%
Ginecomastia	excepcional

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Toxicidad pulmonar por amiodarona



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Interacciones:

Aumenta el efecto de anticoagulantes orales

Aumenta el nivel sanguíneo de digoxina, quinidina, procainamida, diltiazem, flecainida y fenitoína.

No asociar con antidepresivos tricíclicos que aumentan el intervalo QT fenotiazinas, tiazidas, terfenadina, asyemizol, ketoconazol,

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Eur Heart J. 2009 May;30(10):1245-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehp100. Epub 2009 Mar 31.
Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Amiodarone reduces the risk of SCD by 29% and CVD by 18%, and therefore, represents a viable alternative in patients who are not eligible for or who do not have access to ICD therapy for the prevention of SCD. However, amiodarone therapy is neutral with respect to all-cause mortality and is associated with a two- and five-fold increased risk of pulmonary and thyroid toxicity.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Drogas que impactan sobre la muerte de causa arrítmica .

	Clinical condition	Arrhythmic mortality reduction	Cardiovascular mortality reduction	All-cause mortality reduction
Beta-blockers	**Post MI, CHF**	++	+++	+++
Amiodarone	**Post MI**	+	**Neutral**	**Neutral**
ACE-I/ARB	**Post MI, CHF**	+	+++	+++
MRB	**CHF, post MI**	+	++	++
Statins	**CAD**	+	++	++
Fish oil	**CAD, CHF**	–	–	–

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Farmacos en prevención primaria

Amiodarona

- *Amiodarona en el post IAM* (EMIAT y CAMIAT)
- *Amiodarona en IC (*GESICA SCD-HeFT, CHF-STAT)

evidenciaron reducción de la incidencia de MS sin impacto significativo sobre la mortalidad global.

Beta Bloqueantes

Múltiples estudios demostraron disminución de la incidencia de MS y mortalidad global en pacientes post IAM e Insuficiencia Cardíaca

Que los Beta Bloqueantes hayan reducido la MS y muerte global los hace fármacos de elección frente a la Amiodarona

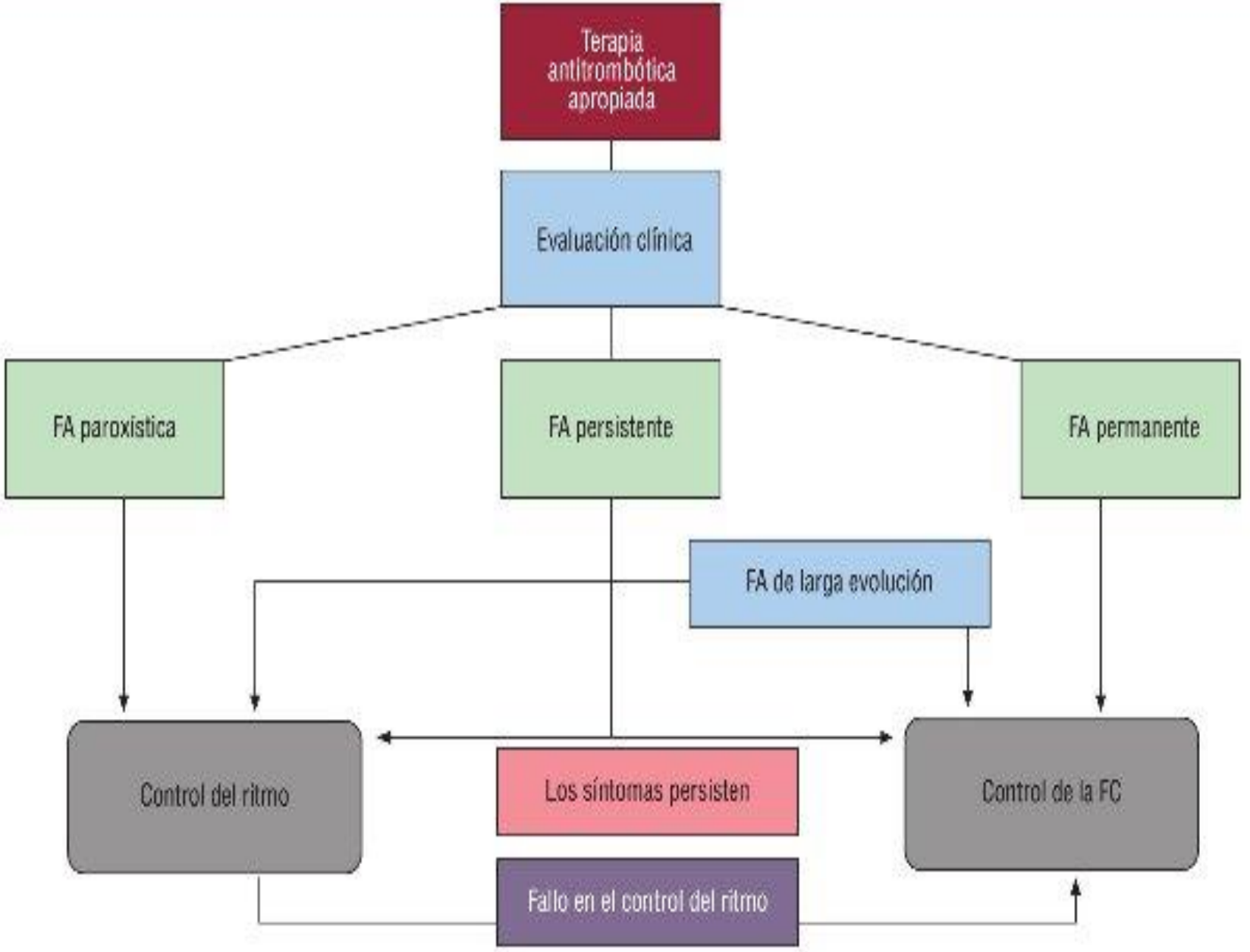
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

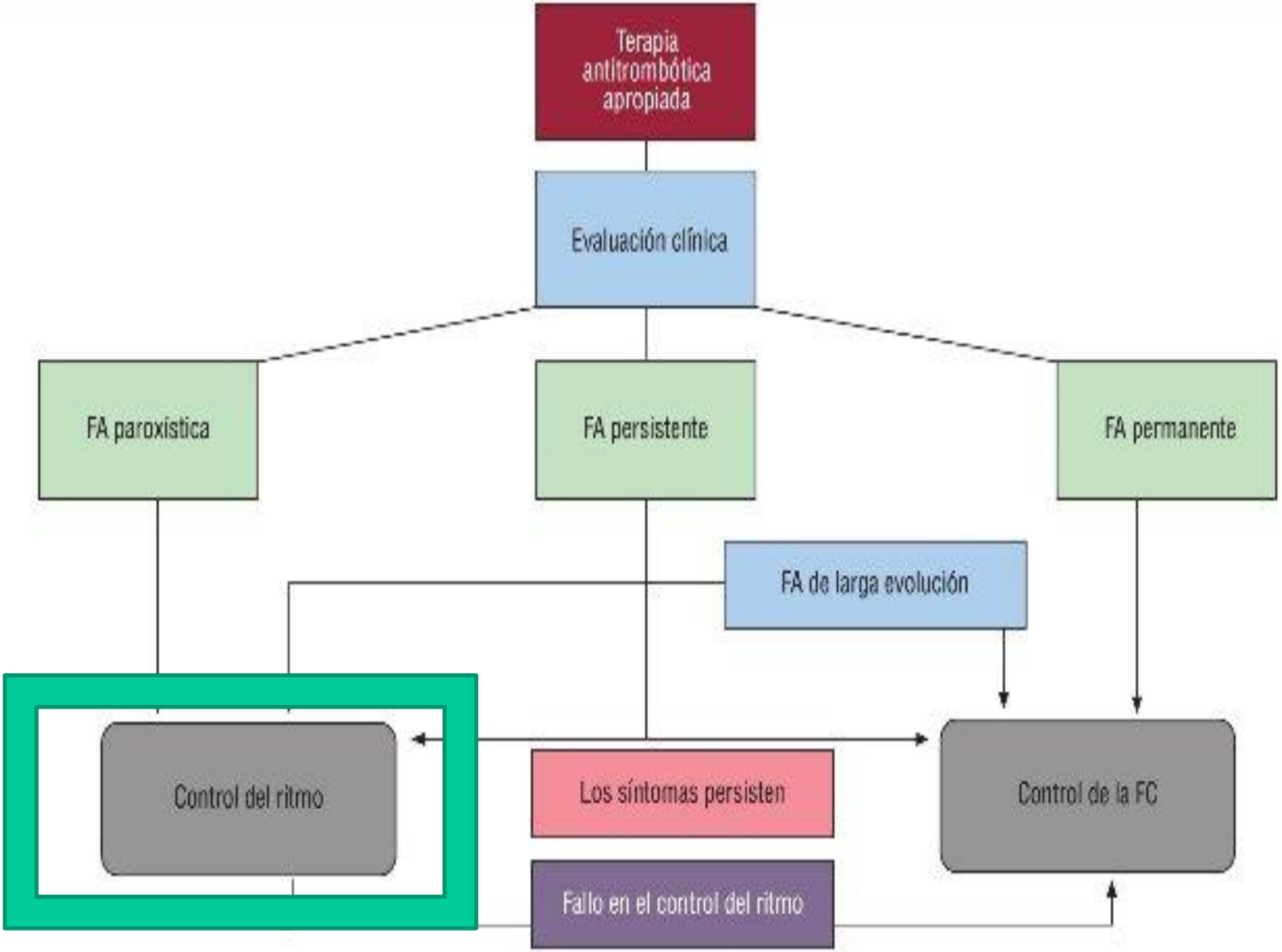
¿Y EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR?

DROMEDARONA

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dromedarona en fibrilación auricular

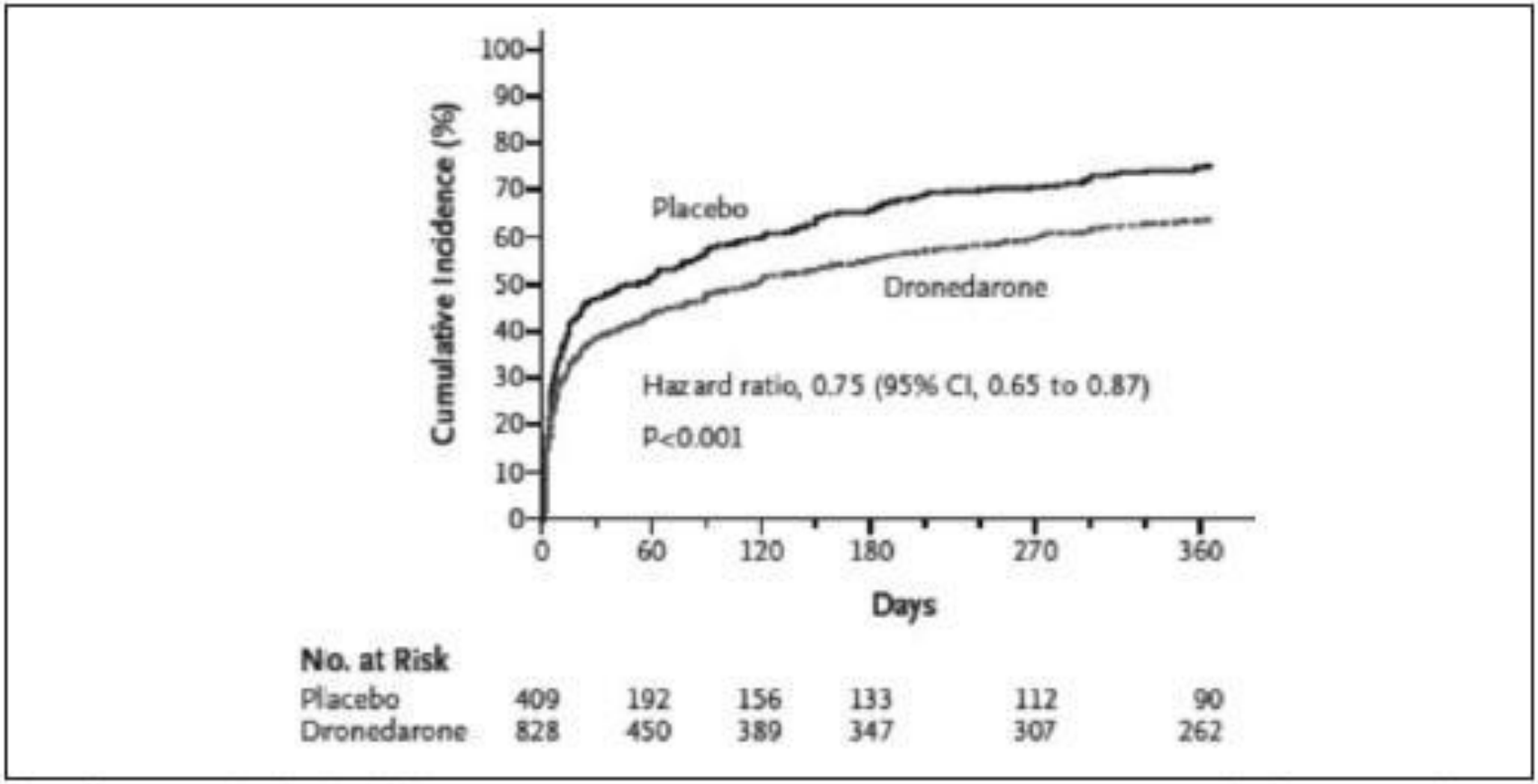


Figura 1. EURIDIS + ADONIS, Curva de Kaplan Meier, incidencia de primera recurrencia de FA o flutter. De ref. 6.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

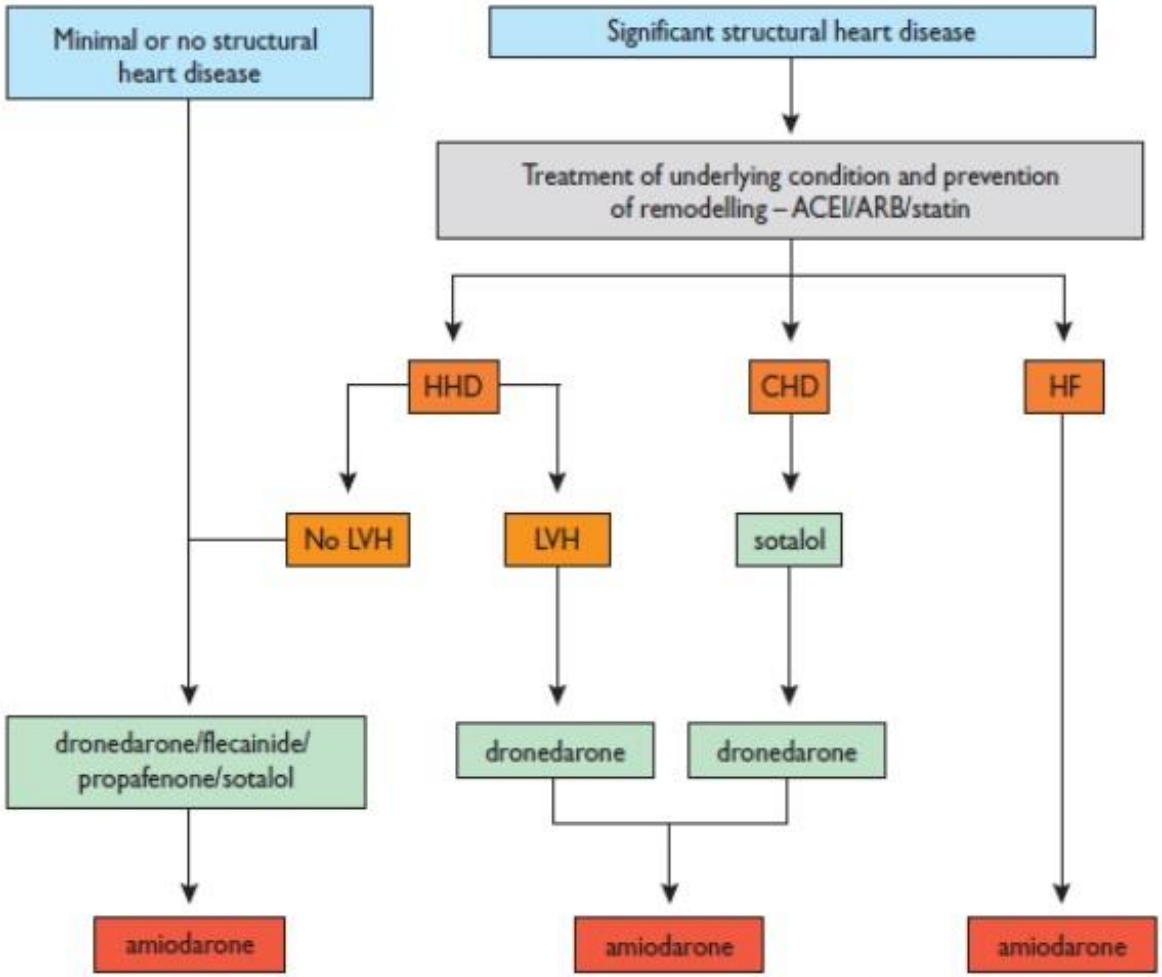
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

