



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Comparación de la eficacia y seguridad de flecainida y dronedarona como terapias antiarrítmicas para mantenimiento de ritmo sinusal en fibrilación auricular



Ruth María Sánchez Soriano^{a,*}, Carlos Israel Chamorro Fernández^a,
Juan Miguel Ruiz Nodar^b, Antonio Javier Chamorro Fernández^c, Guillermo Grau Jornet^a
y Julio Nuñez Villota^d

^a Unidad de Cardiología, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital General de Alicante, Alicante, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

Recibido el 20 de octubre de 2016; aceptado el 31 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Fármacos;
Flecainida;
Dronedarona;
Antiarrítmicos;
Fibrilación auricular;
España

Resumen

Introducción y objetivos: Dronedarona y flecainida son antiarrítmicos de primera elección para reducir recurrencias de fibrilación auricular (FA), sin existir estudios que los comparen entre sí. Nuestro objetivo es comparar la eficacia en cuanto a prevención de recurrencias y seguridad de ambos fármacos.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 123 pacientes de forma consecutiva en tratamiento con flecainida o dronedarona desde octubre de 2010 hasta febrero de 2013 por FA paroxística (76.4%) y FA persistente (23.6%). Se realizó cardioversión eléctrica en un 7.3% de los pacientes y farmacológica en un 16.3%. La mediana (rango intercuartílico) de seguimiento fue de 301 días (92-474), con una media de 2.8 revisiones por paciente. Se realizó análisis de tiempo hasta el primer evento mediante Kaplan-Meier y regresión de Cox ajustada por un índice de propensión.

Resultados: De entre los 123 sujetos incluidos con FA, 71 fueron tratados con flecainida y 52 con dronedarona. Durante el seguimiento se registraron 36 recurrencias y 20 efectos adversos. Se documentaron un 36.6% de recurrencias en los pacientes tratados con flecainida en comparación con un 21% en los tratados con dronedarona ($p=0.073$). En el análisis multivariante, dronedarona se mostró al menos tan eficaz como flecainida para prevenir recurrencias de FA (HR: 0.53, IC 95%: 0.20-1.44, $p=0.221$) y demostró un perfil de seguridad comparable al de flecainida (HR: 0.68, IC 95%: 0.18-2.53, $p=0.566$).

* Autor para correspondencia. Calle Joan Baptista Basset i Ramos, n 5, 5 B. Escalera 1. El Campello (Alicante). CP 03560. Teléfono: 609 528851.

Correo electrónico: rusansor@yahoo.es (R.M. Sánchez Soriano).

<https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.009>

1405-9940/© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: Según nuestra experiencia, dronedarona resulta al menos tan eficaz como flecainida para el mantenimiento de ritmo sinusal, con un buen perfil de tolerabilidad, a pesar de pautarse en pacientes con un perfil clínico más desfavorable.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Drugs;
Flecainide;
Dronedaron;e;
Antiarrhythmics;
Atrial fibrillation;
Spain

Comparison of the efficacy and safety of dronedarone and flecainide as maintenance antiarrhythmic therapy for sinus rhythm in atrial fibrillation

Abstract

Introduction and objectives: Dronedaron and flecainide are the first pharmacological choice to reduce recurrence of atrial fibrillation (AF); however, there are no studies comparing them. A study was performed to compare the efficacy in terms of recurrence of AF and safety of both drugs.

Methods: A retrospective cohort study was conducted that included 123 consecutive patients treated with flecainide or dronedarone due to paroxysmal AF (76.4%) or persistent AF (23.6%), from October 2010 to February 2013. Electrical cardioversion was performed in 7.3% of patients and pharmacological cardioversion in 16.3%. The median (interquartile range) follow-up was 301 days (92-474) with a mean of 2.8 reviews per patient. Time to first event analysis was performed using Kaplan-Meier and Cox regression, adjusted for propensity score.