AMIODARONA VS DROMEDARONA

La amiodarona
*más eficaz para evitar recurrencias de FA (OR 0,49; CI 95% 0,37 a 0,63, p<0,001)
*mayor incidencia de efectos adversos y una mayor mortalidad global.
De acuerdo a los resultados, los autores infieren que por **cada 1.000 pacientes** tratados con dronedarona en lugar de amiodarona habría 228 más recurrencias de FA, pero 9,6 menos muertes y 62 menos efectos adversos que obligaran a interrumpir el tratamiento

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

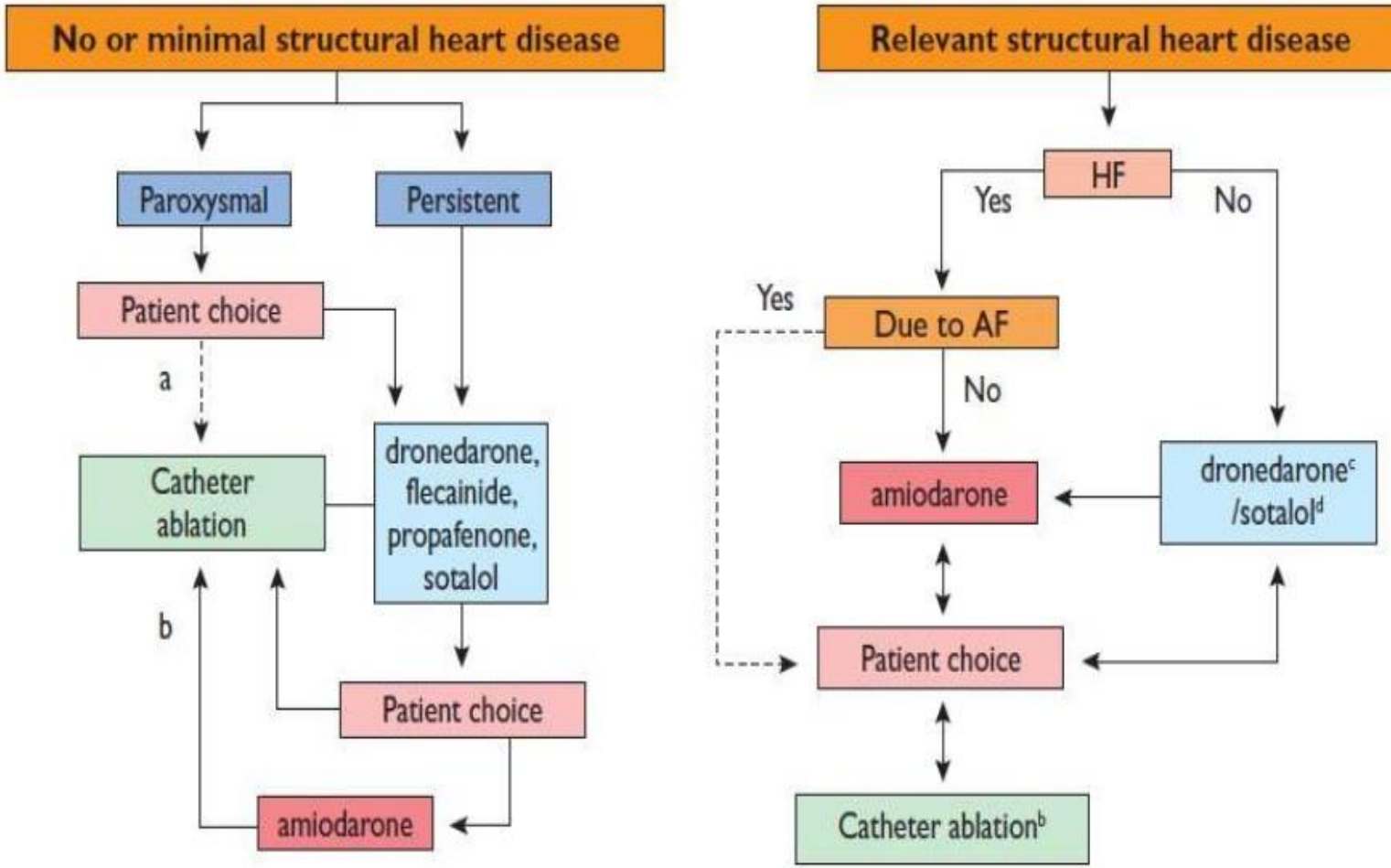
Choice of antiarrhythmic drug according to underlying pathology.



ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-receptor blocker; HHD = hypertensive heart disease; CHD = coronary heart disease; HF = heart failure; LVH = left ventricular hypertrophy, NYHA = New York Heart Association. Antiarrhythmic agents are listed in alphabetical order within each treatment box.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



AF = atrial fibrillation; HF = heart failure. [a]Usually pulmonary vein isolation is appropriate. [b]More extensive left atrial ablation may be needed. [c]Caution with coronary heart disease. [d]Not recommended with left ventricular hypertrophy. Heart failure due to AF = tachycardiomyopathy.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

NO

- 1) in patients with permanent atrial fibrillation
- 2) previous amiodarone related liver toxicity
- 3) current symptoms or past symptoms of HF
- 4) left ventricular systolic dysfunction (EF <35%)*.

YES

- 1) for paroxysmal or persistent atrial fibrillation patients who present in sinus rhythm and are clinically stable (EMA),
- 2) in patients who are proposed to be cardioverted (FDA).

- Monitor patients on dronedarone every 3 months for their heart rhythm.
- Keep in mind that in permanent atrial fibrillation antiarrhythmic drugs carry significant risks with little benefit.
- Focus on rate control and adequate antithrombotic therapy

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

En suma, dronedarona es menos eficaz que amiodarona pero tiene menos efectos colaterales; hasta que no se disponga de más información no debería usarse en pacientes con insuficiencia cardíaca

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Realidades sobre el tratamiento de la Fibrilación auricular

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

- **El motivo de tratar con FAA es exclusivamente mejorar los síntomas, no la mortalidad.**

.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

•El motivo de tratar con FAA es exclusivamente mejorar los síntomas, no la mortalidad.

•• **La eficacia de los FAA para mantener el ritmo sinusal es moderada.**

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

•El motivo de tratar con FAA es exclusivamente mejorar los síntomas, no la mortalidad.

•• La eficacia de los FAA para mantener el ritmo sinusal es moderada.

•• Un tratamiento es eficaz si reduce el número de recidivas. Es difícil esperar una desaparición de la FA sólo con Antiarritmicos .

.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

•El motivo de tratar con FAA es exclusivamente mejorar los síntomas, no la mortalidad.

•• La eficacia de los FAA para mantener el ritmo sinusal es moderada.

•• Un tratamiento es eficaz si reduce el número de recidivas. Es difícil esperar una desaparición de la FA sólo con FAA.

•• Los efectos proarritmogénicos o efectos adversos extracardiacos no son infrecuentes con este tipo de fármacos.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

•El motivo de tratar con FAA es exclusivamente mejorar los síntomas, no la mortalidad.

•• La eficacia de los FAA para mantener el ritmo sinusal es moderada.

•• Un tratamiento es eficaz si reduce el número de recidivas. Es difícil esperar una desaparición de la FA sólo con FAA.

•• Los efectos proarritmogénicos o efectos adversos extracardiacos no son infrecuentes con este tipo de fármacos.

•• Por todo ello, la seguridad, más que la eficacia, ha de ser el motivo fundamental para tratar con FAA.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation

The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators

N Engl J Med
Volume 347;23:1825-1833
December 5, 2002

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

GENERALIDADES DEL ESTUDIO

- There are two approaches to the treatment of atrial fibrillation: rate control, allowing atrial fibrillation to persist, and rhythm control, with cardioversion and antiarrhythmic drugs
- This North American study found that, contrary to prevailing practice, rhythm control offered no survival advantage and was associated with higher rates of adverse drug effects than rate control
- Atrial fibrillation is associated with substantial morbidity and mortality
- This study, along with another, similar study in this issue of the Journal will change the management of this common arrhythmia
- As compared with rhythm control, rate control has advantages that have previously been underappreciated

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Base-Line Characteristics of the Patients

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

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

*Plus–minus values are means ±SD.

†This information was not collected on the initial version of the data form and therefore is missing for 143 patients (70 in the rate-control group and 73 in the rhythm-control group).

‡Echocardiograms were obtained in 3311 patients (1650 in the rate-control group and 1661 in the rhythm-control group). The size of the left atrium was unknown in 185 cases, and left ventricular function (where normal function was defined as a left ventricular ejection fraction ≥0.50) was unknown in 279.

§A quantitative measurement of left ventricular ejection fraction was available for 894 echocardiograms.

The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators, . N Engl J Med 2002;347:1825-1833

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Drugs Used in the Rate-Control Group and the Rhythm-Control Group

TABLE 2. DRUGS USED IN THE RATE-CONTROL GROUP AND THE RHYTHM-CONTROL GROUP.*

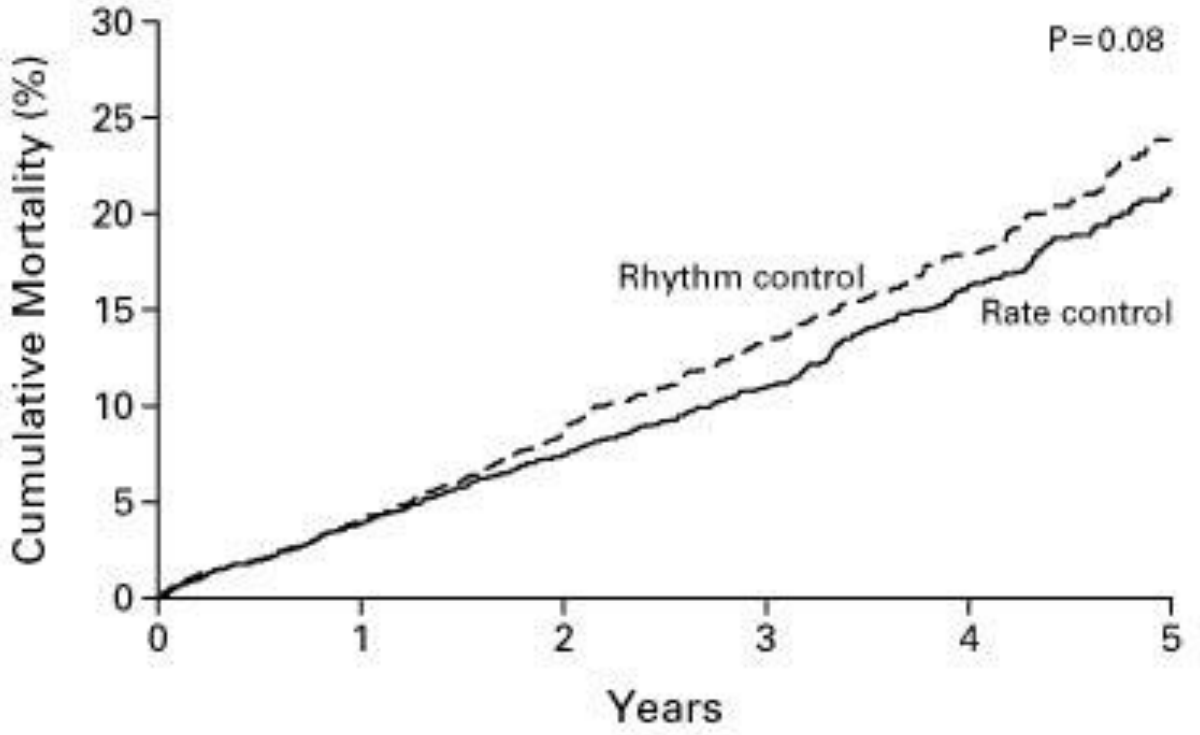
DRUG	RATE-CONTROL GROUP		RHYTHM-CONTROL GROUP	
	USED DRUG FOR INITIAL THERAPY	USED DRUG AT ANY TIME	USED DRUG FOR INITIAL THERAPY	USED DRUG AT ANY TIME
	no. of patients (%)			
Rate control				
Data available	1957	2027	1266	2033
Digoxin	949 (48.5)	1432 (70.6)	417 (32.9)	1106 (54.4)
Beta-blocker	915 (46.8)	1380 (68.1)	276 (21.8)	1008 (49.6)
Diltiazem	583 (29.8)	935 (46.1)	198 (15.6)	610 (30.0)
Verapamil	187 (9.6)	340 (16.8)	56 (4.4)	204 (10.0)
Rhythm control				
Data available	1265	2027	1960	2033
Amiodarone	2 (0.2)†	207 (10.2)	735 (37.5)	1277 (62.8)
Sotalol	1 (0.1)†	84 (4.1)	612 (31.2)	841 (41.4)
Propafenone	2 (0.2)†	45 (2.2)	183 (9.3)	294 (14.5)
Procainamide	0	30 (1.5)	103 (5.3)	173 (8.5)
Quinidine	2 (0.2)†	14 (0.7)	92 (4.7)	151 (7.4)
Flecainide	0	29 (1.4)	88 (4.5)	169 (8.3)
Disopyramide	0	7 (0.3)	42 (2.1)	87 (4.3)
Moricizine	0	2 (0.1)	14 (0.7)	35 (1.7)
Dofetilide	0	5 (0.2)	0	13 (0.6)

*Because of changes in the data forms during the study, information on initial therapy was not recorded for some patients; the denominators therefore vary. Percentages do not total 100 because more than one drug could have been tried at the beginning of treatment and because combination therapies were allowed.

†These patients immediately crossed over to the rhythm-control group, a crossover considered to be a protocol violation.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Group and the Rate-Control Group



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

The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators, . N Engl J Med 2002;347:1825-1833

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Adverse Events

TABLE 3. ADVERSE EVENTS.*

EVENT	OVERALL (N=4060)	RATE-CONTROL GROUP (N=2027)	RHYTHM-CONTROL GROUP (N=2033)	P VALUE
		no. of patients (%)		
Primary end point (death)	666 (26.3)	310 (25.9)	356 (26.7)	0.08†
Secondary end point (composite of death, disabling stroke, disabling anoxic encephalopathy, major bleeding, and cardiac arrest)	861 (32.3)	416 (32.7)	445 (32.0)	0.33
Torsade de pointes	14 (0.5)	2 (0.2)‡	12 (0.8)	0.007
Sustained ventricular tachycardia	15 (0.6)	9 (0.7)	6 (0.6)	0.44
Cardiac arrest followed by resuscitation				
Ventricular fibrillation or ventricular tachycardia	19 (0.6)	10 (0.7)	9 (0.5)	0.83
Pulseless electrical activity, bradycardia, or other rhythm	10 (0.3)	1 (<0.1)	9 (0.6)	0.01
Central nervous system event				
Total	211 (8.2)	105 (7.4)	106 (8.9)	0.93
Ischemic stroke§	157 (6.3)	77 (5.5)	80 (7.1)	0.79
After discontinuation of warfarin	69	25	44	
During warfarin but with INR <2.0	44	27	17	
Concurrent atrial fibrillation	67	42	25	
Primary intracerebral hemorrhage	34 (1.2)	18 (1.1)	16 (1.3)	0.73
Subdural or subarachnoid hemorrhage	24 (0.8)	11 (0.8)	13 (0.8)	0.68
Disabling anoxic encephalopathy	9 (0.3)	4 (0.2)	5 (0.4)	0.74
Myocardial infarction	140 (5.5)	67 (4.9)	73 (6.1)	0.60
Hemorrhage not involving the central nervous system	203 (7.3)	107 (7.7)	96 (6.9)	0.44
Systemic embolism	16 (0.5)	9 (0.5)	7 (0.4)	0.62
Pulmonary embolism	8 (0.3)	2 (0.1)	6 (0.5)	0.16
Hospitalization after base line	2594 (76.6)	1220 (73.0)	1374 (80.1)	<0.001

*Percentages were derived from a Kaplan–Meier analysis. P values were derived from the log-rank statistic.

†The P value in the case of death was based on the square root of the log-rank statistic, adjusted for 10 interim monitoring analyses.

‡One patient had crossed over to the rhythm-control group and was taking quinidine, and one patient had torsade de pointes 72 hours after mitral-valve replacement.

§Information on warfarin therapy was missing for two patients in the rate-control group and three patients in the rhythm-control group. Information on the presence of atrial fibrillation with the event was missing for 16 patients in the rate-control group and 13 patients in the rhythm-control group.

The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators, . N Engl J Med 2002;347:1825-1833

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Additional Adverse Events or Clinical Findings Prompting Discontinuation of a Drug

TABLE 4. ADDITIONAL ADVERSE EVENTS OR CLINICAL FINDINGS PROMPTING DISCONTINUATION OF A DRUG.*

EVENT	OVERALL (N=4060)	RATE-CONTROL GROUP (N=2027)	RHYTHM-CONTROL GROUP (N=2033)	P VALUE†
	no. of patients (%)			
Congestive heart failure	79 (2.4)	37 (2.1)	42 (2.7)	0.58
Pulmonary event	132 (4.6)	24 (1.7)	108 (7.3)	<0.001
Gastrointestinal event	162 (5.0)	35 (2.1)	127 (8.0)	<0.001
Bradycardia	169 (5.1)	64 (4.2)	105 (6.0)	0.001
Prolongation of the corrected QT interval (>520 msec)	35 (1.1)	4 (0.3)	31 (1.9)	<0.001
Other	590 (19.8)	176 (14.0)	414 (25.4)	<0.001

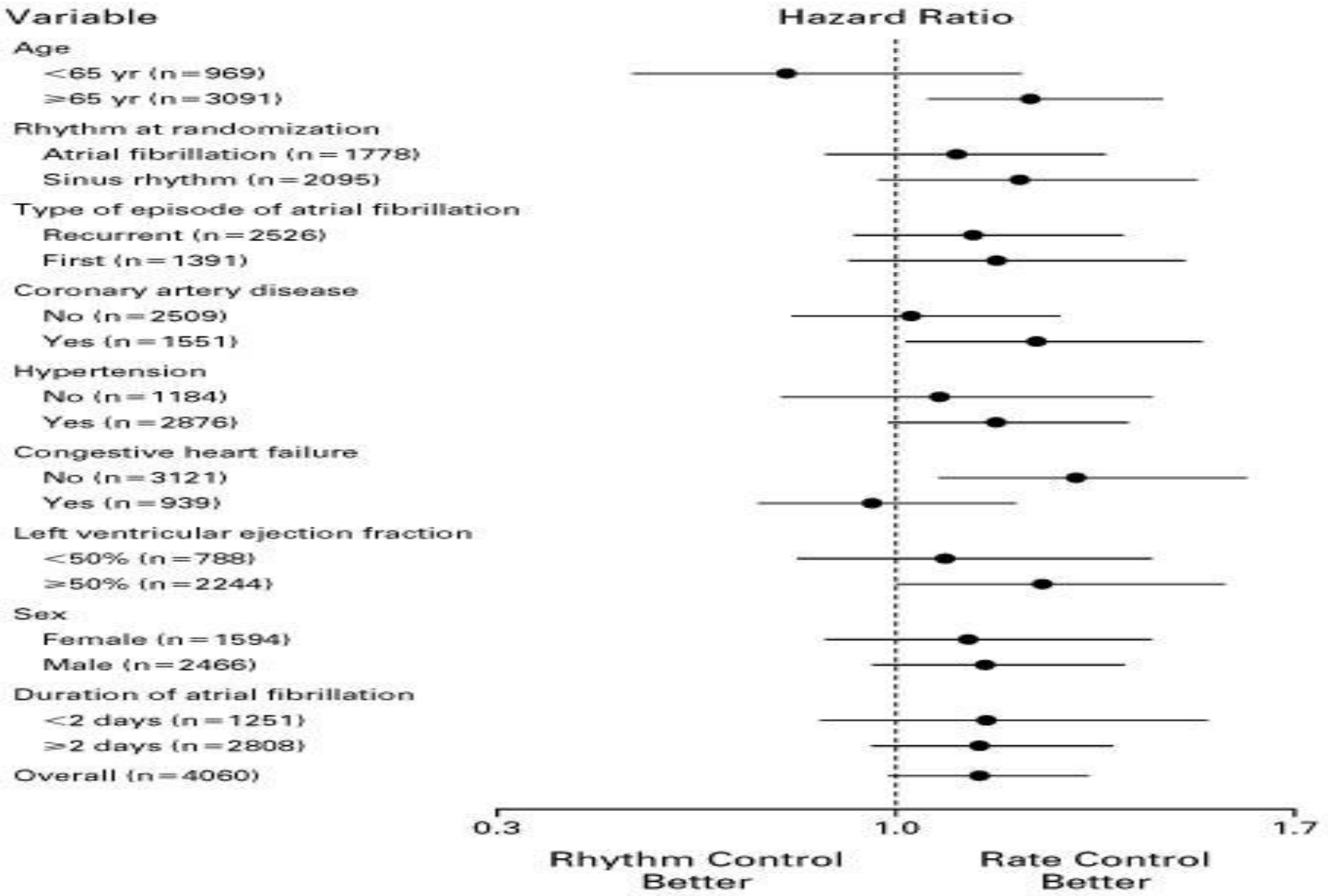
*Percentages were derived from a Kaplan–Meier analysis.

†P values were based on the log-rank statistic.

The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators, . N Engl J Med 2002;347:1825-1833

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Hazard Ratios for Death in Prespecified Subgroups



The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators, . N Engl J Med 2002;347:1825-1833

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Conclusions

- Management of atrial fibrillation with the rhythm-control strategy offers no survival advantage over the rate-control strategy, and there are potential advantages, such as a lower risk of adverse drug effects, with the rate-control strategy
- Anticoagulation should be continued in this group of high-risk patients

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Grupo IV

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Clase III:

Bloquean los canales de K+:

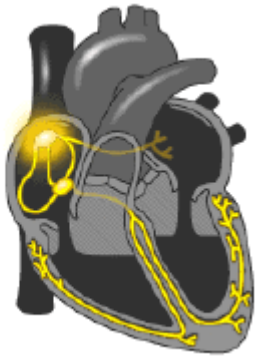
Amiodarona
Sotalol
Bretilio
Dromedarona

Clase IV:

Antagonistas de los canales de Calcio

Otras:

Adenosina
Digoxina



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

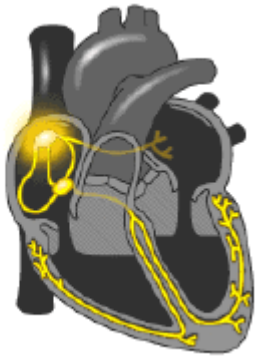
Clase III:

Bloquean los canales de K+:

Amiodarona
Sotalol
Bretilio
Dromedarona

Clase IV:

Antagonistas de los canales de Calcio



Otras:

Adenosina
Digoxina

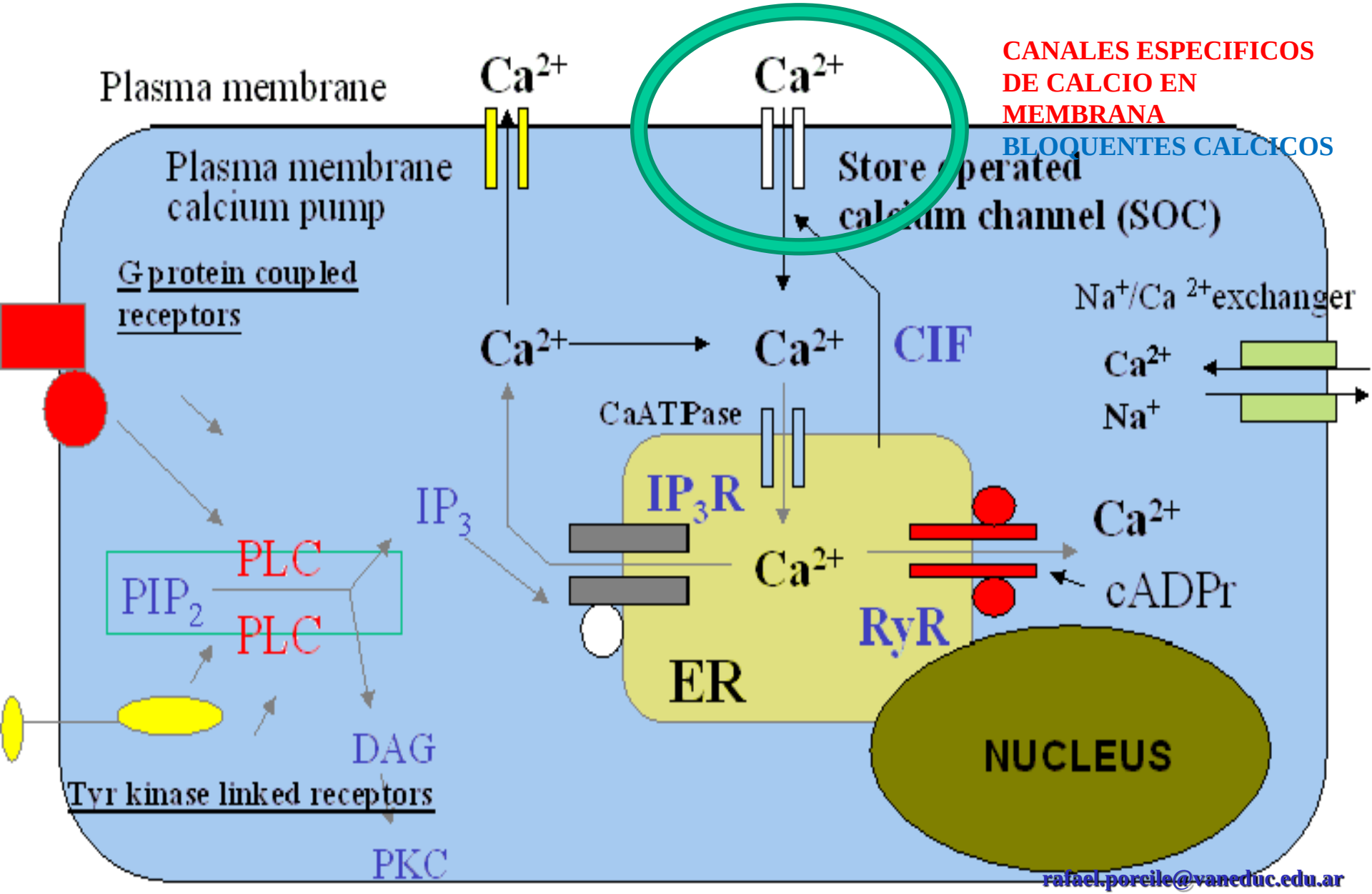
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