Results: Of the 123 consecutive patients with AF included, 71 were on dronedarone and 52 on flecainide. During the follow-up, there were 36 AF recurrences and 20 safety events. There were recurrences in 36.6% of patients treated with flecainide, compared with 21% of those receiving dronedarone ($P = .073$). Dronedaron showed to be at least as effective as flecainide in preventing recurrence of atrial fibrillation (HR: 0.53, 95% CI: 0.20-1.44, $P = .221$), and demonstrated an acceptable safety profile when compared with flecainide (HR: 0.68, 95% CI: 0.18-2.53, $P = .566$).

Conclusions: In our experience, dronedaron has been at least as effective and safe as flecainide, despite it was most frequently prescribed in patients with worse baseline risk profile.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La fibrilación auricular (FA)¹⁻³ representa un importante problema de salud pública; se asocia a mayor mortalidad³⁻⁸, tromboembolismo, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones⁹⁻¹².

Para su manejo debemos definir una estrategia de control de ritmo o de control de frecuencia¹³⁻¹⁹. El control de ritmo tiene como objetivo principal la mejoría sintomática del paciente, disminuyendo la frecuencia y duración de los episodios de FA²⁰.

En ausencia de cardiopatía estructural, flecainida y dronedaron presentan el mismo grado de recomendación como fármacos antiarrítmicos (FAA) de elección para preservar el ritmo sinusal. Dronedaron también es de primera línea en enfermedad coronaria y en cardiopatía hipertensiva con hipertrofia ventricular izquierda significativa¹², escenarios en los que flecainida está contraindicada²¹.

En la actualidad no existen estudios que comparen la eficacia clínica y el perfil de seguridad entre flecainida y dronedaron, por lo que nos planteamos realizar una comparación formal entre ambos evaluando la eficacia y seguridad en una población no seleccionada de pacientes.

Objetivo

El objetivo principal fue analizar la eficacia y seguridad de dronedaron frente a flecainida cuando ambos fueron prescritos con el objetivo de mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística o persistente. Se analizaron las recurrencias arrítmicas y los efectos adversos totales (leves y graves) para cada uno de los fármacos.

Material y métodos

Población a estudio

Estudio observacional retrospectivo con inclusión consecutiva de todos los pacientes atendidos por FA paroxística o persistente en la Unidad de Cardiología del Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy (n=123), en los que se inició tratamiento con flecainida (n=71) o dronedaron (n=52), con la intención de mantener el ritmo sinusal. El período de inclusión fue desde octubre de 2010 hasta febrero de 2013. Todos los pacientes se encontraban en ritmo sinusal en el momento de la inclusión. La prescripción de uno u

otro fármaco se realizó a criterio de cada facultativo especialista en Cardiología, según las recomendaciones vigentes. La fuente principal de información fue la historia electrónica de nuestra Unidad, en la que se registran todos los datos de la actividad asistencial. En todos los pacientes se realizó un estudio ecocardiográfico completo (Philips IE33 o Philips Hewlett-Packard Sonos 5500).

Criterios de valoración

El criterio de valoración para eficacia fue el tiempo hasta la primera recurrencia de FA detectada. La detección de estas se realizó en visitas programadas y no programadas (visitas a Urgencias y/o hospitalizaciones). El criterio de seguridad evaluado fue el tiempo hasta la aparición de un efecto adverso que obligase a la retirada del FAA o a la reducción de la dosis de mantenimiento.

Seguimiento

El seguimiento clínico fue presencial, se realizó evaluación clínica, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, y analítica reciente (realizada la semana previa a la cita en consulta), y en ocasiones valoración de Holter ECG de 24 h (a criterio del cardiólogo responsable). La periodicidad de las 3 primeras revisiones se distribuyó como sigue; la primera revisión se realizó aproximadamente entre el mes y los 3 meses de inicio del FAA, la segunda revisión entre los 8 y los 10 meses, y la tercera revisión alrededor del año y medio. Se registró una media de 2.8 revisiones por paciente durante una mediana de seguimiento de 301 días (rango intercuartílico: 92-474).

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como media $\pm$ desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico), según lo apropiado. Las variables discretas se presentaron como porcentajes.