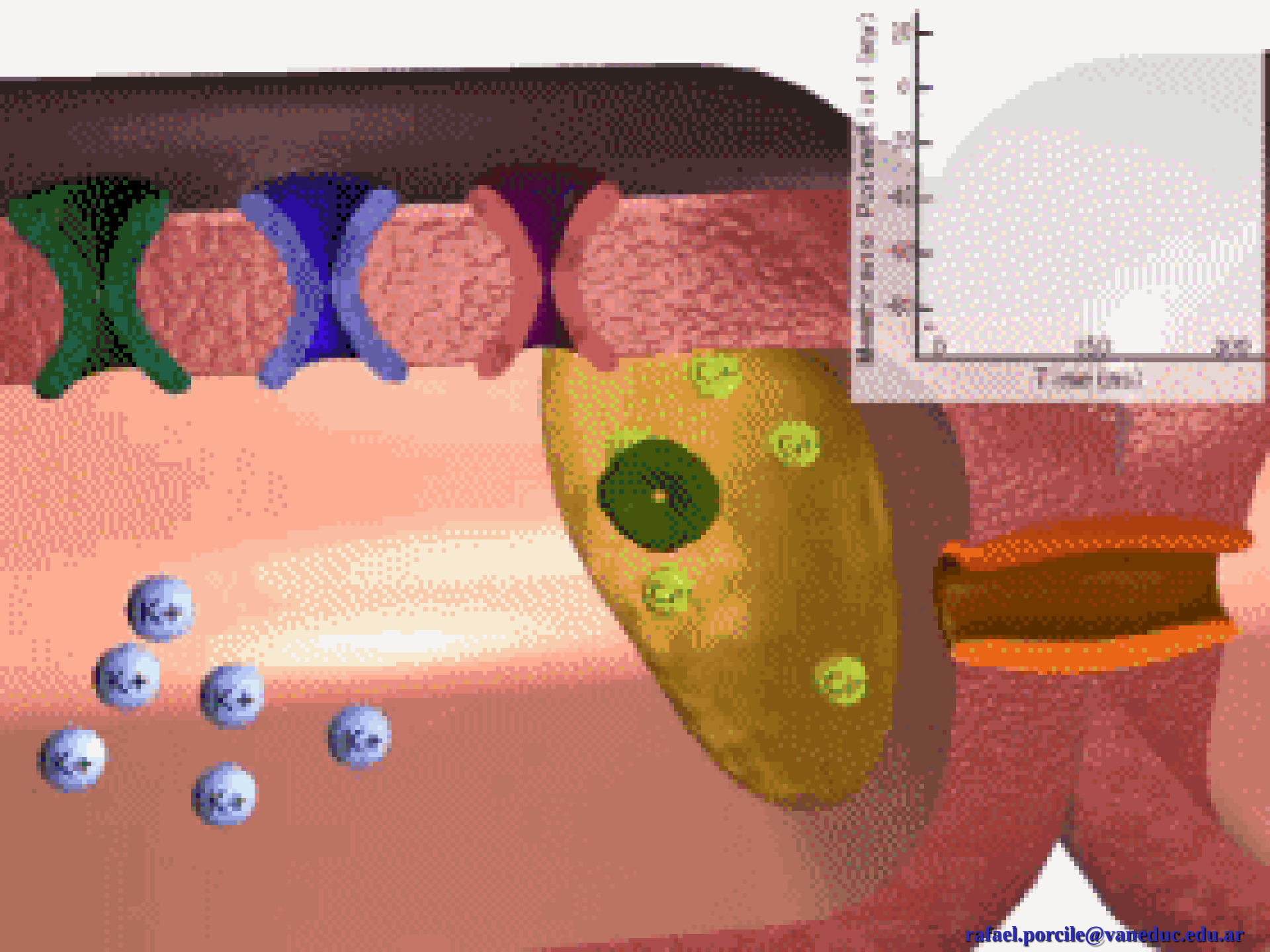
BLOQUEANTES CALCICOS

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

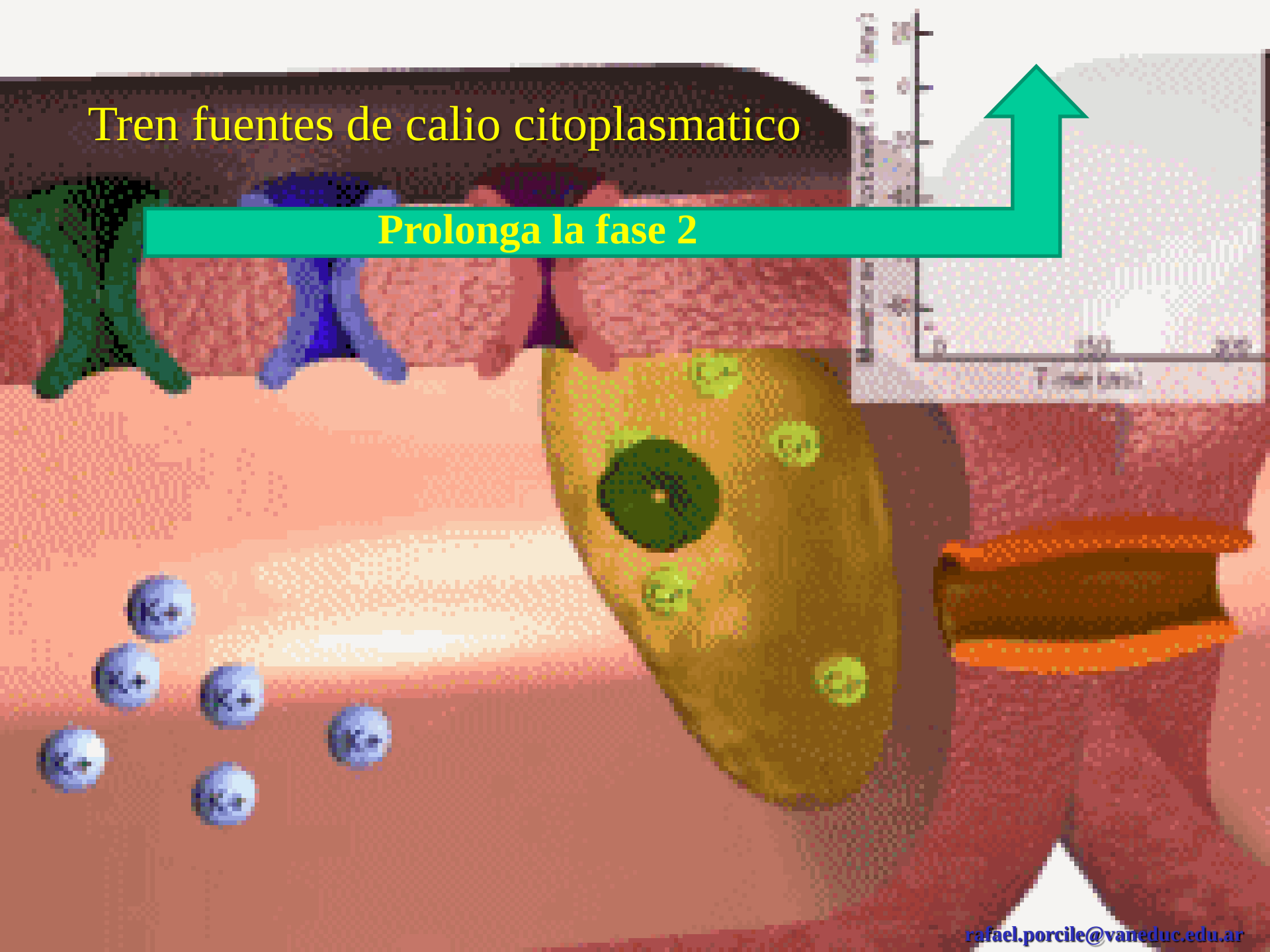
Calcium homeostasis



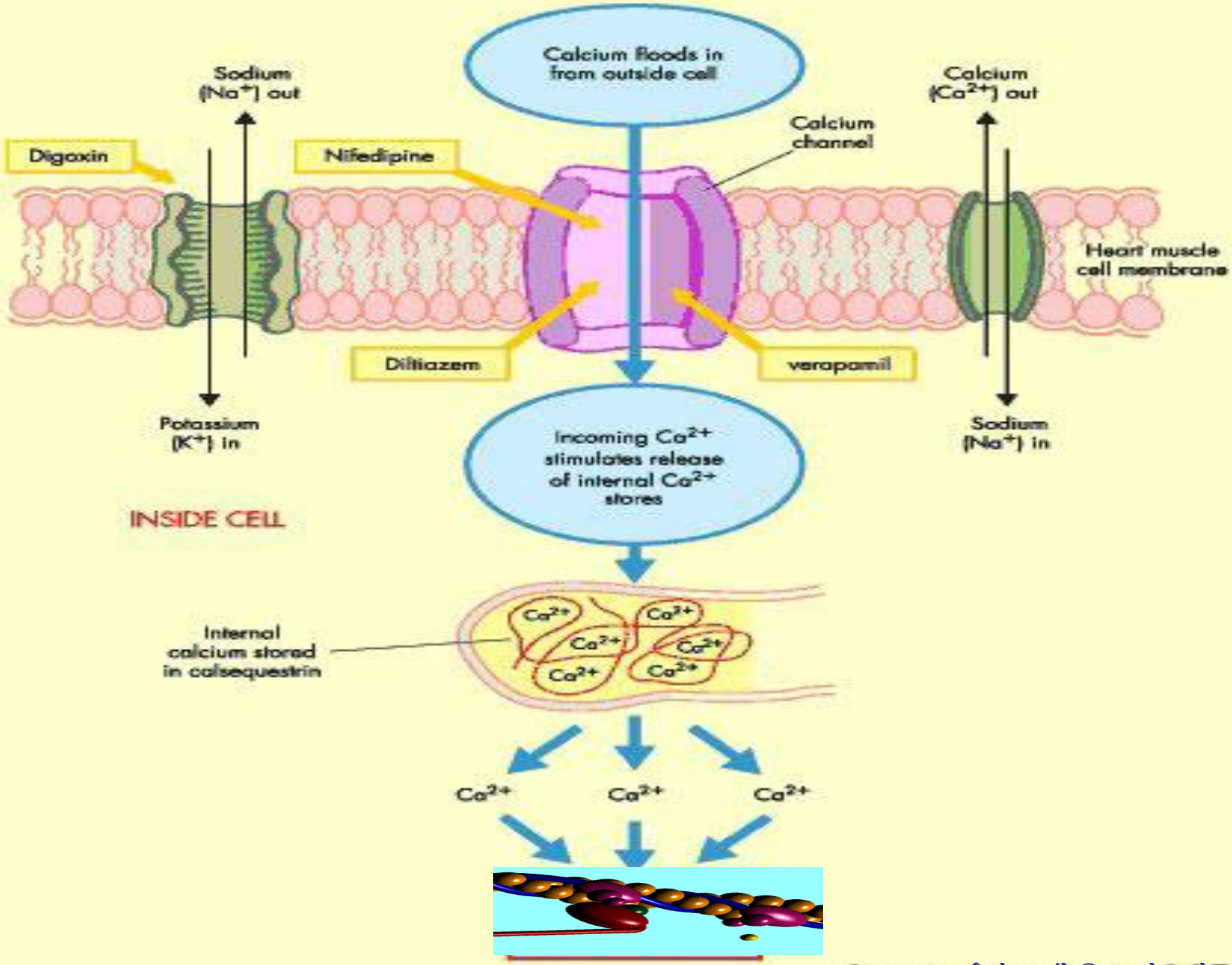
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



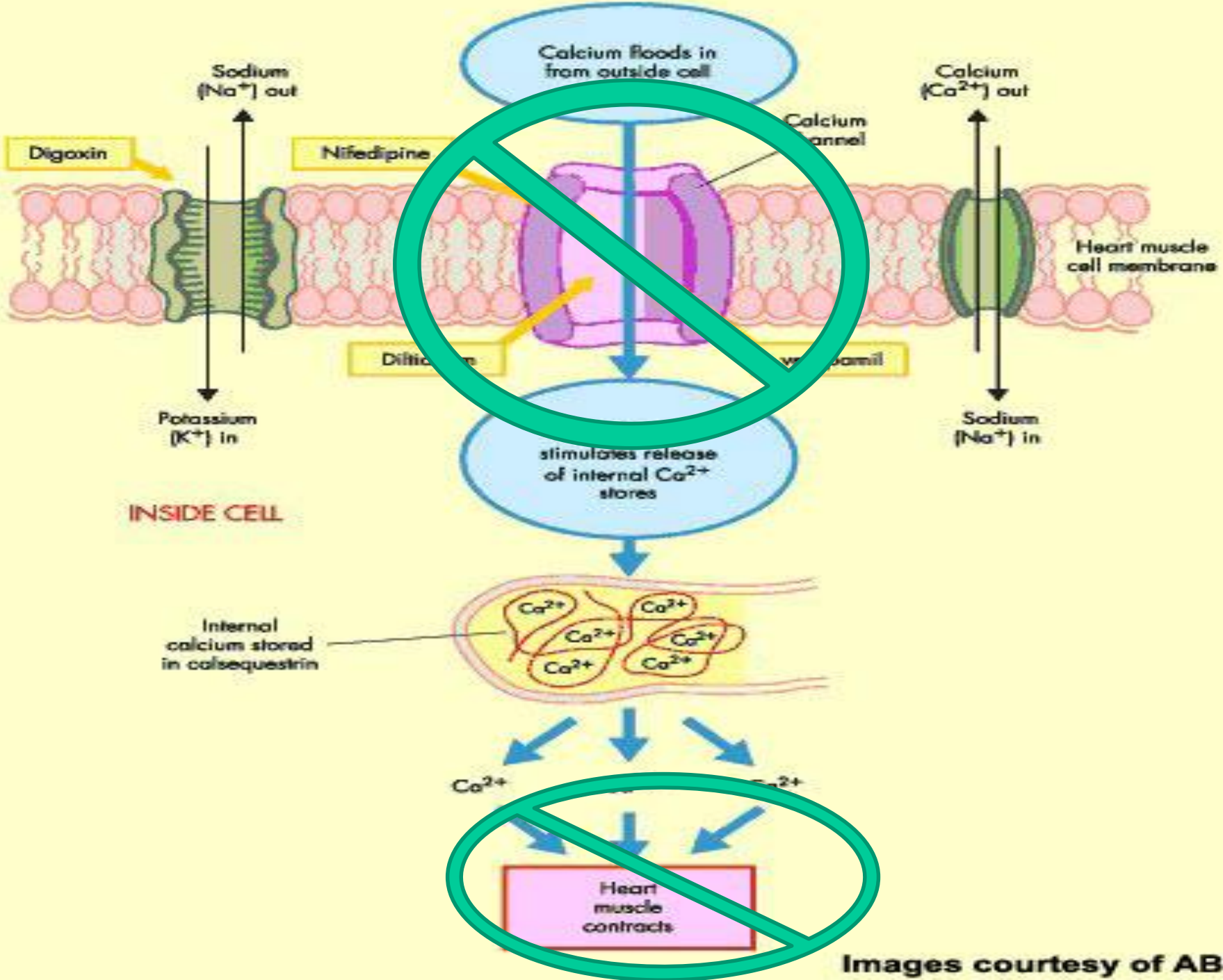
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



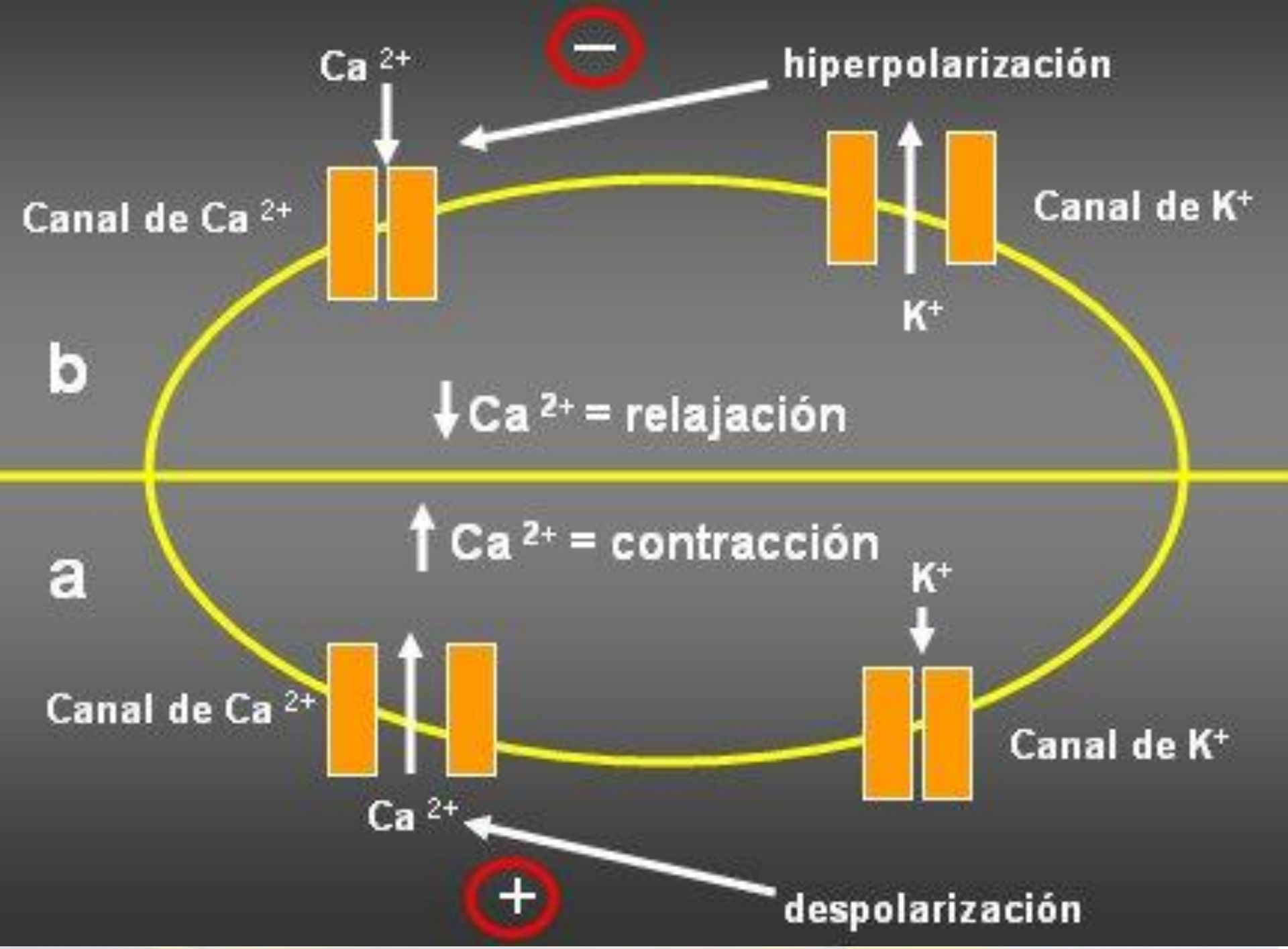
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



Images courtesy of RBPI
rafael.porcile@vanedu.edu

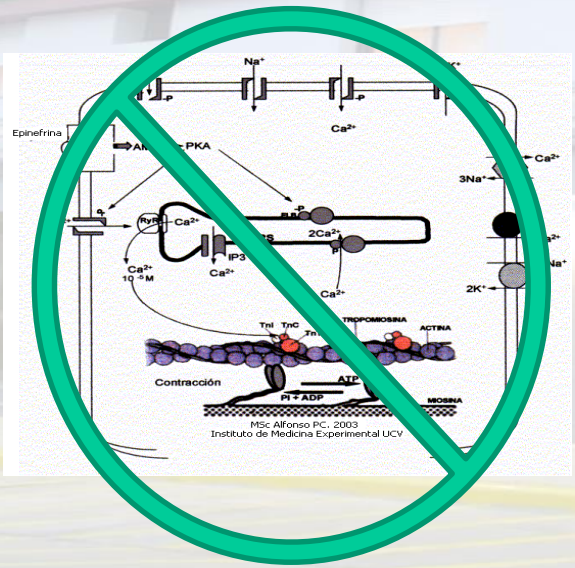


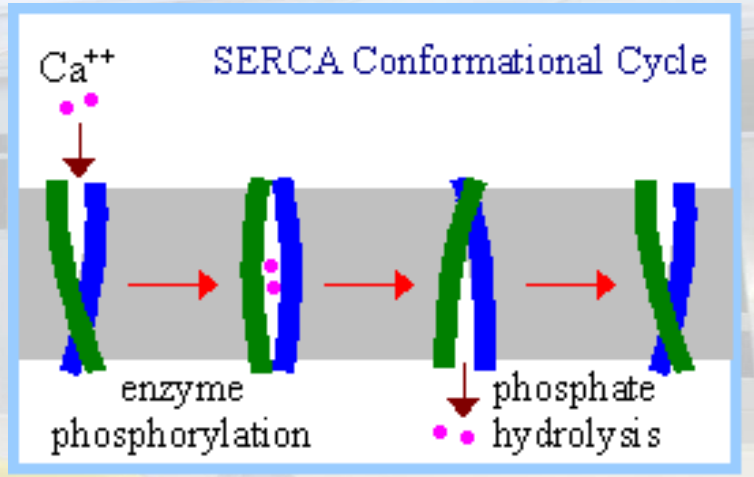
Images courtesy of ABPI


Ca 2+
hiperpolarización
Canal de Ca 2+
Canal de K+
K+
b
Ca 2+ = relajación
Ca 2+ = contracción
a
K+
Canal de Ca 2+
Canal de K+
Ca 2+
despolarización

Bloqueantes Calcicos reducen el Calcio citoplasmatico

- Reducción de su ingreso extra celular
- Aumento de su bombeo al circuito sarcoplasmico





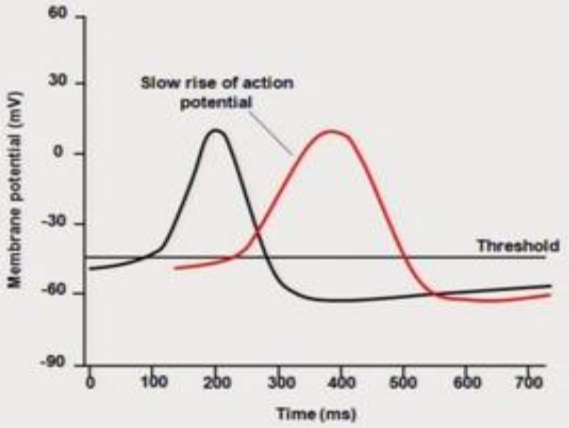
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿Como modifican el potencial de acción?

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Class IV Antiarrhythmics

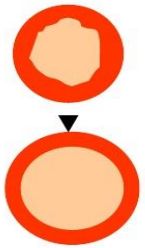
Ca^{2+} channel blockers



Bloqueadores de los canales de calcio

Acentuada reducción de la corriente de Calcio
En canales de calcio tipo L

Músculo liso



RELAJACION

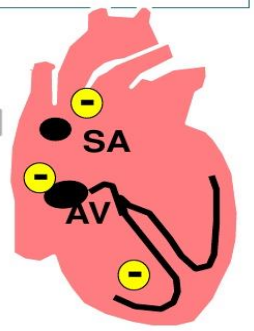
Nifedipino

Corazón

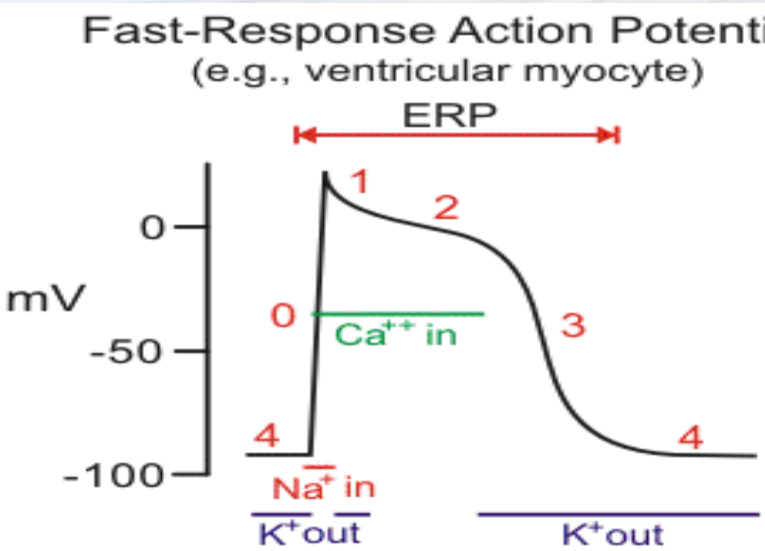
Contractibilidad

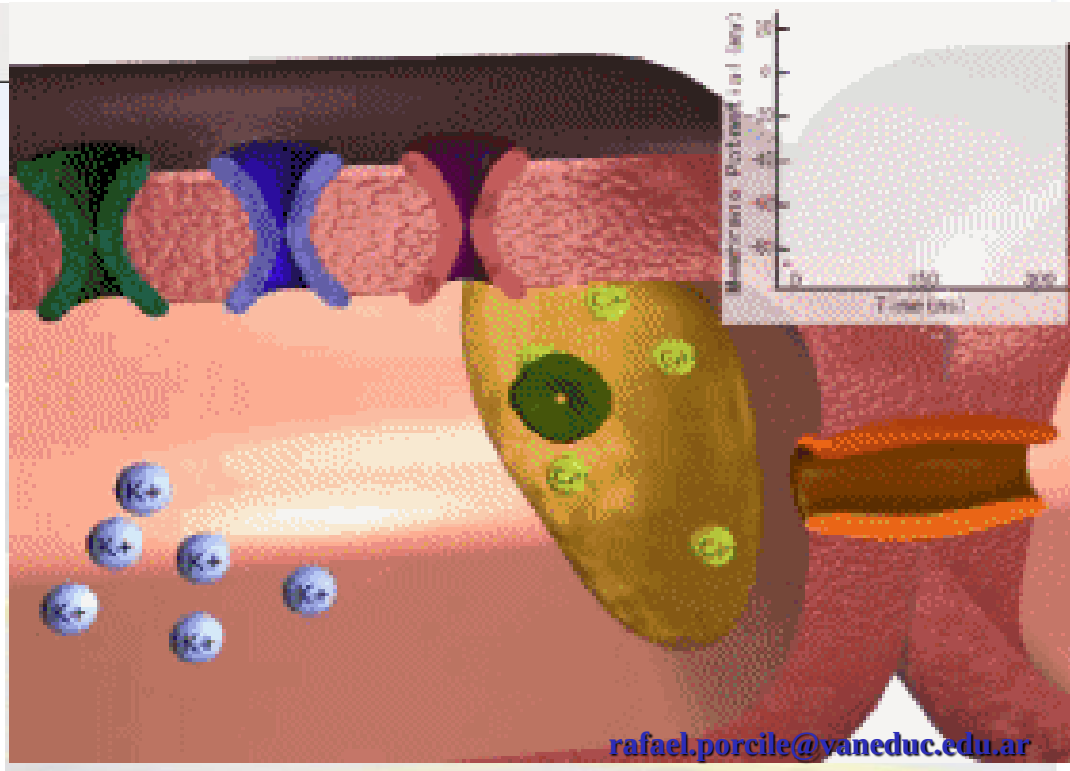
Frecuencia del NSA

Velocidad de Conducción del NAV



Verapamilo
Diltiacem





rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Tipos de calcio antagonistas

NO DIHIDROPIRIDINICOS

- Verapamilo (fenilalkilaminas)
- Diltiazem (benzotiacepinas)

DIHIDROPIRIDINICOS

- NIFEDIPINO
- AMLIDIPINO
- NIMIDIPINO
- NICARDIPINA
- FELODOPINA
- ISRADIPINA
- NITRANDIPINA

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

dihidropiridinicos

- Disminución eventos cardiovasculares, sin evidencia de sangrado, cáncer o enfermedad coronaria
- Disminución de eventos stroke en comparación a otros antihipertensivos
- No efecto sobre los lípidos
- No efecto sobre homeostasis glucosa
- Combinación con IECA: tiene buen perfil de seguridad
- No efecto sobre electrolitos

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

•Además de sus efectos antiarritmicos y antianginosos los bloqueadores de los canales del Ca++ producen Hipotensión arterial al dilatar las arteriolas (inhibe la entrada de Ca++ al músculo liso arterial)

•VERAPAMILO , DILTIACEM, NIFEDIPINO

•INDICACIONES : PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE ANGINA E HIPERTENSION

•CONTRAINDICACIONES : shock cardiogénico

•Nifedipino : contraindicado en estenosis aórtica

•Verapamilo y diltiacem : insuficiencia cardíaca , uso de b-bloqueantes

•EFECTOS ADVERSOS :

•Verapamilo, diltiacem : hipotensión , bradicardia , ICC, estreñimiento

•Nifedipino : hipotensión , taquicardia, edema periférico , rubefacción , mareo

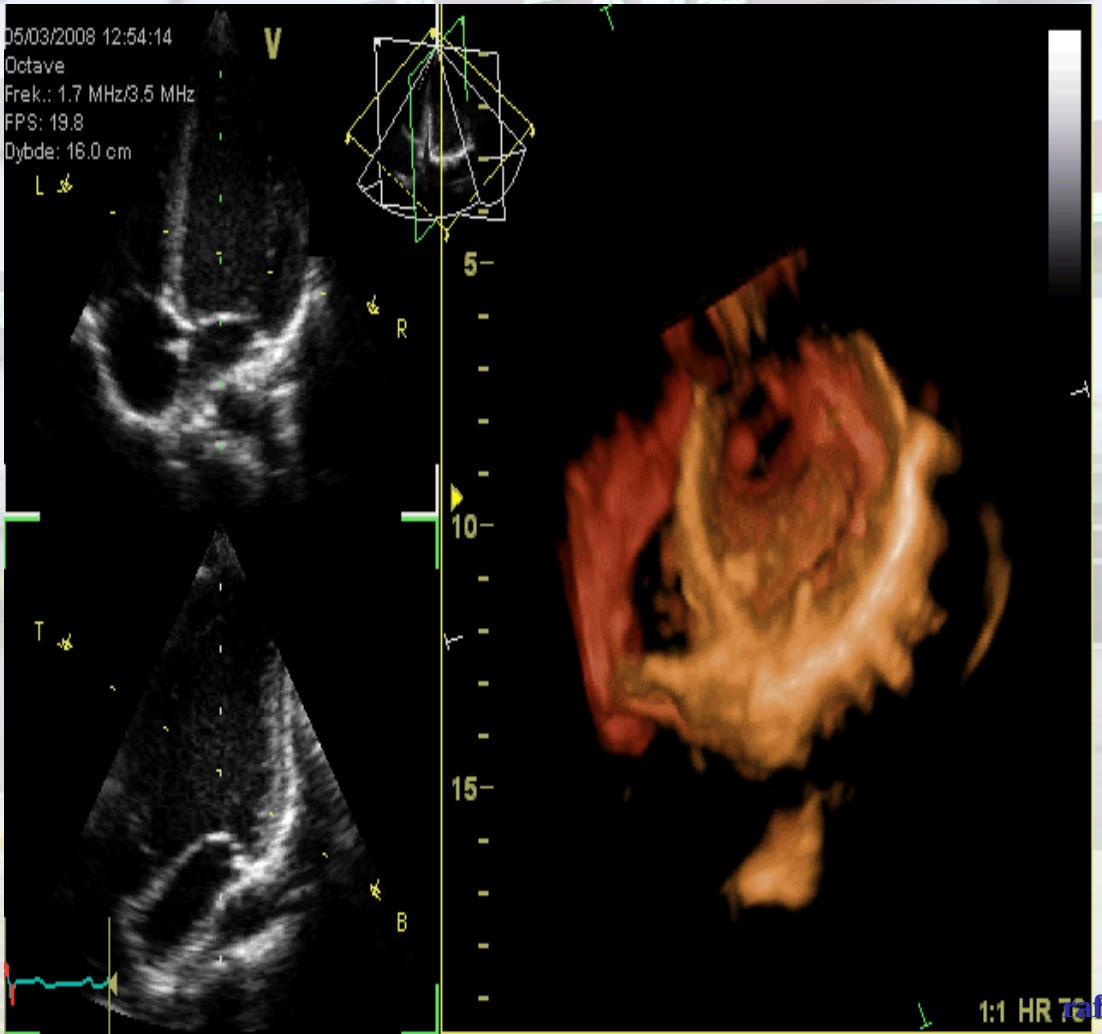
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

VERAPAMILO

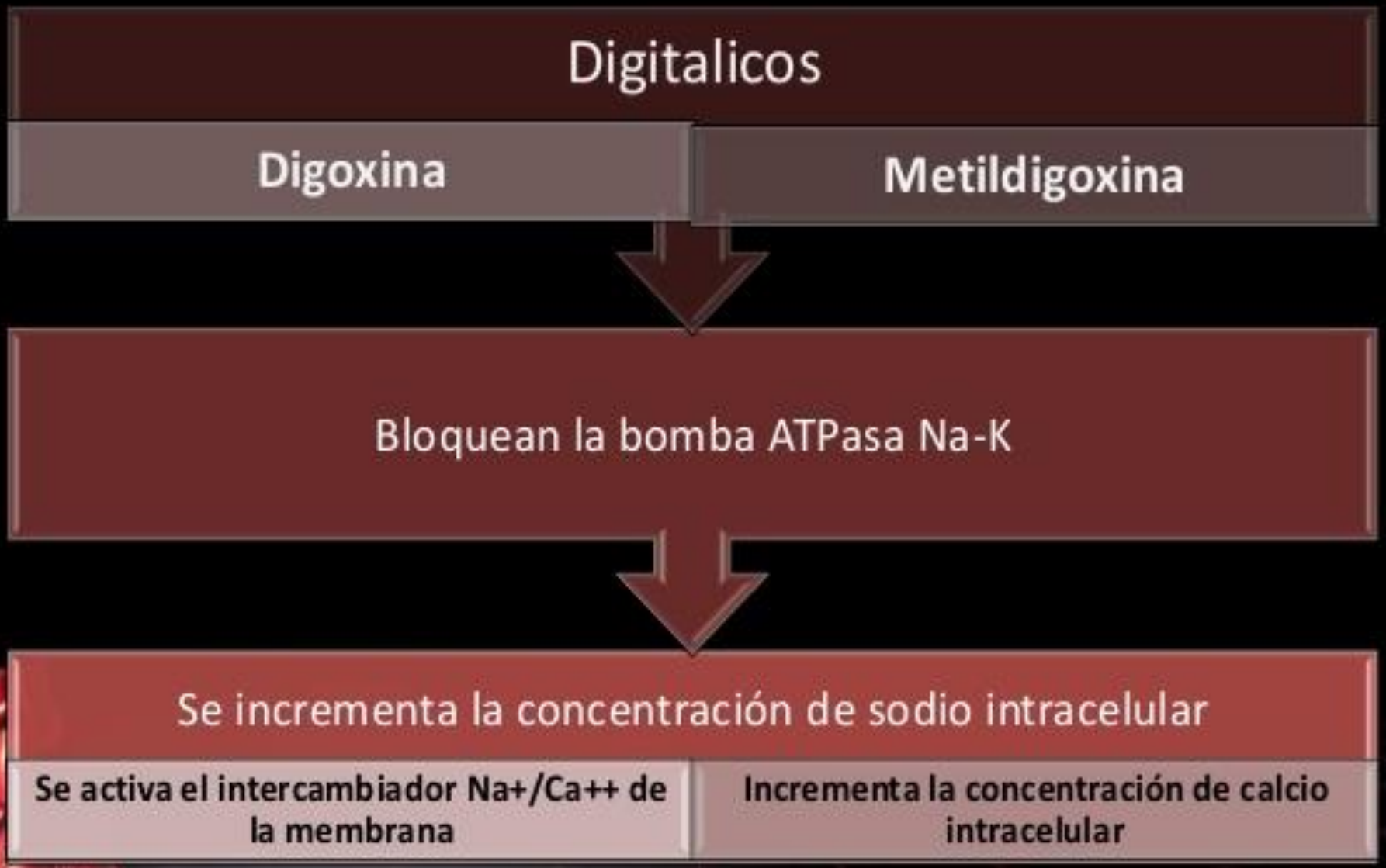
- Calcio antagonista; indicado para el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares, que incluyen:
  - taquicardias paroxísticas supraventriculares, incluyendo las asociadas con las vías accesorias (WPW).
  - Control temporal de la frecuencia ventricular rápida en fibrilación auricular o aleteo