Para analizar la eficacia y seguridad de ambos FAA se realizó un análisis de supervivencia libre de eventos (curvas de Kaplan-Meier) y se compararon las curvas mediante el Peto-Peto test. Se realizó un análisis multivariado mediante modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustado por un índice de propensión con el fin de reducir el sesgo de confusión residual propio de estudios observacionales como este. Para la confección de este último, se realizó una regresión logística multivariante para identificar aquellas variables clínicas asociadas a la prescripción de uno u otro antiarrítmico. Se introdujeron en este modelo de regresión logística todas aquellas variables que presentaron un valor de $p < 0.25$. Las covariables introducidas en el índice de propensión fueron: edad, sexo, diabetes mellitus, tratamiento con anticoagulantes orales, betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos, y diuréticos, creatinina, grosor de pared posterior del ventrículo izquierdo, hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiografía y elección como primera opción terapéutica. El estadístico C del modelo fue de 0.862, lo que demuestra una excelente capacidad discriminativa.

Se consideró la existencia de asociación estadísticamente significativa cuando se obtuvieron niveles de significación iguales o superiores al 95% ($p \leq 0.05$ de dos colas). Para

los análisis se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 18 y STATA 14.

Resultados

Características basales de acuerdo con el tipo de antiarrítmico

Las características basales de acuerdo con el tipo de antiarrítmico prescrito se exponen en la tabla adjunta (tabla 1). Se incluyeron pacientes con FA paroxística (76.4%) y FA persistente (23.6%). Se realizó cardioversión eléctrica en un 7.3% de los pacientes, y en un 16.3% cardioversión farmacológica. En general, la población tratada con dronedarona presentaba mayor edad (32.7% de mayores de 75 años frente a un 13% en el grupo de flecainida) ($p < 0.01$) y mayor prevalencia de cardiopatía estructural (un 9.6% de los pacientes tenían miocardiopatía hipertrófica y hasta un 21% presentaban hipertrofia ventricular izquierda significativa en el grupo de dronedarona). Los betabloqueantes fueron los más utilizados en el grupo de flecainida (hasta en un 52%). Cabe destacar que flecainida se pautó como fármaco de primera elección en la mayoría de los pacientes (79.7%), sin embargo, dronedarona se pautó tan solo en un 42% de los casos como primera opción ($p < 0.001$). Dentro de los pacientes tratados con flecainida hubo 14 (20%) en los que se pautó dicho fármaco tras el fracaso de otros antiarrítmicos, 2 de ellos habían sido tratados con propafenona previamente, uno con dronedarona y 11 con amiodarona. En el grupo de dronedarona hubo 30 pacientes (58%) que llevaron otro antiarrítmico distinto previamente, flecainida en 5 pacientes y amiodarona en 25. No se encontraron diferencias en el resto de características basales en las 2 poblaciones.

Análisis de eficacia

Durante el seguimiento se registraron 36 recurrencias (26 en el grupo de flecainida [36.6%] y 10 en el grupo de dronedarona [21%], $p = 0.036$). Dronedarona mostró una tendencia a mayor tiempo de mantenimiento en ritmo sinusal al realizar el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier (Peto-Peto p test = 0.073) (fig. 1).

Los resultados fueron similares cuando se evaluaron únicamente las recurrencias sintomáticas: se registraron en 22 (31%) en el grupo de flecainida y en 9 (17.3%) en el grupo de dronedarona ($p = 0.08$).

En el análisis multivariante de eficacia y seguridad, ajustado por el índice de propensión, dronedarona mostró una reducción del riesgo de recurrencias, aunque dichas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas (HR: 0.53, IC 95%: 0.20-1.44, $p = 0.221$).

Análisis de seguridad

Durante el seguimiento se registraron 8 (15.38%) efectos secundarios en el grupo de dronedarona (tabla 2), la mayoría de ellos fueron gastrointestinales (3) y tan solo hubo un efecto secundario considerado como grave que consistió en bradicardia sinusal sintomática que obligó a la retirada del fármaco.