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DIGOXINA

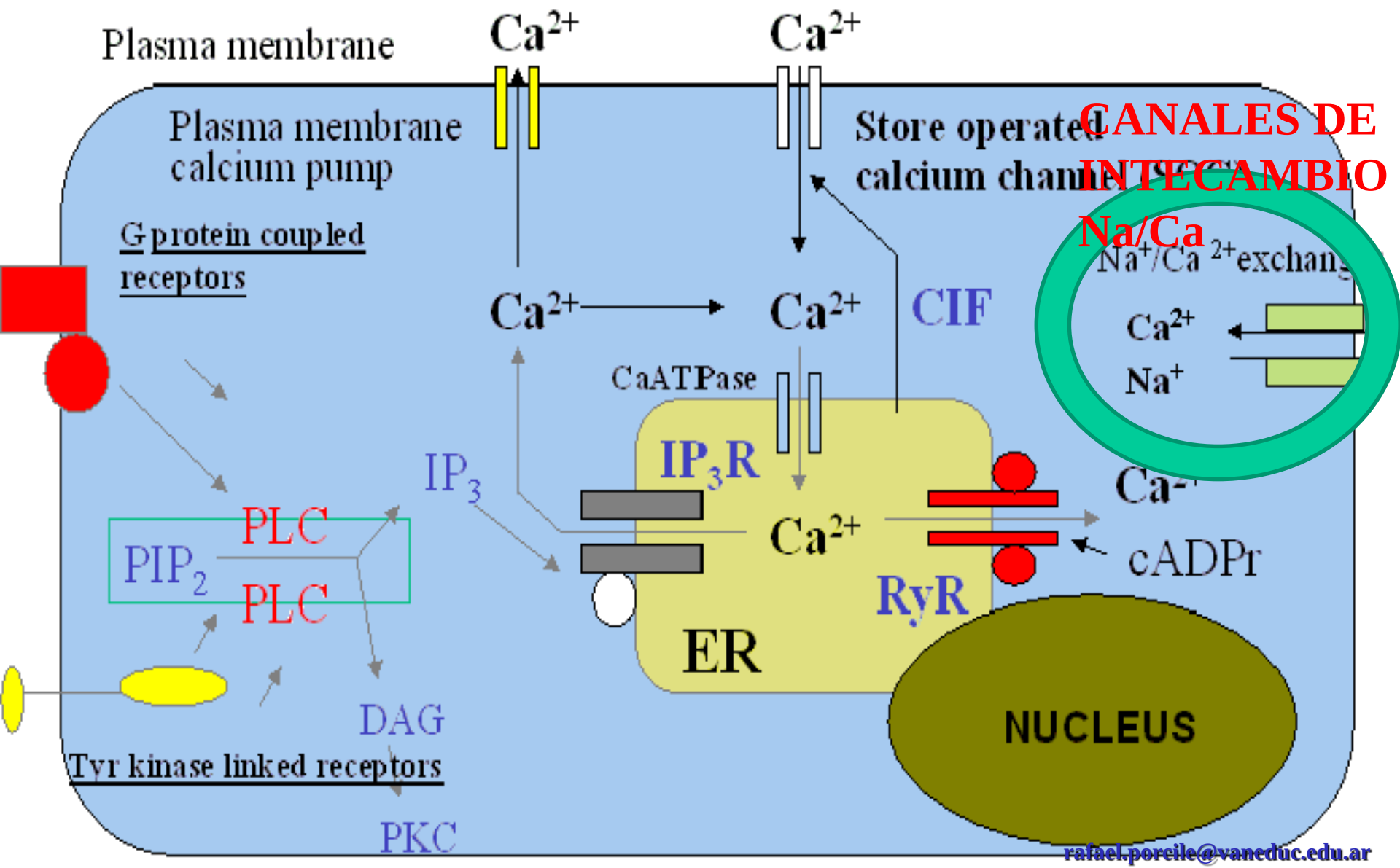


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



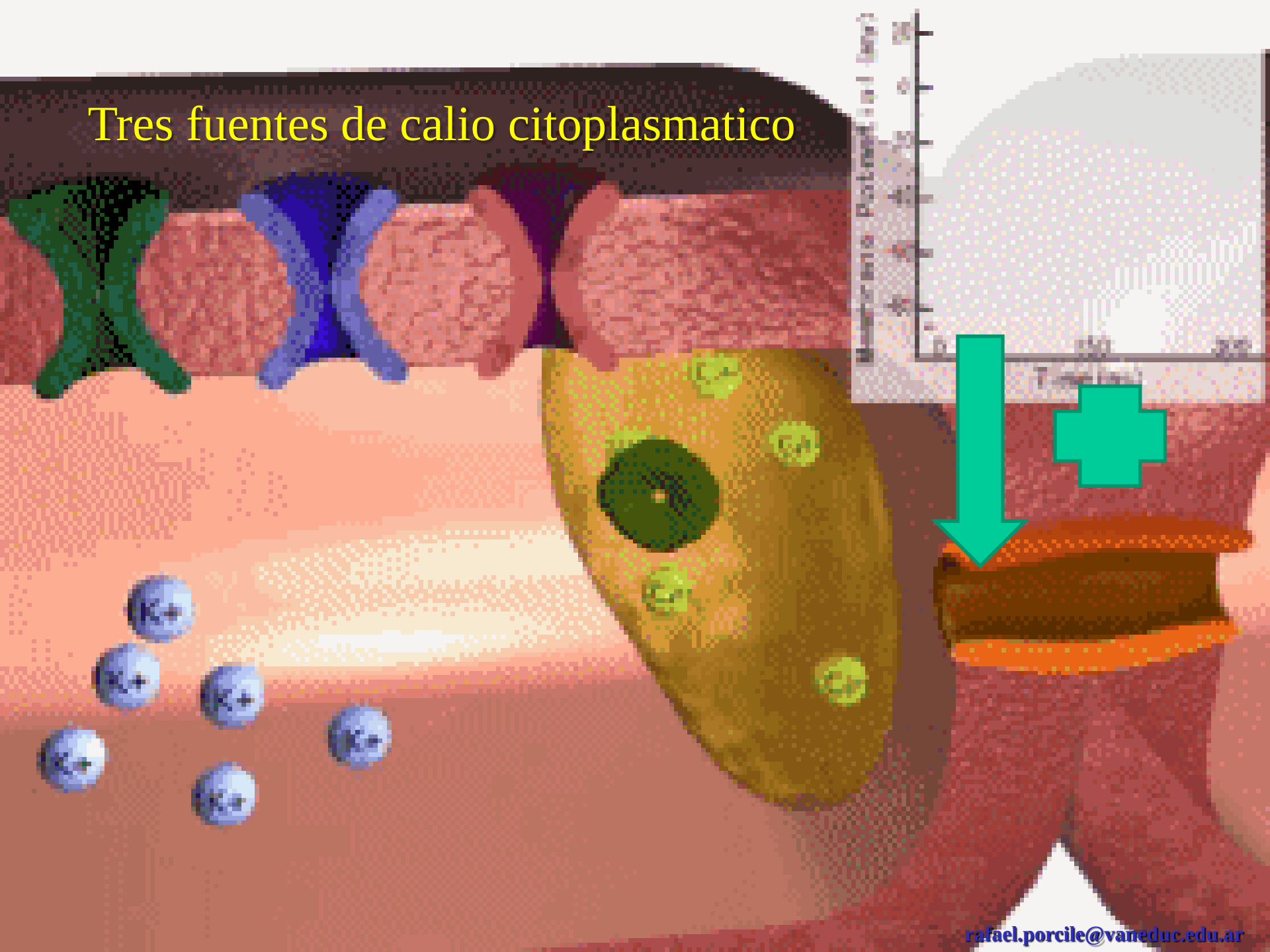
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Calcium homeostasis

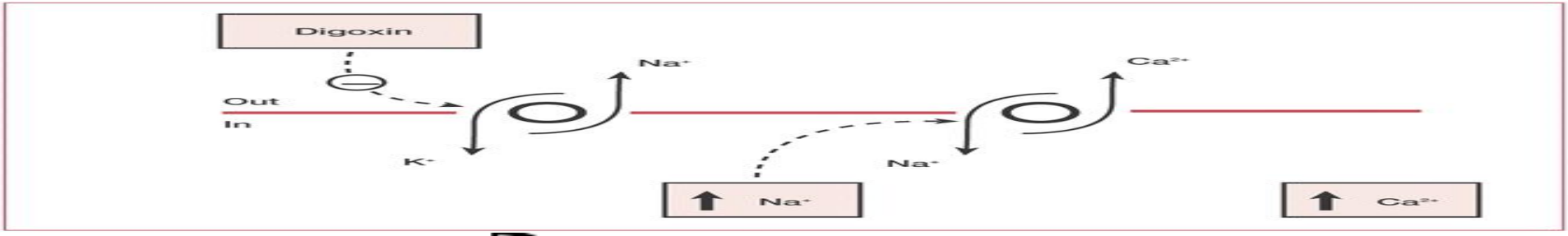


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

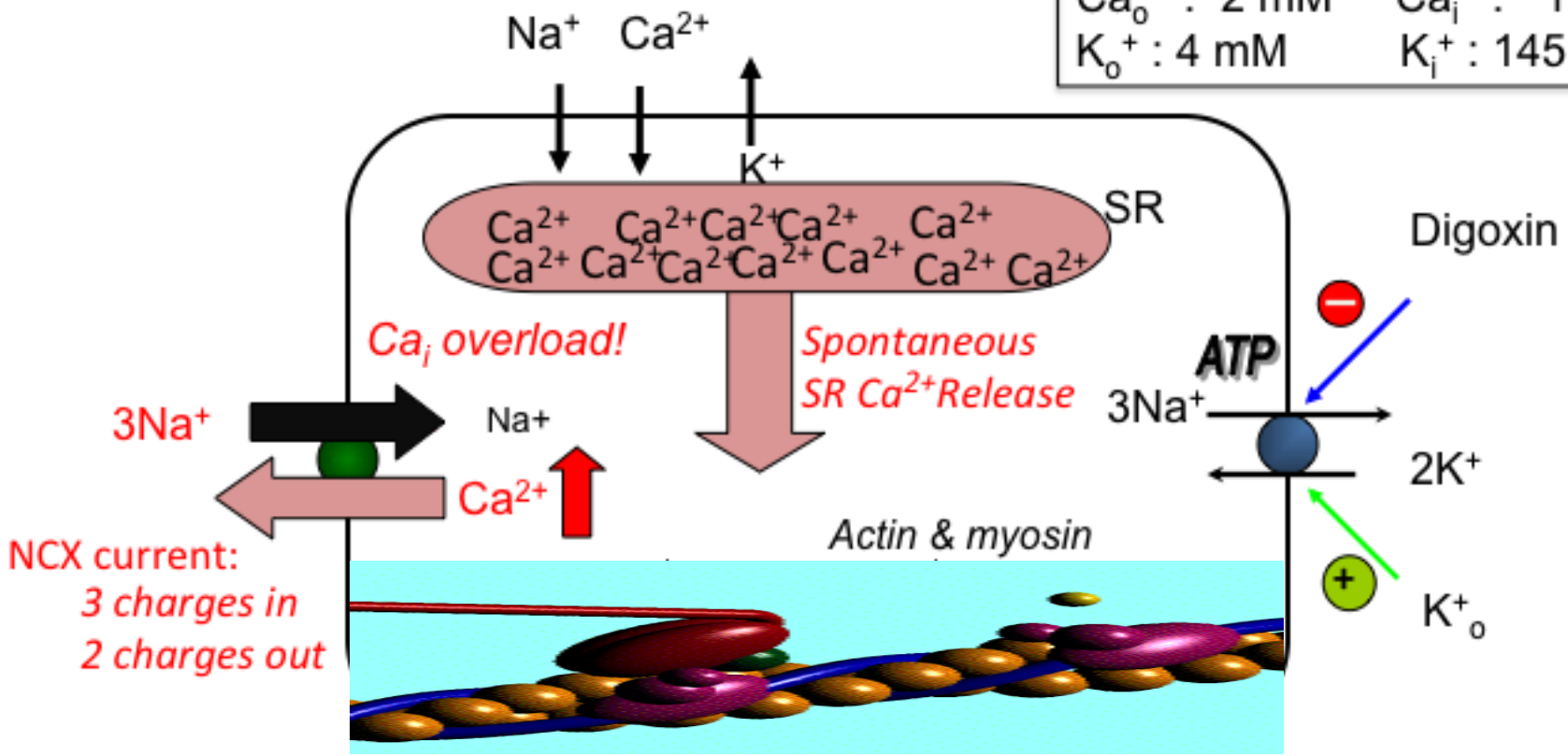
Tres fuentes de calio citoplasmatico



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



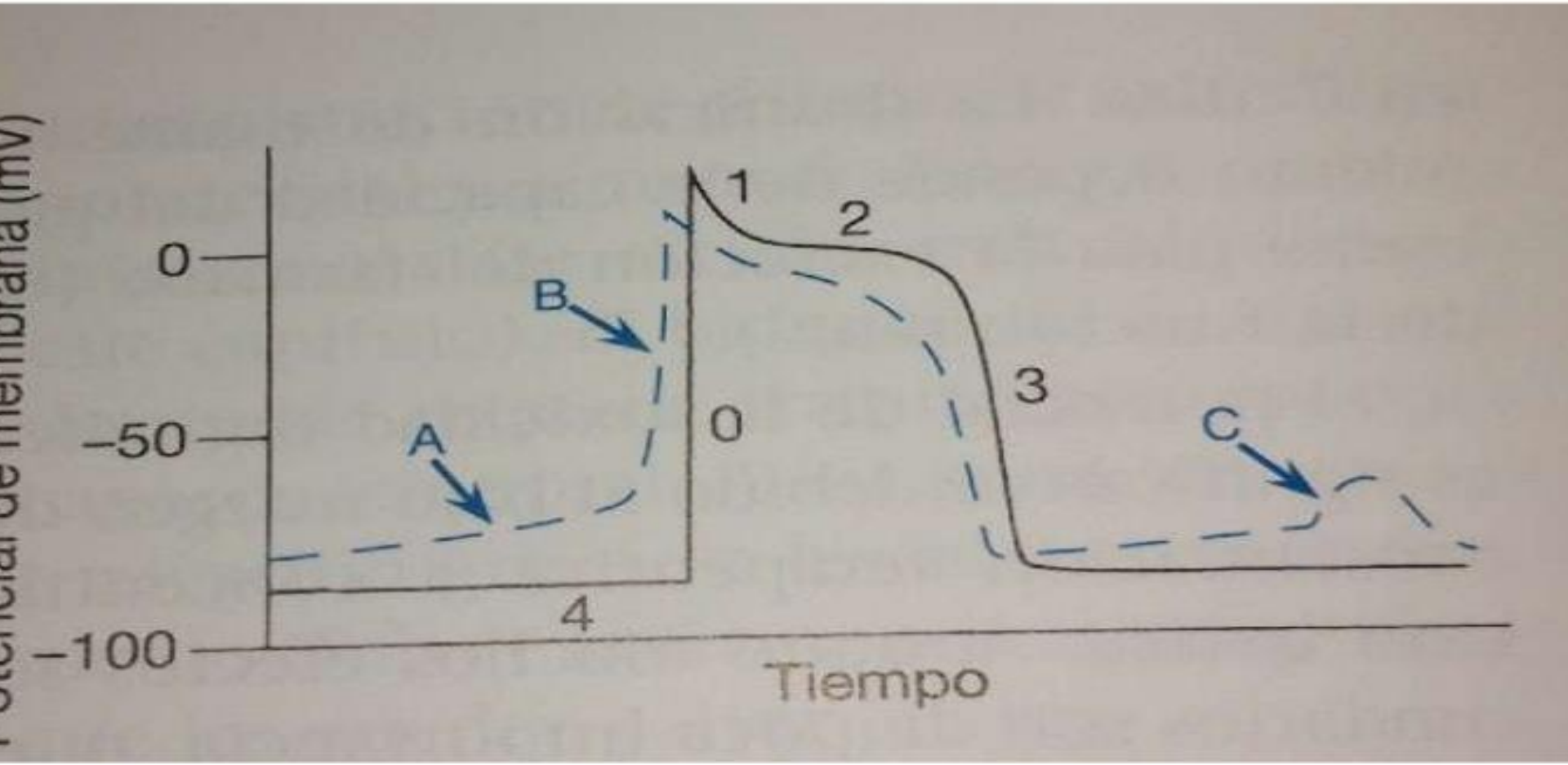
Na_o^+ : 140 mM Na_i^+ : 7 mM
Ca_o^{2+}: 2 mM Ca_i^{2+}: ~100 nM
K_o^+ : 4 mM K_i^+ : 145 mM



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Digoxina



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

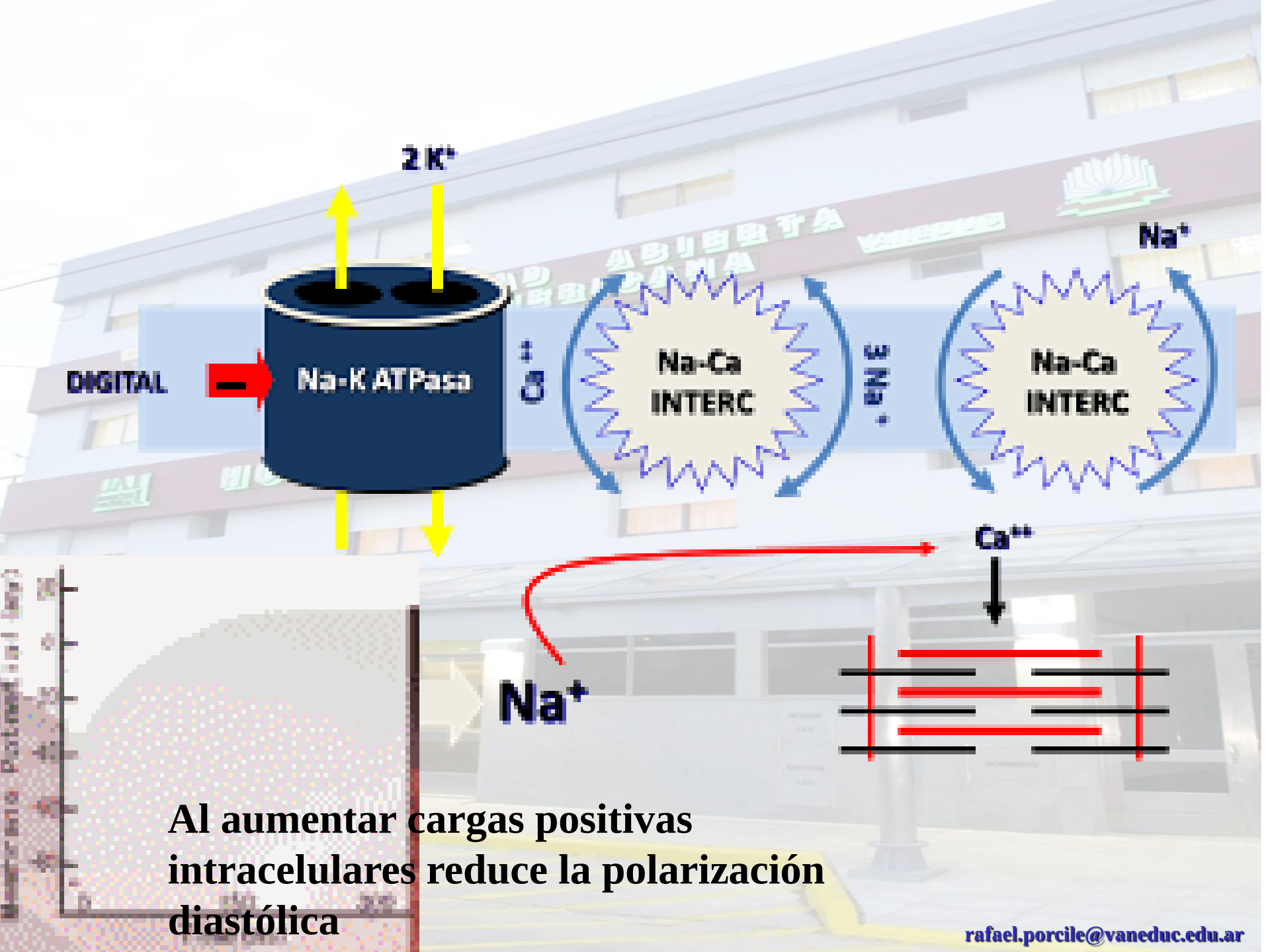
Digoxina

Fármaco	Biodisponibilidad	Metabolimso del primer paso	Vida media	Unión a proteinas	Volumen de distribución	pKa	Comienzo de acción (IV)	eliminación
Digoxina	75%	Si	36hrs	20 - 30%	6 - 7L/kg	7,15	5 – 30 min	Renal 80%

0,5 – 2 ng/ml

Indicaciones:

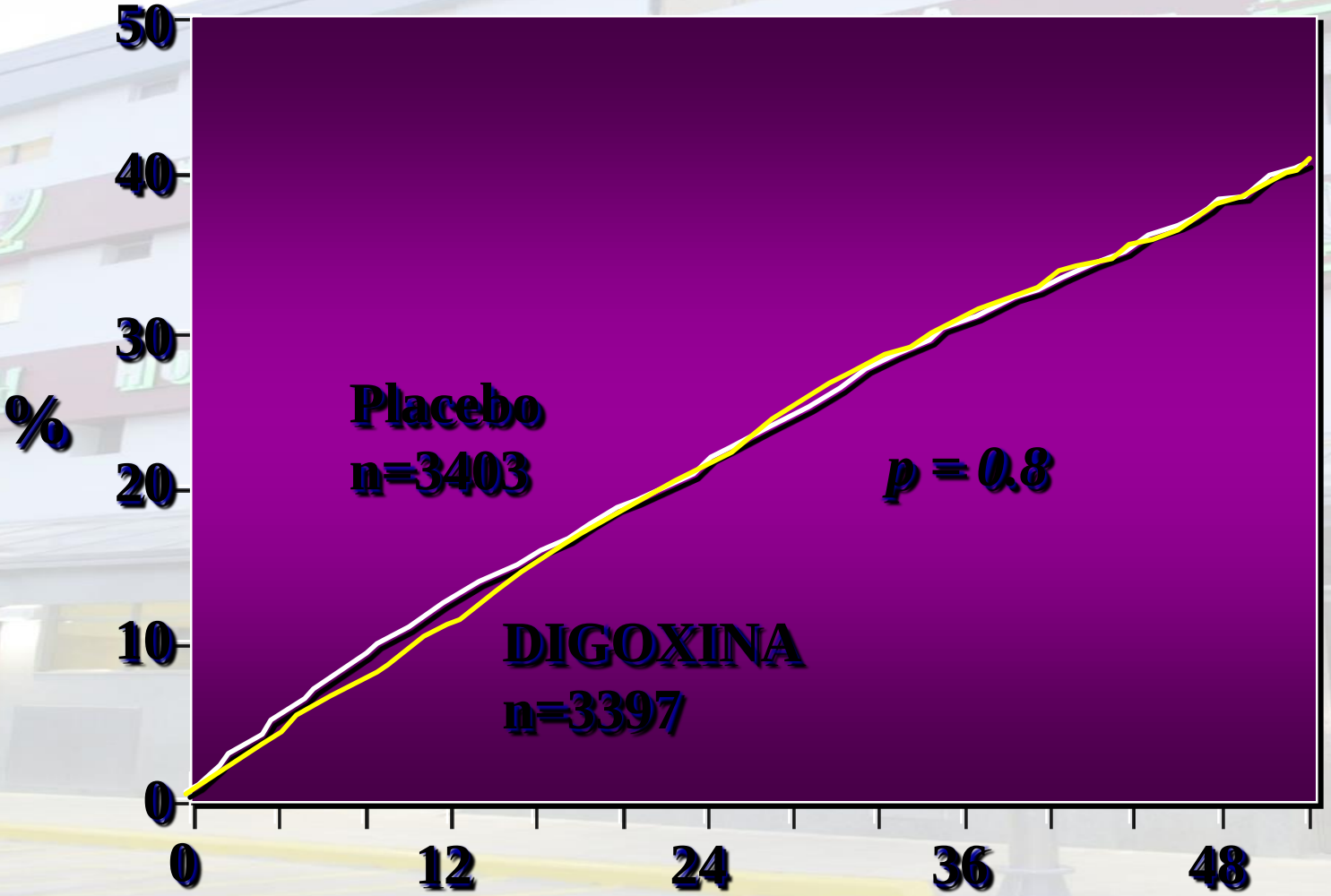
- ✓ ICC complicada pot fibrilación auricular
- ✓ ICC tto arritmias supraventriculares
- ✓ ICC sintomatica que no responde a IECA,ARAII, diureticos, β bloqueantes
- ✓ Taquicardias supraventriculares de reentrada



Al aumentar cargas positivas intracelulares reduce la polarización diastólica

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DIGOXINA Y MORTALIDAD EN ICC



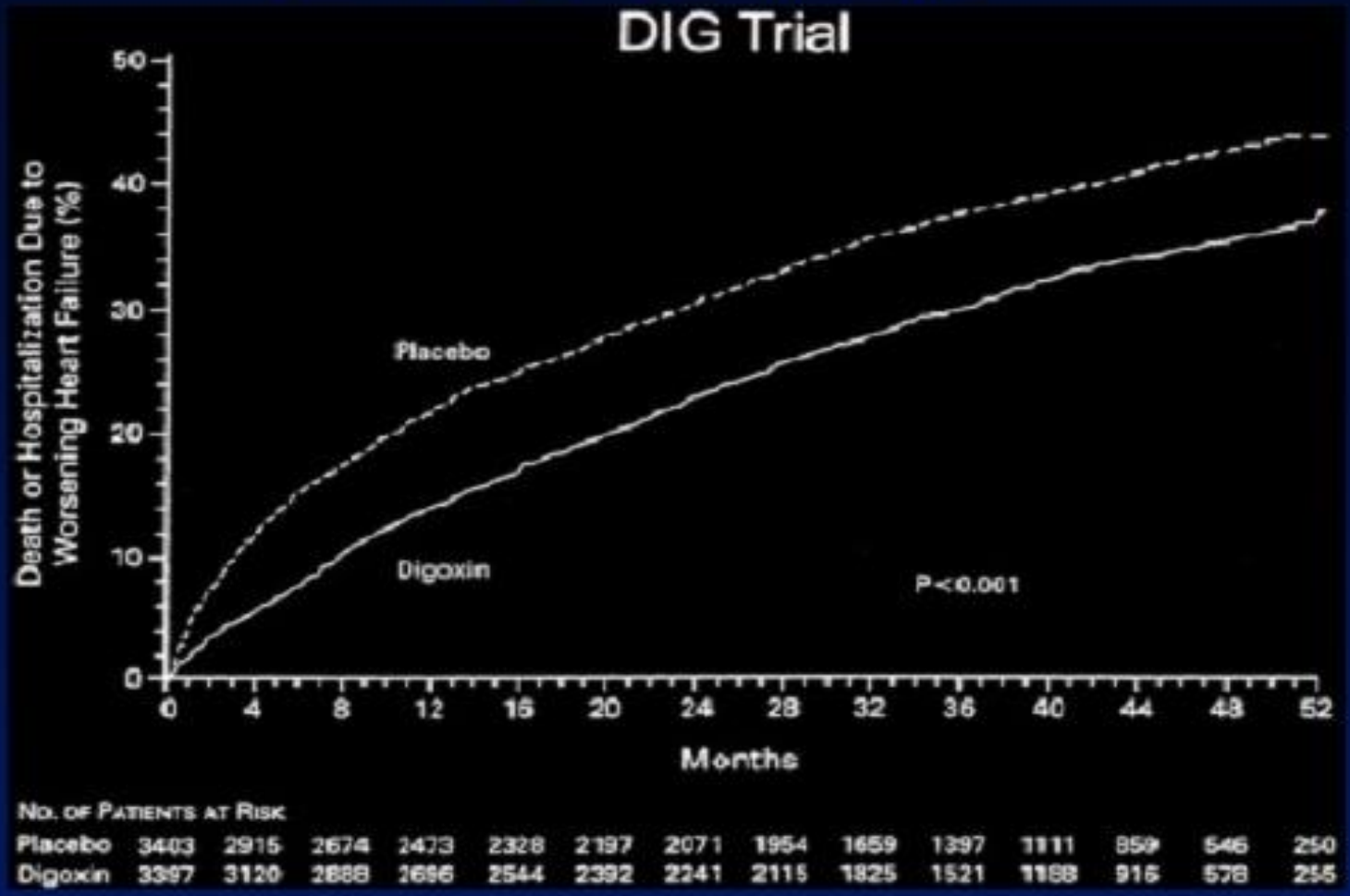
DIG

N Engl J Med 1997;336:525

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

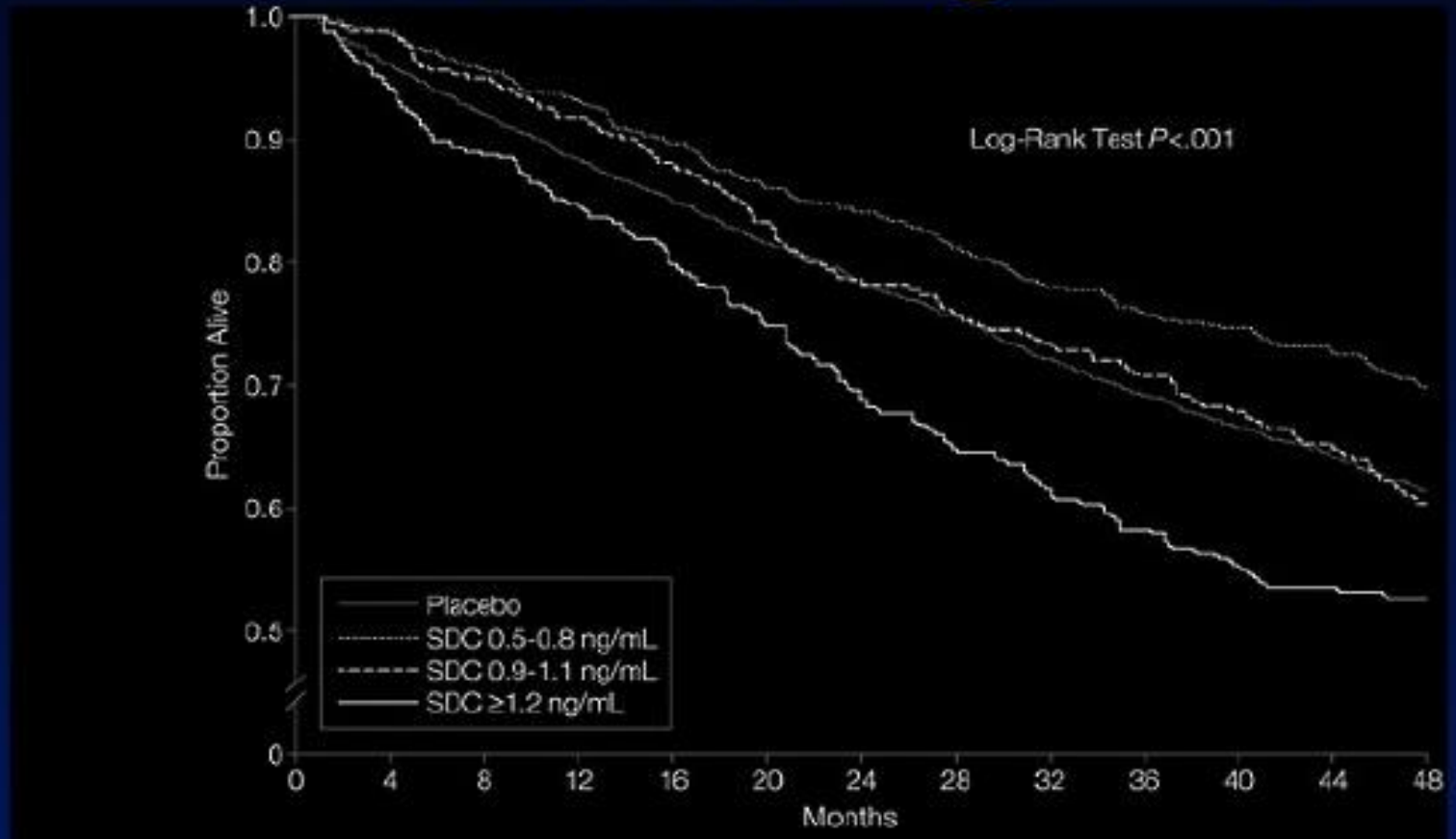
Pero Disminuye los Internamientos y Síntomas

Mortalidad y hospitalizaciones



DIG investigator group. *NEJM*. 1997; 336:525-533

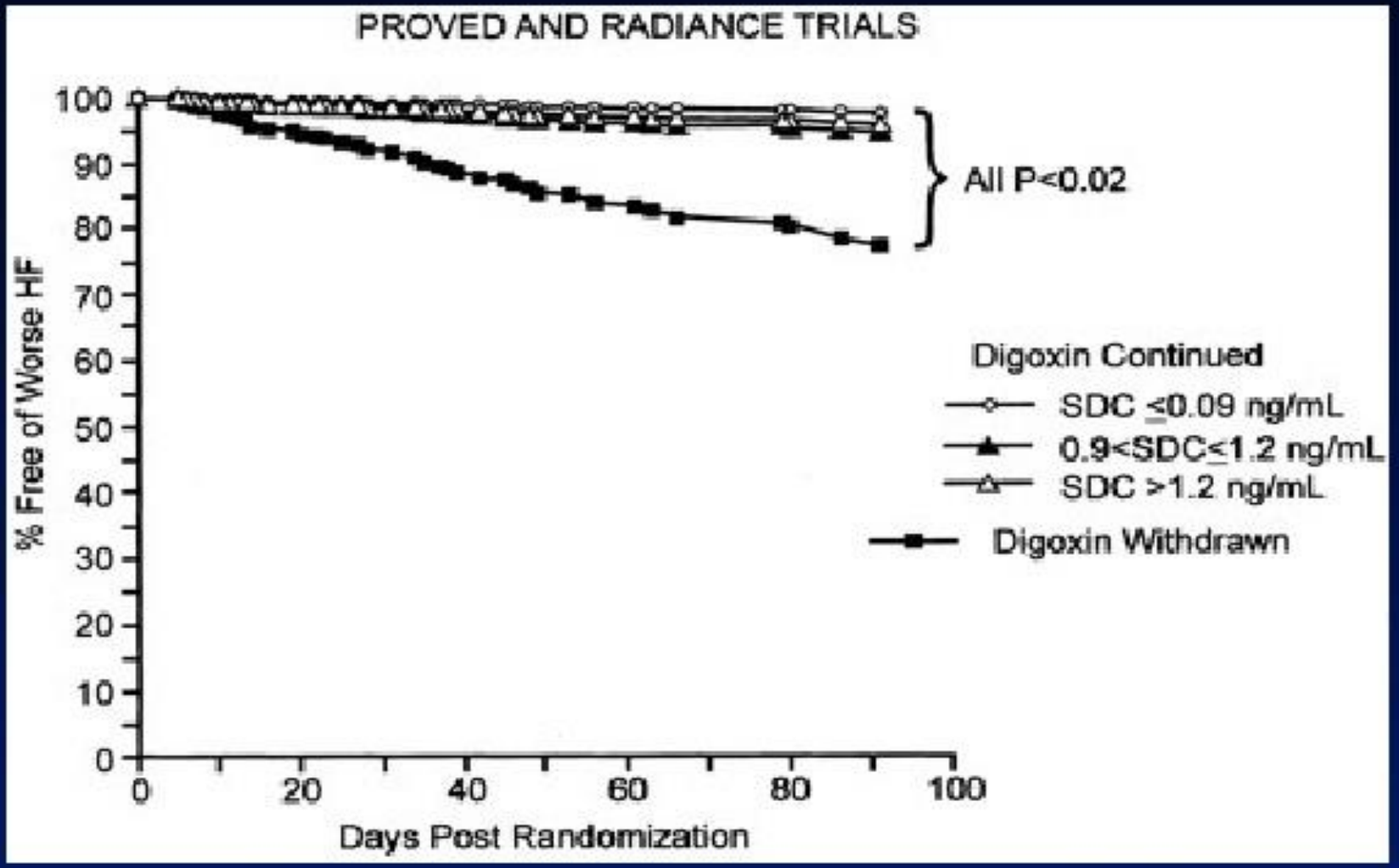
Mortalidad Depende de los Niveles de Digoxina



No. at Risk													
Placebo	2611	2514	2405	2302	2213	2117	2024	1948	1858	1625	1385	1111	852
SDC 0.5-0.8 ng/mL	572	566	549	533	512	490	477	459	441	427	419	361	290
SDC 0.9-1.1 ng/mL	322	319	306	295	282	267	250	240	232	225	211	180	138
SDC ≥1.2 ng/mL	277	262	246	234	221	206	187	177	166	159	150	133	116