Tabla 1 Características basales de los pacientes tratados con flecainida o dronedarona

	Flecainida (n = 71)	Dronedarona (n = 52)	p
<i>Demográficas</i>			
Sexo	37 (52)♀	32 (61.5)♀	0.298
Edad	63.7 (11)	69.6 (11,6)	0.004
<i>Clínicas</i>			
HTA	29 (40.8)	29 (55.8)	0.1
Diabetes	11 (15.5)	5 (9.6)	0.338
Valvulopatía	3 (4.2)	6 (11.5)	0.166
Cardiopatía isquémica	0 (0)	2 (3.8)	0.17
MCH	0 (0)	5 (9.6)	0.012
Marcapasos	4 (5.6)	3 (5.8)	1
<i>Forma de presentación</i>			
Paroxística	56 (78.9)	38 (73.1)	0.45
Persistente	15 (21.1)	14 (26.9)	0.45
<i>Elección del FAA</i>			
De inicio	56 (80)	22 (42.3)	< 0.001
Tras fracaso de otros FAA	14 (20)	30 (57.7)	< 0.001
<i>Tratamientos cardiovasculares</i>			
Betabloqueante	37 (52.1)	17 (32.7)	0.032
Digoxina	6 (8.5)	3 (5.8)	0.732
CaantagnoDH	9 (12.7)	2 (3.8)	0.116
IECA/ARAI	27 (38)	27 (51.9)	0.144
Diuréticos	16 (22.5)	15 (28.8)	0.426
Estatinas	31 (43.7)	18 (34.6)	0.311
ACO	37 (52.1)	34 (65.4)	0.141
<i>Analíticas</i>			
AST inicio (U/l)	21.9 (11)	21.9 (16.2)	0.98
ALT inicio (U/l)	25.7 (19)	20.7 (14.5)	0.17
GGT inicio (U/l)	31.8 (37.62)	30.3 (39.9)	0.85
Bb inicio (mg/dl)	0.6 (0.42)	0.56 (0.2)	0.62
LDH inicio (mg/dl)	186.3(51.6)	198.1(71.9)	0.40
F. Al inicio (U/l)	85.95 (100.8)	76.7 (28.6)	0.58
Creat inicio (mg/dl)	0.92 (0.20)	0.9 (0.32)	0.368
<i>Electrocardiográficas</i>			
TCIV	3 (3.6)	1 (1.8)	0.47
<i>Ecocardiográficas</i>			
SIV (mm)	11.21 (2)	12.5 (3.2)	0.013
PPVI (mm)	10.57 (1.7)	11.6 (1.8)	0.001
HVI ≥ 14 mm	0 (0)	11 (21.2)	< 0.01
AI (mm)	38.2 (5.4)	38.9 (6.3)	0.527
<i>Seguimiento</i>			
Seguimiento (días)	336.1 (263)	316.9 (242)	0.68
Revisiones	2.5 (1.3)	2.2 (1.3)	0.258

Las variables continuas se expresan en media ± desviación estándar. Las variables discretas se expresan en número (%).

ACO: anticoagulantes orales; AI: aurícula izquierda; ALT: alanina aminotransferasa; ARAI: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AST: aspartato aminotransferasa; CaantagnoDH: calcioantagonistas no dihidropiridínicos; FAA: fármacos antiarrítmicos; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; LDH: lactato deshidrogenasa; MCH: miocardiopatía hipertrófica; PPVI: pared posterior de ventrículo izquierdo; SIV: septo interventricular; TCIV: trastorno de conducción intraventricular.

En cuanto a la flecainida, hubo 12 (16.9%) efectos secundarios, de los cuales 6 fueron graves y consistieron en una taquicardia ventricular, 3 bradicardias sinusales sintomáticas y 2 pacientes con disfunción ventricular izquierda, uno

de ellos con ensanchamiento significativo de QRS, precisando en ambos casos ingreso hospitalario.

Cuando se comparó el perfil de eficacia entre ambos fármacos se observó que dronedarona presentaba un riesgo de

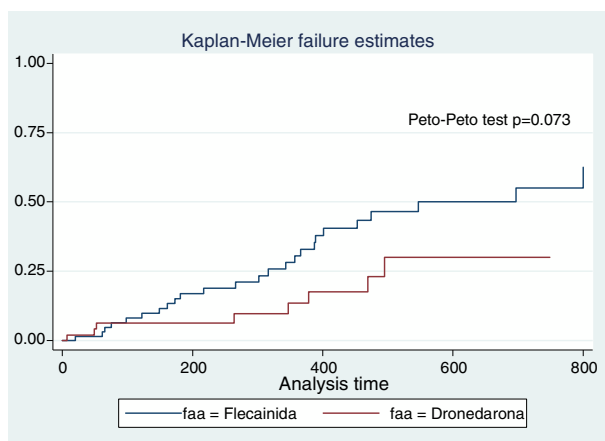


Figura 1 Análisis de supervivencia de tiempo hasta recurrencia en fibrilación auricular con flecainida y dronedarona (n = 123).

Tabla 2 Efectos secundarios descritos con flecainida y dronedarona

	Flecainida (n = 71)	Dronedaronal (n = 52)
Efectos secundarios totales (n, %)	12 (16.9)	8 (15.3)
Efectos secundarios leves (n, %)	6 (8.4)	7 (13.4)
<i>Gastrointestinales</i>		
Náuseas	0	2 (3.8)
Dispepsia	0	2 (3.8)
Diarrea	0	1 (1.9)
<i>Intolerancia no especificada</i>	3 (4.2)	0
<i>Disnea de esfuerzo</i>	1 (1.4)	1 (1.9)
<i>Mareo</i>	1 (2.8)	2 (3.8)
<i>Prurito</i>	1 (1.4)	1 (1.9)
Efectos secundarios graves (n, %)		
<i>Bradicardia sinusal sintomática</i>	3 (4.22)	1 (1.9)
<i>Taquicardia ventricular</i>	1 (1.4)	0 (0)
<i>Disfunción ventricular izquierda con ICC</i>	2 (2.8)	0 (0)
<i>Ensanchamiento significativo del QRS</i>	1 (1.4)	0 (0)

efectos secundarios comparable al de la flecainida, como se muestra en las curvas de Kaplan-Meier (fig. 2). En el análisis multivariante de seguridad, dronedarona experimentó un perfil de seguridad comparable al de la flecainida (HR: 0.68, IC 95%: 0.18-2.53, $p=0.566$).

Efecto de dosis plenas

Dentro del grupo de pacientes tratados con flecainida, tan solo un 25% de los pacientes (n = 21) se encontraban a dosis plenas (considerando como tal la administración de 100 mg cada 12 h), el resto presentaba una dosis de mantenimiento

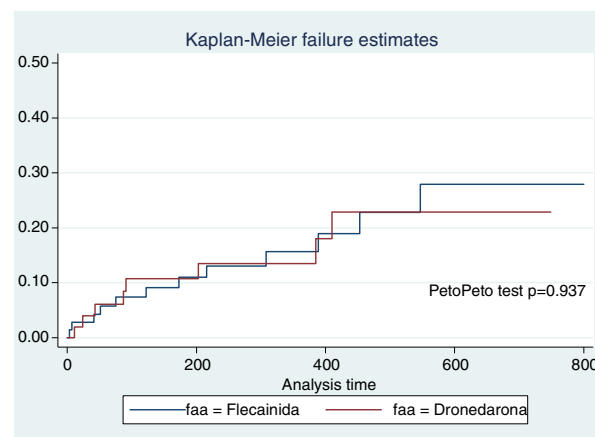


Figura 2 Análisis de supervivencia de tiempo hasta aparición de efectos secundarios con flecainida y dronedarona (n = 123).

de 50 mg cada 12 h. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tratados con dronedarona (94%, n = 49) seguía tratamiento con las dosis recomendadas (400 mg cada 12 h) ($p < 0.01$). Las características basales de la población tratada con dosis plenas se muestran en la tabla 3.

En un análisis de sensibilidad, incluyendo aquellos que tomaban dosis plenas, observamos similar eficacia y seguridad de ambos FAA (fig. 3).

Discusión

En la actualidad hay datos limitados que evalúen la eficacia y seguridad de flecainida frente a dronedarona, y no se han publicado resultados de estudios controlados en los que se comparen de forma directa²².

En la revisión sistemática más reciente de ensayos que estudian el uso de FAA para mantenimiento de ritmo sinusal, realizada en 2015 por el grupo de Lafuente-Lafuente et al.²³, se concluye que existe una evidencia adecuada con respecto a eficacia y seguridad con todos los FAA incluidos en el estudio, siendo flecainida el FAA con menor evidencia; solo se identificaron 5 estudios con pocos pacientes, quedando patente la necesidad de estudios más largos con este FAA para definir su eficacia y seguridad a largo plazo. Los resultados en cuanto a seguridad son consistentes con nuestro estudio, puesto que dronedarona demuestra ser el FAA con menos efectos secundarios y menor riesgo proarrítmico.

En 2015 se ha publicado un estudio con un diseño similar al nuestro²⁴, con inclusión consecutiva de los pacientes asistidos por FA paroxística o persistente en 2 hospitales de Turín durante un periodo de inclusión que se solapa prácticamente con el de nuestro estudio (de septiembre de 2010 a febrero de 2013) y un seguimiento medio de 19 meses, en el que se comparan 95 pacientes tratados con dronedarona frente a 128 tratados con otros FAA (71 siguen tratamiento con fármacos Ic). El criterio principal de valoración es similar al de nuestro estudio, sin encontrar diferencias significativas entre dronedarona y FAA Ic en cuanto a recurrencias de FA (37.9 y 39%, respectivamente) ni en el tiempo hasta recaída en FA ($p=0.743$). Las recurrencias en la población tratada con dronedarona son mayores que en nuestro estudio, sin embargo, los pacientes tratados con dronedarona

Tabla 3 Características basales de la población del análisis de eficacia tratada con dosis óptimas de flecainida y dronedarona

	Flecainida (n = 21)	Dronedarona (n = 49)	p
Demográficas			
Sexo, n (%)	6 (28.6)♀	29 (59.2)♀	0.019
Edad, media (DE)	58.9 (13.2)	69.8 (11.4)	0.002
Clínicas, n (%)			
HTA	7 (33.3)	27 (55.1)	0.095
Diabetes	1 (4.8)	5 (10.2)	0.661
Valvulopatía	0 (0)	5 (10.2)	0.313
Cardiopatía isquémica	0 (0)	2 (4.1)	1
MCH	0 (0)	3 (6.1)	0.549
Marcapasos	2 (9.5)	3 (6.1)	0.632
Tratamientos cardiovasculares, n (%)			
Betabloqueante	12 (57.1)	16 (32.7)	0.05
Digoxina	2 (9.5)	3 (6.12)	0.632
CaantagonoDH	2 (9.5)	2 (4.1)	0.578
IECA/ARAI	6 (28.6)	26 (53.1)	0.05
Diuréticos	3 (14.3)	13 (26.5)	0.264
Estatinas	10 (47.6)	16 (32.7)	0.235
ACO	6 (28.6)	32 (65.3)	0.005
Electrocardiográficas			
TCIV	2 (9.5)	1 (2)	0.212
Ecocardiográficas			
SIV (mm), media (DE)	11.8 (2)	12.19 (3)	0.6
PPVI (mm), media (DE)	11.29 (1.6)	11.5 (1.8)	0.7
HVI ≥ 14 mm, n (%)	0 (0)	8 (16.3)	< 0.01
AI (mm), media (DE)	38.8 (5.28)	39.1 (6.32)	0.87
Seguimiento			
Seguimiento (d), media (DE)	351.6 (219.4)	326.34 (246.67)	0.68
Revisiones, media (DE)	2.67 (1.2)	2.22 (1.4)	0.212

Las variables continuas se expresan en media $\pm$ desviación estándar. Las variables discretas se expresan en número (%).

ACO: anticoagulantes orales; AI: aurícula izquierda; ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CaantagonoDH: calcioantagonistas no dihidropiridínicos; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; MCH: miocardiopatía hipertrófica; PPVI: pared posterior de ventrículo izquierdo; SIV: septo interventricular; TCIV: trastorno de conducción intraventricular.

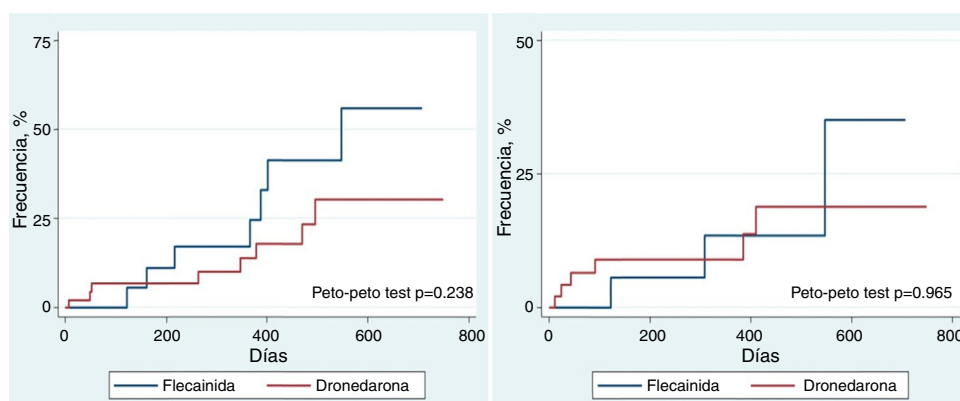


Figura 3 Análisis de los pacientes con tratamiento antiarrítmico a dosis máximas (n = 70). A la izquierda, análisis de supervivencia de tiempo hasta recurrencia en fibrilación auricular con flecainida y dronedarona. A la derecha, análisis de supervivencia de tiempo hasta aparición de efectos secundarios con flecainida y dronedarona.

presentaban en este estudio un perfil claramente más desfavorable que los del nuestro (edad media de 71 años, presentando hasta un 90.5% de los pacientes cardiopatía estructural y hasta un 44% cardiopatía isquémica). No hubo ningún caso de hepatotoxicidad, ni proarritmogenia con dronedarona a pesar de ser una población añosa y con alta prevalencia de cardiopatía. Por tanto, los datos son consistentes con nuestro estudio puesto que se concluye que dronedarona es al menos tan eficaz como los fármacos Ic, con la ventaja añadida de que puede utilizarse con seguridad en pacientes de edad avanzada y ciertas cardiopatías como la enfermedad coronaria y la hipertrofia ventricular izquierda significativa.

En nuestro estudio, dronedarona resulta al menos tan eficaz y segura como flecainida a pesar de pautarse en pacientes con peor perfil clínico y tras el fracaso de uno o varios regímenes antiarrítmicos en más de la mitad de los pacientes (60%), mientras que en los pacientes tratados con flecainida esta se prescribía como FAA de primera elección en la mayoría (80%); este hecho puede explicarse por ser la dronedarona un FAA de reciente comercialización al inicio de nuestro estudio, por lo que los cardiólogos de la Unidad lo pautaban cuando habían probado otros fármacos con los que ya tenían experiencia.

Los resultados de nuestro estudio en términos de seguridad son concordantes con la evidencia derivada de los ensayos clínicos realizados con dronedarona, así como con los registros, puesto que no se detectó ningún caso de hepatopatía, ni de elevación significativa de creatinina durante el seguimiento. Al igual que en estos trabajos, los efectos secundarios más frecuentes según nuestra experiencia fueron de origen gastrointestinal. Así mismo, en consonancia con el resto de trabajos también ha demostrado ser un fármaco poco proarritmogénico.

La evaluación de la seguridad de dronedarona en pacientes con FA se analiza en 5 estudios controlados con placebo²⁵⁻²⁹, con un total de 6,285 pacientes aleatorizados (de los cuales más de 3,000 fueron tratados con dronedarona). También disponemos de datos que avalan la seguridad de dronedarona derivados del estudio DIONYSOS³⁰, el único en el que se compara dronedarona frente a otro FAA, en este caso amiodarona, con alrededor de un 20% menos de eventos adversos en el grupo de dronedarona. Por el contrario, el principal motivo de intolerancia a dicho FAA fueron los eventos gastrointestinales, al igual que en el resto de los estudios y en nuestro trabajo.

La evidencia que respalda la utilización de flecainida es muy limitada, con un número escaso de pacientes; queda patente la necesidad de realizar estudios con mayor tamaño muestral que evalúen la eficacia y seguridad del fármaco. Sin embargo, dronedarona es el FAA más estudiado y en el que más ensayos clínicos se han llevado a cabo, incluyendo un número de pacientes muy superior a los estudios realizados con otros FAA.

Nuestro estudio presenta las limitaciones inherentes al diseño de un estudio observacional retrospectivo, sin embargo, constituye un fiel reflejo de la práctica clínica habitual, con una inclusión de pacientes consecutivos no seleccionados. Debido al tamaño muestral, posiblemente no se dispone de la potencia estadística suficiente para detectar diferencias significativas en algunos eventos (error tipo II). Además, cabe destacar que el periodo de

seguimiento es breve, disponiendo de datos limitados para extraer conclusiones a partir del año y medio de seguimiento, si bien los 2 casos de hepatotoxicidad grave, que es el efecto secundario más temido con el uso de dronedarona, han sido reportados en los primeros 6 meses. Otra limitación de nuestro estudio es el uso de flecainida a dosis plenas tan solo en un 25% de los pacientes, sin embargo, los pacientes con dronedarona seguían tratamiento a dosis plenas en su mayoría. En el análisis de sensibilidad incluyendo los pacientes que seguían dosis óptimas tampoco encontramos diferencias en eficacia y seguridad entre ambos FAA. La utilización de flecainida a dosis subóptimas en la mayoría de los pacientes se puede atribuir a que los cardiólogos de la Unidad perciban que el fármaco utilizado a las dosis recomendadas entraña un riesgo potencial, sin embargo, no encontramos diferencias en seguridad en función de la dosis de mantenimiento de flecainida.

En nuestro trabajo el número de recurrencias es bajo en comparación con otros estudios; esto es debido al tipo de seguimiento realizado en nuestros pacientes, ya que es más laxo que en estudios prospectivos protocolizados en los cuales es más fácil detectar recurrencias sin repercusión clínica. Sin embargo, la finalidad de un FAA es reducir las recurrencias sintomáticas.

A la luz de los resultados de este trabajo, postulamos que dronedarona es un fármaco eficaz y seguro para el mantenimiento de ritmo sinusal, dentro de la eficacia moderada de los FAA, siempre que se seleccionen correctamente los pacientes en los que esté indicado. La evidencia que respalda esta afirmación es superior a la que respalda el uso de flecainida. Sin embargo, en la actualidad se sigue prescribiendo más este último, quizá por la alarma suscitada por la probable hepatotoxicidad de la dronedarona o quizá por ser la flecainida un fármaco más antiguo y por tanto con mayor experiencia de uso.

Conclusiones

Según nuestra experiencia, dronedarona ha resultado al menos tan eficaz y segura como flecainida, pesar de tratarse de una población con un perfil clínico más desfavorable y de pautarse, en la mayoría de los casos, tras el fracaso de uno o varios regímenes antiarrítmicos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9:1006–23.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–5.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516–21.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–25.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949–53.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534–9.
- Lip GY, Golding DJ, Nazir M, et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*. 1997;47:285–9.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042–6.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Am J Med*. 2006;119:e441–519.
- Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: A prospective survey in ESC member countries: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422–34.
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11:423–34.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–33.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834–40.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690–6.
- Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: The results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004;126:476–86.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667–77.
- Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J*. 2009;73:242–8.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789–94.
- Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781–8.
- Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329–45.
- Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, et al. Anti-arrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. CD005049.
- Demarie D, Orlando F, Imazio M, et al. Real-world observations with dronedarone compared to other anti-arrhythmic drugs in recurrent atrial fibrillation. *Br J Med Med Res*. 2015;5:1088–95.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268–76.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987–99.
- Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003;24:1481–7.
- Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678–87.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668–78.
- Le Heuzey JY, de Ferrari GM, Radzik D, et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:597–605.