S S Rathore. *JAMA*. 2003;289:871-878

Digoxin Withdrawal Worsens HF, Independent of Dig Level



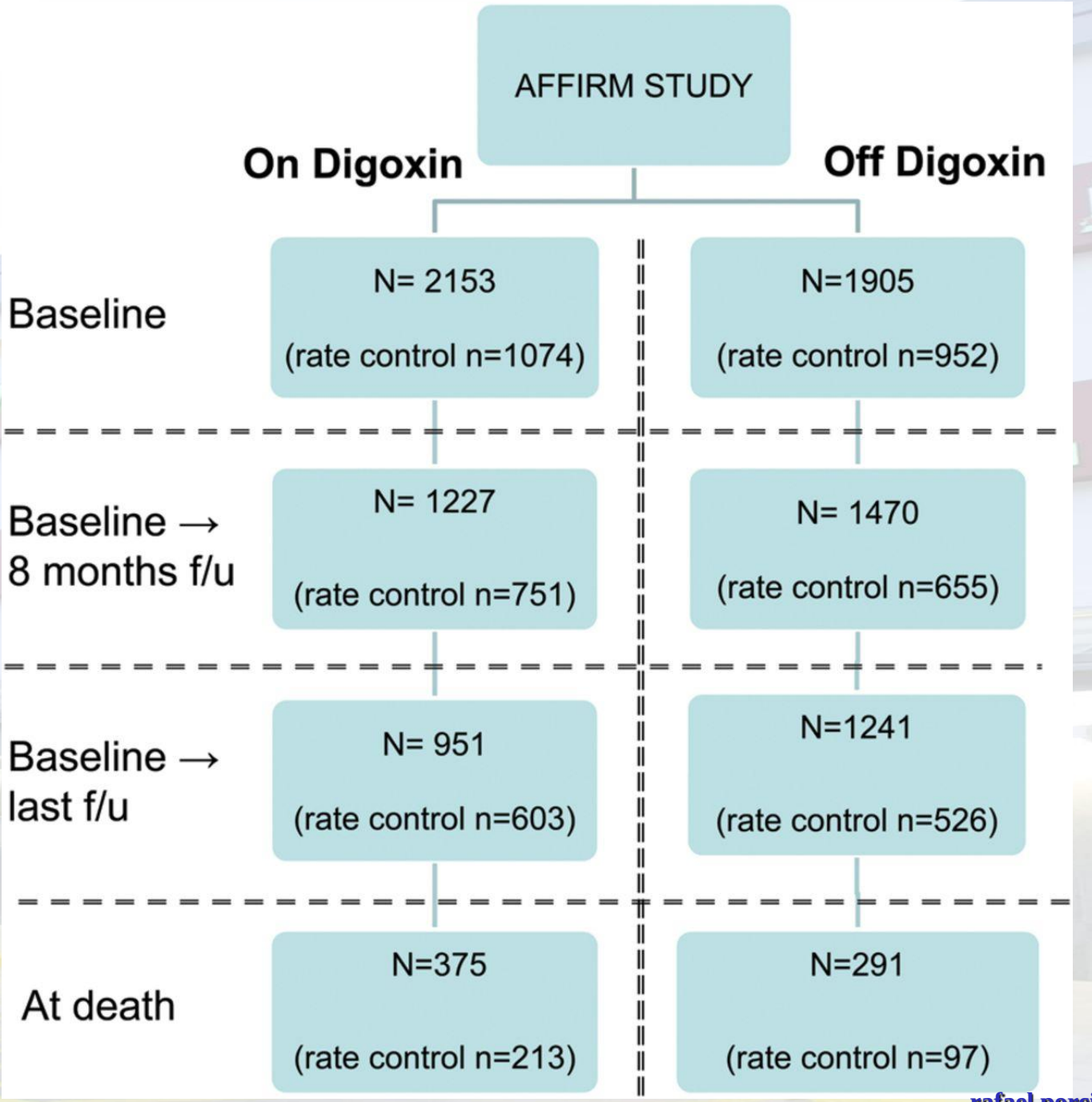
Adams K et al. *JACC*. 2002;39:946 –53

Metanalysis using RADIANCE and PROVED

Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study

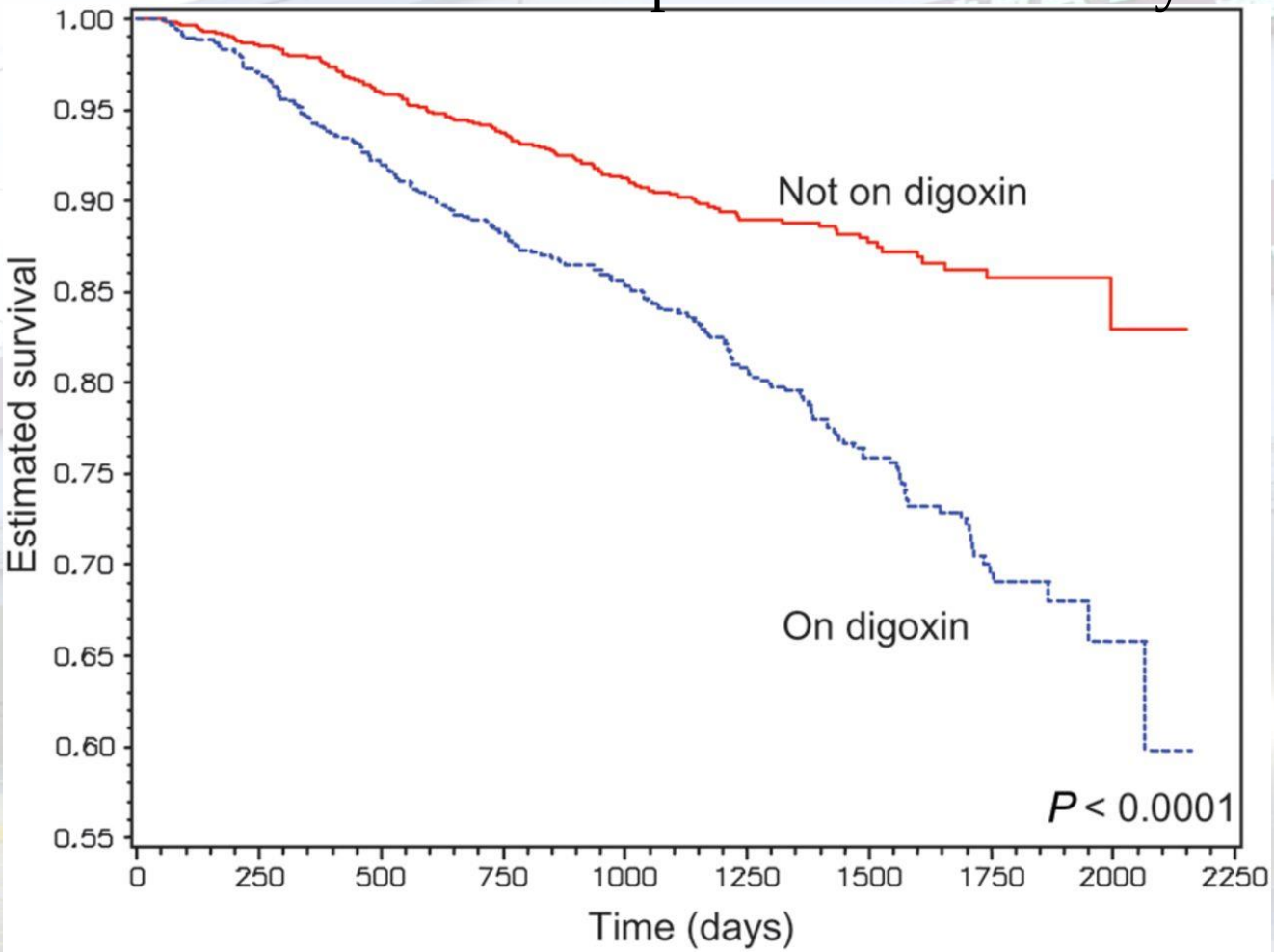
European Heart Journal (2013) 34, 1481–1488
doi:10.1093/eurheartj/ehs348

The AFFIRM trial randomized 4060 patients to rhythm control (2033 patients) vs. rate control (2027 patients).
The study included 1594 females representing 39.3% of the study cohort. Overall, 2816 patients (69.4%) received digoxin within 6 months of randomization and/or during the study.



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Kaplan–Meier curves for all-cause mortality based on digoxin use during the study. Shown are Kaplan–Meier curves for all-cause mortality in patients always or never on digoxin during the study. *P*-value for this comparison is <0.0001 by the likelihood ratio test.



European Heart Journal (2013) 34, 1481–1488
doi:10.1093/eurheartj/ehs348

Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study

European Heart Journal (2013) 34, 1481–1488
doi:10.1093/eurheartj/ehs348

Digoxin was associated with a significant increase in all-cause mortality in patients with AF after correcting for clinical characteristics and comorbidities, regardless of gender or of the presence or absence of HF. These findings call into question the widespread use of digoxin in patients with AF

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿Cuales pacientes son los que tienen mas probabilidad de morir bajo digoxina?

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Patients with no congestive heart failure and ejection fraction ≥40%

In patients with AF and no HF, digoxin was associated with a 37% increase in mortality.

This group represented more than half of all patients enrolled in AFFIRM.

These findings are consistent with previously published results from the **Registry of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions (RIKS-HIA) study.**[1][2]

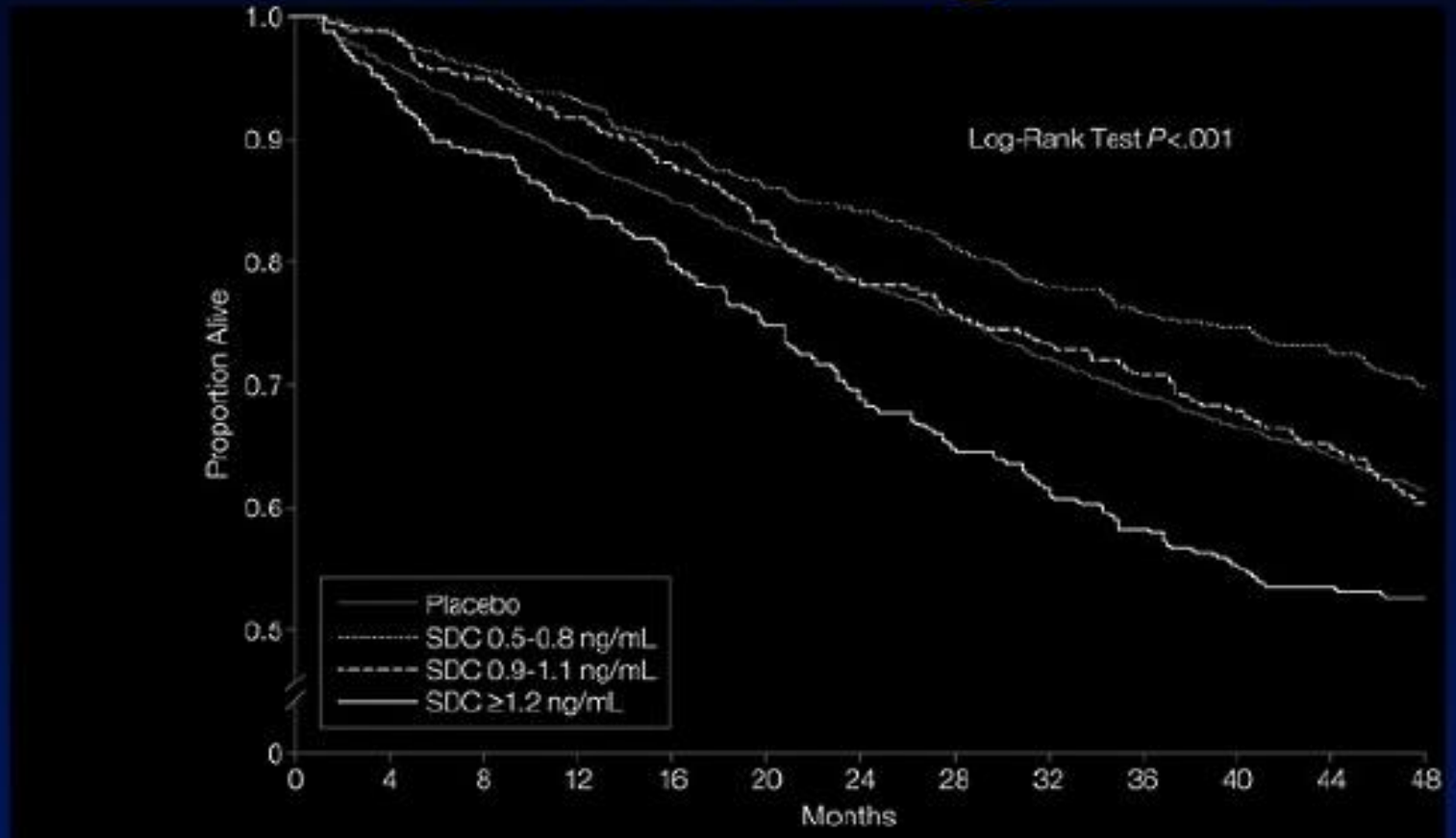
The RIKS-HIA study examined 1-year outcomes of patients with AF, CHF, or both on digoxin by comparing them to a matched group of patients not receiving digoxin.

The 4426 patients with AF and no history of CHF taking digoxin had a significant increase in overall mortality (estimated relative risk 1.42, 95% CI 1.29–1.56) compared with 16 587 controls at discharge.

Among the 666 patients who died during the study, 375 (56.3%) received digoxin and 291 (43.7%) had no digoxin at the last follow-up visit before death. When comparing those two groups, **cardiac death with no evidence of ischaemia was a significantly more frequent cause of death among patients on digoxin** at the last follow-up visit (*n* = 139, 37.1% vs. *n* = 79, 27.1%, *P* = 0.007). There were no statistical differences for the following causes of death: cancer; pulmonary; and non-cardiovascular

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Mortalidad Depende de los Niveles de Digoxina



No. at Risk													
Placebo	2611	2514	2405	2302	2213	2117	2024	1948	1858	1625	1385	1111	852
SDC 0.5-0.8 ng/mL	572	566	549	533	512	490	477	459	441	427	419	361	290
SDC 0.9-1.1 ng/mL	322	319	306	295	282	267	250	240	232	225	211	180	138
SDC ≥1.2 ng/mL	277	262	246	234	221	206	187	177	166	159	150	133	116

S S Rathore. *JAMA*. 2003;289:871-878

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

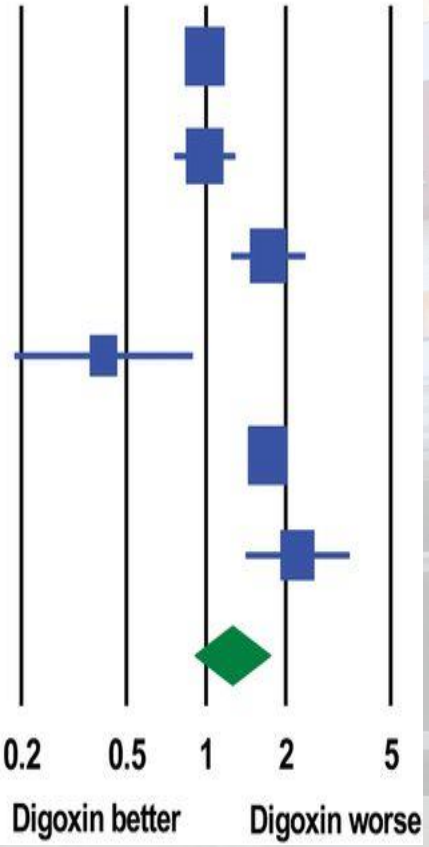
Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehv143
2015

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Sensitivity analysis of six studies which provided data on digoxin dosing.

Study	Patients	Digoxin dose (mg)	Statistics			
			Hazard ratio	95%	CI	p-Value
Garg (DIG), 1997	6800	0,244	0,99	0,91	1,07	0,81
Ahmed (DIG Ancillary), 2006	988	0,235	0,99	0,76	1,28	0,94
Freeman, 2013	2891	0,150	1,72	1,25	2,36	0,00
Mulder (RACE II), 2014	608	0,250	0,41	0,19	0,89	0,02
Freeman (ATRIA-CVRN), 2014	14787	0,164	1,71	1,52	1,93	0,00
Pastori, 2015	815	0,126	2,22	1,42	3,48	0,00
Total			**1,26**	**0,91**	**1,74**	**0,16**



Mate Vamos et al. Eur Heart J 2015;eurheartj.ehv143

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2015. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

European Heart Journal

This meta-analysis of the contemporary literature indicates that **digoxin therapy particularly without proper serum level control is associated with an increased mortality risk in patients with AF and with CHF.** Our sensitivity analysis, however, suggests negative effects of digoxin particularly in the AF population but somewhat less unfavourable effects in the CHF population. Coupled with the notion emphasized by Rathore *et al*.,[33] **this calls for randomized trials of dose-adjusted digoxin therapy at least in CHF patients**. Until such proper randomized controlled trials are being completed, digoxin should be used with great caution (including monitoring plasma levels), particularly when administered for rate control in AF.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar