



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE FLECAINIDA Y
DRONEDARONA COMO TERAPIAS
ANTIARRÍTMICAS PARA MANTENIMIENTO
DE RITMO SINUSAL EN FIBRILACIÓN Y
FLUTTER AURICULAR**

TESIS DOCTORAL

Ruth María Sánchez Soriano

DIRECTORES

Dr. Juan Miguel Ruiz Nodar

Prof. Francisco Sogorb Garri

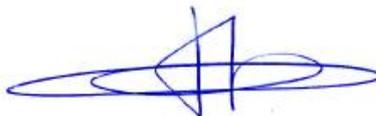
Alicante 2015

D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad
Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
"COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE FLECAINIDA
Y DRONEDARONA COMO TERAPIAS ANTIARRÍTMICAS PARA
MANTENIMIENTO DE RITMO SINUSAL EN FIBRILACIÓN Y
FLUTTER AURICULAR" realizado por Dña. Ruth María Sánchez
Soriano bajo la dirección de los Doctores D. Juan Miguel Ruiz
Nodar y D. Francisco Sogorb Garri.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a Quince de Marzo
de Dos Mil Quince.



Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica

D. Juan Miguel Ruiz Nodar y D. Francisco Sogorb
Garri, como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo "COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE FLECAINIDA Y DRONEDARONA COMO TERAPIAS ANTIARRÍTMICAS PARA MANTENIMIENTO DE RITMO SINUSAL EN FIBRILACIÓN Y FLUTTER AURICULAR" realizado por D^a Ruth María Sánchez Soriano ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en Alicante a Trece de Marzo de Dos Mil Quince.

Fdo. Dr. D. Juan Miguel Ruiz Nodar
Director Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Francisco Sogorb Garri
Director Tesis Doctoral



UNIVERSITAS

Miguel

Hernández

*El momento más oscuro del día
es justo antes del amanecer.*



A Jorge, Lidia, Daniel y Carlos.

A toda mi gran familia.

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis ha sido fruto de la colaboración de muchas personas a quienes me siento profundamente agradecida:

En primer lugar al Dr. Carlos Israel Chamorro, por su plena confianza en este proyecto desde que tan solo fuera una idea y por su inestimable asesoramiento y ayuda, tanto en el terreno laboral como personal, a lo largo de todo el proceso.

Al Dr. Juan Miguel Ruiz Nodar, por sus certeros consejos y servirme de guía en toda mi andadura.

Al Dr. Guillermo Grau, sin su meticulosa organización del trabajo diario y excelencia en la gestión de las fuentes de información disponibles en nuestra Unidad, habría sido tremendamente arduo y difícil.

A la Dra. Teresa Lozano, por su amistad, compañerismo y apoyo incondicional y desinteresado.

Al Dr. Francisco Sogorb, por prestarse amablemente a la dirección de este trabajo.

Al Dr. Antonio Javier Chamorro, por su disponibilidad absoluta y sus enseñanzas sobre la gestión de citas bibliográficas y otros aspectos que me han resultado de gran utilidad.

A mi tía Mari Angeles, pieza imprescindible para que este trabajo haya sido posible, gracias a su entusiasta dedicación al cuidado de mis pequeños.

A toda mi familia, en especial a Jorge, Lidia y Daniel, por ser mi inagotable fuente de energía y a mis padres, por su eterna confianza y cariño.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	17
I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL	21
I.1. DEFINICIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR.	23
<i>I.1.1. Clasificación según forma de presentación clínica.....</i>	<i>23</i>
I.2. EPIDEMIOLOGÍA	25
<i>I.2.1. Episodios cardiovasculares relacionados con la fibrilación auricular.</i>	<i>26</i>
<i>I.2.2. Enfermedades asociadas a fibrilación auricular.....</i>	<i>27</i>
<i>I.2.3. Curso temporal de la fibrilación auricular.....</i>	<i>31</i>
I.3. MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR A LARGO PLAZO.	33
<i>I.3.1. Control de la frecuencia y el ritmo a largo plazo.</i>	<i>33</i>
<i>I.3.2. Objetivos de control de frecuencia y fármacos.....</i>	<i>37</i>
<i>I.3.3. Tratamiento inicial o upstream.</i>	<i>40</i>
<i>I.3.4. Fármacos antiarrítmicos para mantenimiento de ritmo sinusal. Recomendaciones actuales.....</i>	<i>41</i>
I.4. FLECAINIDA.....	52
<i>I.4.1. Propiedades farmacodinámicas</i>	<i>52</i>
<i>I.4.2. Propiedades farmacocinéticas</i>	<i>53</i>
<i>I.4.3. Indicaciones terapéuticas en arritmias supraventriculares</i>	<i>53</i>
<i>I.4.4. Dosis</i>	<i>54</i>
<i>I.4.5. Evidencia disponible.....</i>	<i>55</i>
<i>I.4.6. Contraindicaciones.....</i>	<i>57</i>
<i>I.4.7. Reacciones adversas</i>	<i>58</i>
<i>I.4.8. Precauciones de empleo.....</i>	<i>60</i>
I.5. DRONEDARONA	61
<i>I.5.1. Propiedades farmacodinámicas</i>	<i>62</i>
<i>I.5.2. Propiedades farmacocinéticas</i>	<i>64</i>
<i>I.5.3. Indicaciones terapéuticas.....</i>	<i>65</i>
<i>I.5.4. Dosis.</i>	<i>66</i>
<i>I.5.5. Evidencia disponible.....</i>	<i>67</i>
<i>I.5.6. Contraindicaciones.....</i>	<i>73</i>
<i>I.5.7. Reacciones adversas</i>	<i>74</i>
<i>I.5.8. Precauciones de empleo.....</i>	<i>76</i>
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	81
III. OBJETIVOS.....	85
III.1. OBJETIVOS PRINCIPALES.....	87
III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.	87
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	89

IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO. INCLUSIÓN DE PACIENTES.	91
IV.2. FUENTES DE INFORMACIÓN.	91
IV.3. VARIABLES EN ESTUDIO.....	92
IV.3.1. Variables principales del análisis de eficacia:.....	93
IV.3.2. Variables principales del análisis de seguridad.	93
IV.3.3. Variables secundarias.....	94
IV.4. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS.	97
IV.4.1. Determinación de parámetros analíticos.....	97
IV.4.2. Ecocardiograma.	97
IV.4.3. Cardioversión eléctrica.	98
IV.5. MANEJO CLÍNICO DE LOS PACIENTES.	99
IV.6. SEGUIMIENTO CLÍNICO.	99
IV.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	100
V. RESULTADOS	103
V.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	105
V.1.1. Población incluida en el análisis de eficacia.....	105
V.1.2. Población incluida en el análisis de seguridad:.....	109
V.3. ANÁLISIS DE EFICACIA.	114
V.3.1. Resultados del objetivo de eficacia.....	114
V.3.2. Análisis de eficacia a dosis máximas.	116
V.4. ANÁLISIS DE SEGURIDAD.	120
V.4.1. Resultados del objetivo de seguridad.	120
V.4.2. Análisis del objetivo de seguridad en función del sexo:.....	123
V.4.3. Análisis de seguridad en la población tratada con flecainida en función de la dosis de mantenimiento.....	125
V.5. VARIABLES PREDICTORAS DE RECURRENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR.	126
VI. DISCUSIÓN	131
VI.1. ASPECTOS DIFERENCIALES DE NUESTRO ESTUDIO.	133
VI.2. ANÁLISIS DE EFICACIA.	135
VI.3. ANÁLISIS DE SEGURIDAD.....	143
VI.4. VARIABLES PREDICTORAS DE RECURRENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR.	154
VI.5. REFLEXIÓN EN BASE A LOS RESULTADOS DE NUESTRO ESTUDIO.	156
VII. LIMITACIONES	157
VIII. CONCLUSIONES	161
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	165
X. ANEXOS	181
ANEXO 1. FICHA TÉCNICA DE FLECAINIDA	183
ANEXO 2. FICHA TÉCNICA DE DRONEDARONA	195
ANEXO 3. COMUNICACIONES A CONGRESOS.	213

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAS	Ácido acetil salicílico
ACO	Anticoagulación oral
ACV	Accidente cerebrovascular
ADONIS	American–Australian–African trial with dronedarone In atrial fibrillation or flutter for the maintenance of Sinus rhythm
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management.
AI	Aurícula izquierda
ANDROMEDA	(antiarrhythmic trial with dronedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity decrease)
ARA II	Antagonistas del receptor de la angiotensina II
ALT	Alanina aminotransferasa
ATHENA	A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg b.i.d. For the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation/atrial flutter.
AVK	Antivitaminas K
BAV	Bloqueo aurículo ventricular
BB	Betabloqueantes
BCR	Bloqueo completo de rama (del haz de His)
BCRD	Bloqueo completo rama derecha (del haz de His)
Cv	Cardioversión
CV	Cardiovasculares
Cve	Cardioversión eléctrica

Cvf:	Cardioversión farmacológica
DAFNE:	Dronedaron Atrial fibrillation study after Electrical cardioversión
DM	Diabetes mellitus
ECG	Electrocardiograma
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETE	Ecocardiograma transesofágico
EURIDIS	European trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedaron for the maintenance of Sinus rhythm
FA	Fibrilación auricular
FAA	Fármaco antiarrítmico
FC	Frecuencia cardíaca
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HIC	Hemorragia intracraneal
HOT CAFÉ	How to Treat Chronic Atrial Fibrillation
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
ICC	Insuficiencia cardiaca
IC	Intervalo de confianza
IECAs	Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
INR	Razón normalizada internacional.
Iv	Intravenosa
J-RHYTHM	Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation
LSN	Límite superior de la normalidad

MCH	Miocardopatía hipertrófica
NAV	Nodo aurículo ventricular
NYHA	New York heart association
OR	Odds ratio
PA	Presión arterial
PALLAS	Permanent Atrial fibrillation outcome Study using dronedarone on top of standard therapy
PIAF	Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation
RACE II	Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation
RACE	Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation
RR	Riesgo relativo
RS	Ritmo sinusal
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
STAF	Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.
TCIV	Trastorno de conducción intraventricular
TDP	Torsades de pointes
TPSV	Taquicardia paroxística supraventricular
TV	Taquicardia ventricular
TVNS	Taquicardia ventricular no sostenida
VI	Ventrículo izquierdo





I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL



I.1. Definición de fibrilación auricular.

La fibrilación auricular (FA) se define como una arritmia cardiaca con las siguientes características:

1. El electrocardiograma (ECG) de superficie muestra intervalos R-R «absolutamente» irregulares (por ello, la FA se conoce como la arritmia absoluta), es decir, no siguen un patrón repetitivo.
2. No hay ondas P definidas en el ECG de superficie.
3. La longitud del ciclo auricular (el intervalo entre dos activaciones auriculares), cuando es visible, suele ser variable y < 200 ms (> 300 lpm).

La existencia de pulso irregular debe despertar la sospecha de FA, aunque es necesario un registro ECG para diagnosticarla. Cualquier arritmia que tenga las características electrocardiográficas de FA y dure lo suficiente para que se pueda registrar con un ECG de 12 derivaciones o por lo menos 30 segundos en una tira de ritmo, se debe considerar como una FA (1).

I.1.1. Clasificación según forma de presentación clínica.

Clínicamente distinguimos 5 tipos de FA según la forma de presentación y duración de la arritmia (figura 1):

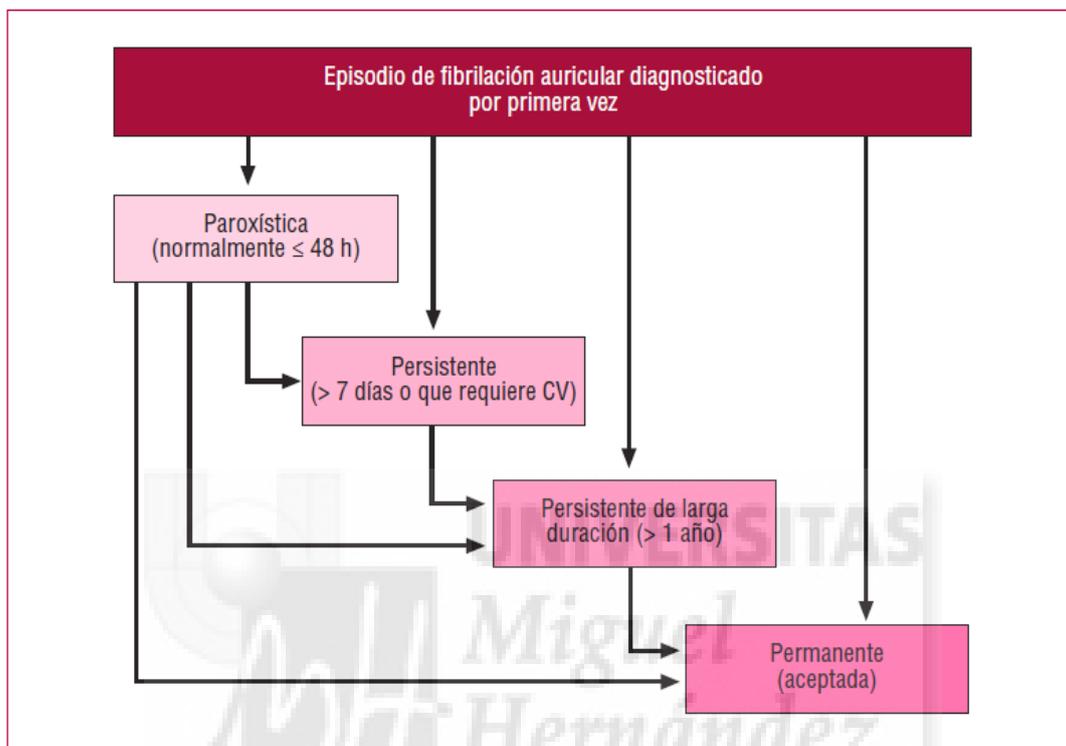
1. **FA diagnosticada por primera vez** independientemente de duración de la arritmia y de la tolerancia sintomática.
2. **FA paroxística:** Cuando la arritmia es autolimitada, normalmente dentro de las 48 horas. Aunque los paroxismos de FA pueden

continuar hasta 7 días, el momento de las 48 horas es clínicamente importante: después de ese momento la probabilidad de conversión espontánea es baja y debe considerarse la necesidad de anticoagulación.

3. **FA persistente:** Cuando el episodio de FA es de una duración superior a 7 días o se requiere una cardioversión (Cv), ya sea farmacológica o eléctrica, para terminarlo.
4. **FA persistente de larga duración:** Si la duración es de 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
5. **FA permanente:** Cuando se acepta la perpetuación de la arritmia por el paciente y el médico. Por lo tanto, las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo en pacientes con FA permanente. En caso de que se adopte una estrategia de control del ritmo se redefine la arritmia como «FA persistente de larga duración».

La **FA silente** (asintomática) se puede manifestar por una complicación relacionada con la FA (como ACV isquémico o taquicardiomiopatía) o puede ser diagnosticada como un hallazgo casual en un ECG realizado por otro motivo. La FA silente se puede presentar en cualquiera de las formas temporales de FA.

Figura 1. Tipos de FA según presentación clínica. La arritmia suele progresar desde la forma paroxística (autolimitada, normalmente < 48 horas) hacia la forma persistente (no autolimitada o que requiere cardioversión), persistente de larga duración (que dura más de 1 año) y finalmente, FA permanente (aceptada). La FA de comienzo reciente se puede presentar como el primero de una serie de crisis recurrentes o puede ser permanente desde el principio. Tomado y modificado de Camm AJ et al. (2).



I.2. Epidemiología

La fibrilación auricular (FA) representa la arritmia cardíaca sostenida más frecuente. La estimación actual de la prevalencia de FA en el mundo desarrollado es de aproximadamente un 1,5-2% de la población general. La FA puede permanecer mucho tiempo sin diagnosticar (FA silente) y muchos pacientes con FA nunca van a acudir al hospital, por tanto, la prevalencia “real” de la FA probablemente sea más próxima al 2% (1,3,4). La prevalencia aumenta con la edad, desde el 0,5% a los 40-50 años, pasando por un 5% en la población mayor de 65 años y hasta un 5-15% en la de 80 años (4-7). Los varones están afectados más frecuentemente que las mujeres. El riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida ronda el 25% en las

personas que han alcanzado la edad de 40 años. La media de edad del paciente que sufre este trastorno ha ido aumentando paulatinamente, de tal forma que actualmente se sitúa entre los 75 y 85 años (7,8).

I.2.1. Episodios cardiovasculares relacionados con la fibrilación auricular.

La FA supone un importante problema de salud pública dado que duplica el riesgo de mortalidad en ambos sexos (4-9), se asocia a un riesgo 5 veces mayor de accidente cerebrovascular (ACV) y otros episodios tromboembólicos, atribuyéndose 1 de cada 5 ACV a esta arritmia. Los ACV isquémicos asociados a FA son a menudo fatales, y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados por su episodio isquémico y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ACV. Además, la «FA silente» no diagnosticada es una causa probable de algunos ACV «criptogénicos» (1,10).

La FA paroxística conlleva el mismo riesgo de ACV que la FA persistente o permanente (11).

Los pacientes con FA presentan una tasa aumentada de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y hospitalizaciones, así como deterioro en su calidad de vida y capacidad de ejercicio comparado con controles sanos, población general y con pacientes con cardiopatía isquémica en ritmo sinusal (RS) (12). Esto último representa, en muchos casos, el motivo por el que se decide estrategia de control de ritmo tanto farmacológica como mediante cardioversión eléctrica o con procedimientos de ablación y aislamiento de venas pulmonares.

La función ventricular izquierda a menudo está deteriorada por un ritmo ventricular irregular y rápido, la pérdida de función contráctil auricular y por el aumento de la presión telediastólica de llenado del ventrículo izquierdo, de manera que tanto el control de la frecuencia cardíaca (FC) como el mantenimiento del ritmo sinusal, pueden mejorar la función ventricular izquierda en pacientes con FA.

Tabla 1. Eventos clínicos relacionados con FA. La prevención de estos episodios clínicos es el principal objetivo terapéutico en pacientes con FA. Tomado y modificado de Camm AJ et al. (2).

Parámetro clínico	Cambio relativo en pacientes con FA
1. Muerte	Se dobla la tasa de mortalidad
2. Accidente cerebrovascular (incluye accidente cerebrovascular hemorrágico y sangrado cerebral)	Aumento del riesgo de accidente cerebrovascular; la FA se asocia a accidentes cerebrovasculares más graves
3. Hospitalizaciones	Las hospitalizaciones son frecuentes en los pacientes con FA y pueden contribuir al deterioro de la calidad de vida
4. Calidad de vida y capacidad para el ejercicio	Amplia variación, desde ausencia de efecto a gran reducción. La FA puede causar una angustia importante por las palpitaciones y otros síntomas relacionados con la FA
5. Función ventricular izquierda	Amplia variación, desde ausencia de cambios a taquimiocardiopatía con insuficiencia cardíaca aguda

Este tipo de arritmia supone todo un desafío cardiovascular en la sociedad moderna. Afortunadamente, durante los últimos años se ha diseñado una serie de tratamientos que pueden ofrecer soluciones a este problema.

I.2.2. Enfermedades asociadas a fibrilación auricular.

La FA está asociada a diversas enfermedades cardiovasculares (13, 14). Ciertas condiciones médicas concomitantes tienen un efecto aditivo en la perpetuación de la FA al promover el desarrollo de un sustrato que la mantiene. Las enfermedades asociadas a FA no solo son factores causales (tabla 2) sino también marcadores del riesgo cardiovascular total y/o de daño cardíaco.

Tabla 2. Enfermedades cardiovasculares y otras asociadas a FA. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. Tomado y modificado de Camm AJ et al. (2)

FA asociada a cardiopatía estructural (más del 80%)	<ul style="list-style-type: none"> Disfunción ventricular HTA Valvulopatías (mitral...) Cardiopatía isquémica Miocardiópatías Cardiopatías congénitas (CIA...) Pericarditis
FA asociada a otras enfermedades no cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> EPOC, SAOS, embolia pulmonar aguda. Obesidad Diabetes mellitus Insuficiencia renal crónica
FA de causa aguda transitoria	<ul style="list-style-type: none"> Disfunción tiroidea Trastornos de los electrolitos Ingesta de alcohol o drogas (cocaína...)
FA idiopática o aislada	En menores de 60 años sin causa reconocible

La **hipertensión arterial** (HTA) es un factor de riesgo que aumenta tanto la incidencia de FA como las complicaciones relacionadas con ella, es decir, ACV y la tromboembolia sistémica.

La **insuficiencia cardíaca sintomática** (clase funcional II-IV de la New York Heart Association (NYHA)) está presente en un 30% de los pacientes con FA (13,14) y la FA se encuentra en hasta un 30-40% de los pacientes con IC, dependiendo de la causa subyacente y la gravedad de la misma. La IC puede ser tanto consecuencia de la FA (p. ej., en la taquimiocardiopatía

o descompensación en la fase inicial aguda de la FA) como causa de la arritmia debida al aumento de la presión auricular y sobrecarga de volumen, disfunción valvular secundaria o estimulación neurohumoral crónica.

La **taquimiocardiopatía** debe sospecharse ante la presencia de disfunción ventricular izquierda en pacientes con ritmo ventricular rápido. Se confirma mediante normalización o mejoría de la función del ventrículo izquierdo (VI) cuando se consigue un buen control del ritmo en la FA o una reversión a RS.

Las **valvulopatías** se encuentran en un 30% aproximadamente de los pacientes con FA (13, 14). La FA causada por una distensión de la aurícula izquierda (AI) es una manifestación precoz de estenosis y/o insuficiencia mitral, sin embargo, ocurre en fases tardías de la valvulopatía aórtica.

Las **miocardiopatías**, incluidas las enfermedades cardíacas eléctricas primarias (15), suponen un riesgo aumentado de FA, especialmente en pacientes jóvenes.

Ciertas miocardiopatías relativamente raras se encuentran en un 10% de los pacientes con FA (13,14). Una pequeña proporción de pacientes con FA «aislada» presentan mutaciones conocidas para miocardiopatías «eléctricas».

La **comunicación interauricular** se asocia a FA en un 10-15% de los pacientes.

Otros **defectos cardíacos congénitos** con riesgo de FA son los pacientes con ventrículos únicos, tras la operación de Mustard para la transposición de las grandes arterias o después de la cirugía de Fontan.

La **cardiopatía isquémica** está presente en más del 20% de la población con FA (13,14). No se conoce si la enfermedad coronaria no complicada *per se* (isquemia auricular) predispone a la FA ni cómo la FA interacciona con la perfusión coronaria (16).

La **disfunción tiroidea** manifiesta puede ser la única causa de FA y puede predisponer a complicaciones relacionadas con la misma. En registros recientes se ha visto que el hipertiroidismo y el hipotiroidismo son causas relativamente infrecuentes en la población con FA (13, 14), aunque la disfunción tiroidea subclínica puede contribuir a ella.

La **obesidad** se encuentra en un 25% de los pacientes con FA (14), y el índice de masa corporal medio fue 27,5 (equivalente a una obesidad moderada) en un registro alemán de gran tamaño.

La **diabetes mellitus** (DM) que requiere tratamiento médico se encuentra en un 20% de los pacientes con FA y puede contribuir al daño auricular.

La **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC) se encuentra en un 10-15% de los pacientes con FA, y probablemente es más un marcador de riesgo cardiovascular total que un factor predisponente a la FA específico.

La **apnea del sueño** (SAOS), especialmente cuando se asocia a HTA, DM y cardiopatía estructural, puede ser un factor fisiopatológico de FA debido a los aumentos en la presión y el tamaño auriculares inducidos por la apnea o los cambios autonómicos.

La **enfermedad renal crónica** está presente en un 10-15% de los pacientes con FA. La insuficiencia renal puede aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la FA, aunque hay pocos datos controlados.

El **envejecimiento** aumenta el riesgo de FA, probablemente por pérdida y aislamiento del miocardio auricular dependiente de la edad y por los trastornos de conducción asociados a ello.

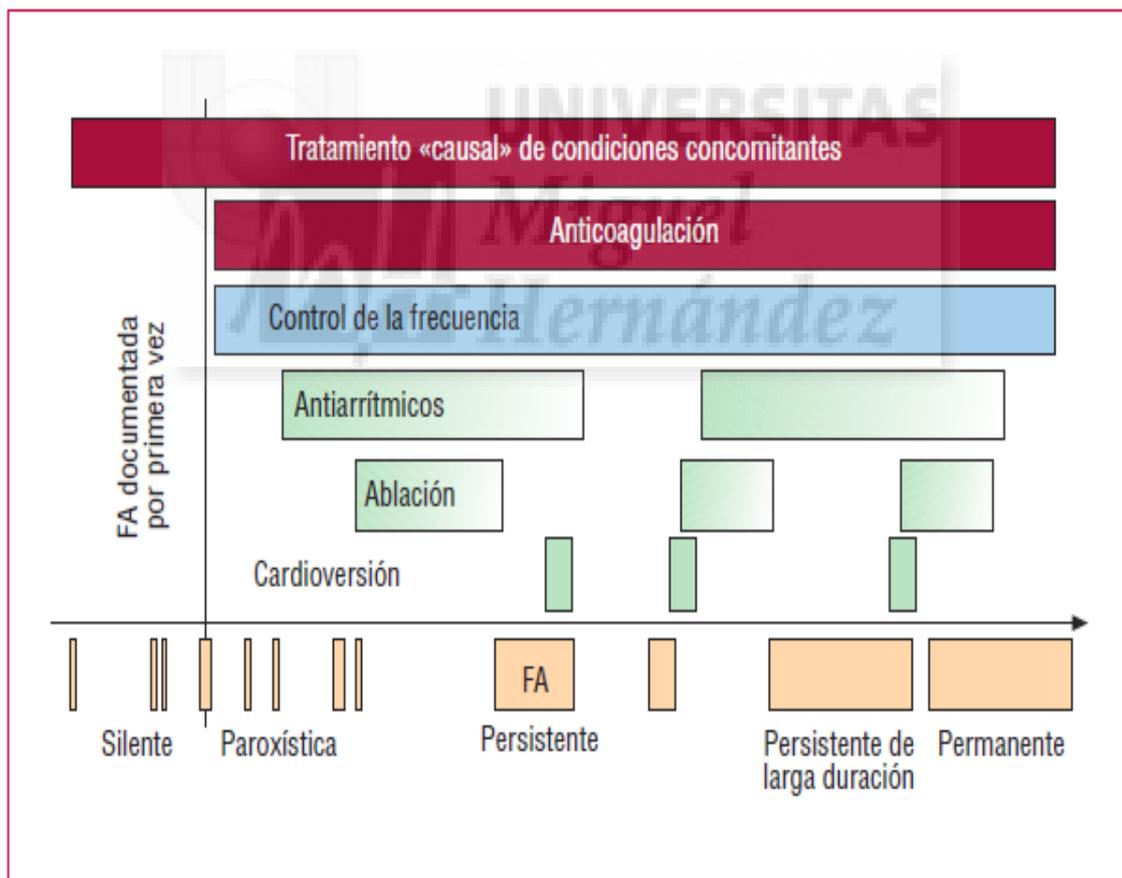
Se considera **FA aislada** aquella que afecta a pacientes de menos de 60 años sin historia clínica previa o evidencia ecocardiográfica de cardiopatía estructural.

1.2.3. Curso temporal de la fibrilación auricular.

La FA progresa desde episodios cortos y esporádicos hacia crisis más frecuentes y prolongadas. La tasa de recurrencia de FA es del 10% en el primer año desde el diagnóstico inicial y un 5% anual después. Las comorbilidades y la edad aceleran significativamente su progresión (1,17). Con el tiempo (años), muchos pacientes adquieren formas persistentes (figura 2). Solo una pequeña proporción de pacientes que no tienen enfermedades que la favorecen (véase sección 1.2.2) permanecen en FA paroxística durante varias décadas (un 2-3% de los pacientes con FA) (18). La «carga de FA» puede variar notablemente durante meses o incluso años

en un mismo paciente (1). La FA asintomática es común incluso entre pacientes sintomáticos, independientemente de si la presentación inicial fue paroxística o persistente. Es presumible que la mayor parte de los pacientes experimentan episodios asintomáticos de arritmia, a menudo autolimitados, antes de que se diagnostique la FA por primera vez.

Figura 2. Curso temporal “natural” de la FA. Los recuadros beige muestran una progresión típica de episodios de FA desde la forma silente y no diagnosticada hacia formas paroxísticas y crónicas. Los recuadros rojos indican los tratamientos que han demostrado eficacia contra los episodios adversos de la FA, como los ACV y la ICC aguda. Los recuadros verdes muestran tratamientos para aliviar síntomas que pueden reducir las complicaciones relacionadas con la FA. El control de la FC alivia síntomas y puede mejorar los resultados cardiovasculares. Tomado y modificado de Camm AJ et al (2).



I.3. Manejo de la fibrilación auricular a largo plazo.

I.3.1. Control de la frecuencia y el ritmo a largo plazo.

En los pacientes con fibrilación auricular (FA) existen dos estrategias principales: control de ritmo (mantener el ritmo sinusal con fármacos antiarrítmicos o ablación con catéter o quirúrgica), o control de frecuencia cardíaca (FC) con bloqueadores del nodo AV (NAV).

Dependiendo del curso que siga el paciente, la estrategia que se escoja inicialmente puede resultar insuficiente y se debe complementar con fármacos o intervenciones del control del ritmo. Es probable que la FA de larga duración dificulte el mantenimiento de RS (17, 19) pero no hay datos clínicos sobre la utilidad y el beneficio del tratamiento precoz del ritmo (20).

No existe evidencia a favor ninguna de las dos estrategias cuanto a eventos a largo plazo, como supervivencia, tromboembolismo (21,22) (figuras 3 y 4) En las tablas 3 y 4 se resumen los ensayos clínicos aleatorizados que han comparado los resultados de las estrategias de control de ritmo frente a control de FC en pacientes con FA (21,22,23,24,25,26,27).

Figura 3. Resultados del estudio AFFIRM- Fueron randomizados 4060 pacientes con fibrilación auricular a estrategia de control de ritmo o control de frecuencia. El objetivo primario fue mortalidad total. Hubo una tendencia casi significativa hacia reducción de mortalidad con control de frecuencia (21,3 vs 23,8%, hazard ratio 0,87, 95% CI 0,75 a 1,01). Tomado de Wyse DG et al (21).

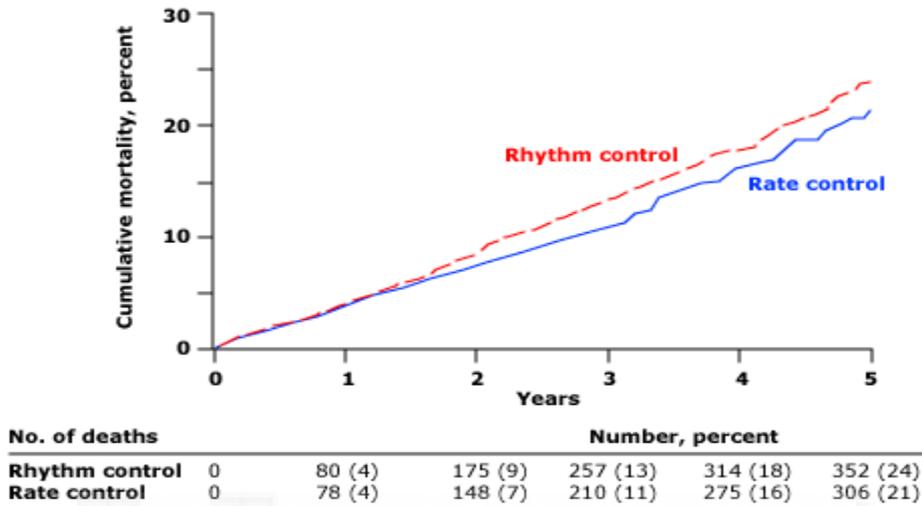


Figura 4. Resultados del estudio RACE- 522 pacientes con fibrilación auricular recurrente o persistente fueron asignados aleatoriamente a estrategia de control de ritmo vs estrategia de control de frecuencia. El objetivo primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, sangrado, implantación de marcapasos y efectos secundarios de fármacos antiarrítmicos. Hubo una tendencia casi significativa hacia menos incidencia del objetivo primario en el grupo de control de frecuencia (17,2% vs 22,6% con control de frecuencia, hazard ratio 0,73, 90% IC 0,53 a 1,01). Tomado de Van Gelder IC et al. (22).

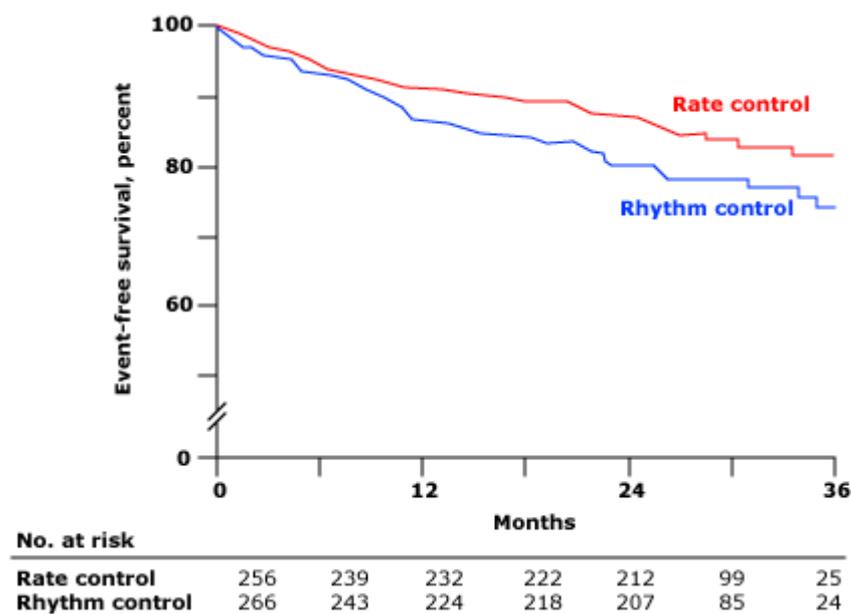


Tabla 3. Características generales de los estudios clínicos de control del ritmo y control de la frecuencia en pacientes con FA (22,23,24,25,26,27). AFFIRM: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; HOT CAFÉ: How to Treat Chronic Atrial Fibrillation; J-RHYTHM: Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation; PIAF: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; RACE: RATE Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation; STAF: Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

Estudio	Ref.	Pacientes, n	Edad (años), media	Seguimiento (años), media	Criterios de inclusión	Resultado principal	Pacientes que alcanzan el resultado principal, n		
							Control de frecuencia	Control del ritmo	P
PIAF (2000)	92	252	61	1	FA persistente (7-360 días)	Mejoría sintomática	76/125 (60,8%)	70/127 (55,1%)	0,32
AFFIRM (2002)	86	4.060	69,7	3,5	FA paroxística o persistente edad \geq 65 años, o riesgo de ACV o muerte	Mortalidad de cualquier causa	310/2.027 (25,9%)	356/2.033 (26,7%)	0,08
RACE (2002)	87	522	68	2,3	FA persistente o flutter durante < 1 año y 1-2 cardioversiones en 2 años y ACO	Variable combinada: muerte cardiovascular, ICC, hemorragia grave, implante de marcapasos, episodios tromboembólicos, efectos adversos graves de los antiarrítmicos	44/256 (17,2%)	60/266 (22,6%)	0,11
STAF (2003)	88	200	66	1,6	FA persistente (> 4 semanas y < 2 años), tamaño AI > 45 mm, ICC NYHA II-IV, FEVI < 45%	Variable combinada: mortalidad global, complicaciones cerebrovasculares, RCP, episodios embólicos	10/100 (10%)	9/100 (9%)	0,99
HOT CAFÉ (2004)	89	205	60,8	1,7	Primera FA persistente, clínicamente manifiesta (\geq 7 días y < 2 años), edad 50-75 años	Variable combinada: episodios tromboembólicos, hemorragia mayor/intracraneal	1/101 (1%)	4/104 (3,9%)	> 0,71
AF-CHF (2008)	90	1.376	66	3,1	FEVI \leq 35%, síntomas de ICC, historia de FA (\geq 6 h o cardioversión eléctrica en los últimos 6 meses)	Muerte cardiovascular	175/1.376 (25%)	182/1.376 (27%)	0,59
J-RHYTHM (2009)	91	823	64,7	1,6	FA paroxística	Variable combinada de mortalidad total, infarto cerebral sintomático, embolia sistémica, hemorragia mayor, hospitalización por insuficiencia cardíaca, discapacidad física/psicológica	89/405 (22%)	64/418 (15,3%)	0,012

Implicaciones de los estudios de control del ritmo frente a control de la frecuencia.

Existe una desconexión clara entre el resultado clínico deletéreo que se obtiene en los pacientes con FA respecto a los que están en RS y los

beneficios percibidos del mantenimiento del ritmo sinusal, por una parte (véase la sección I.2) y el resultado de prácticamente todos los estudios clínicos sobre «frecuencia frente a ritmo», por otra (21,22,25). El resultado del estudio ATHENA (28) (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg b.i.d. for the prevention of cardiovascular Hospitalisation or death from any cause in patiENTs with Atrial fibrillation/atrial flutter) es una primera señal de que el mantenimiento del RS de una forma segura puede prevenir algunas consecuencias importantes de la FA, aunque un único estudio clínico no es suficiente para reconciliar las discrepancias.

Se puede concluir que el control de la FC es una estrategia razonable en pacientes de edad avanzada, en los que la carga de síntomas relacionados con la FA se considera aceptable. El tratamiento de control del ritmo es razonable para mejorar los síntomas, pero no debe servir para interrumpir el tratamiento antitrombótico, el tratamiento de control de la frecuencia o el tratamiento de la cardiopatía subyacente. Se necesitan estudios controlados que evalúen los efectos de la ablación con catéter y los FAA seguros comparados con la estrategia de control de la frecuencia. Estudios como el CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) o el EAST (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial) se han diseñado para tal fin, pero aún no tenemos los resultados. No obstante, no es fácil pensar a priori que el tratamiento ablativo pueda aplicarse a la población general con FA. Por todo ello, queda claro que los FAA siguen y seguirán teniendo un papel relevante en el tratamiento a largo plazo.

La elección de una u otra estrategia es determinada por varios factores (figura 5) como tolerancia clínica durante los episodios de FA, además de otros factores que pueden afectar al éxito del control del ritmo como edad, cardiopatía subyacente, tamaño de la AI.

Hay escenarios en los que debe ser considerada de inicio la estrategia de control de ritmo y la utilización de fármacos antiarrítmicos para mantenimiento de ritmo sinusal, como los siguientes:

- ✓ Síntomas limitantes a pesar de adecuado control de FC.
- ✓ Disfunción ventricular secundaria a FC rápida (taquimiopatía).
- ✓ Episodios frecuentes y/o sintomáticos de FA paroxística/persistente.
- ✓ Preferencia del paciente.

En aquellos pacientes en los que elegimos la estrategia de control de ritmo, el objetivo principal es mejorar los síntomas, reduciendo la frecuencia y duración de los episodios y los ingresos hospitalarios, por lo que cualquier recurrencia de FA no necesariamente implica fracaso del régimen antiarrítmico y suspensión del mismo, esta decisión dependerá de la frecuencia, duración y tolerabilidad de las recurrencias durante el tratamiento con dicho fármaco.

1.3.2 Objetivos de control de frecuencia y fármacos.

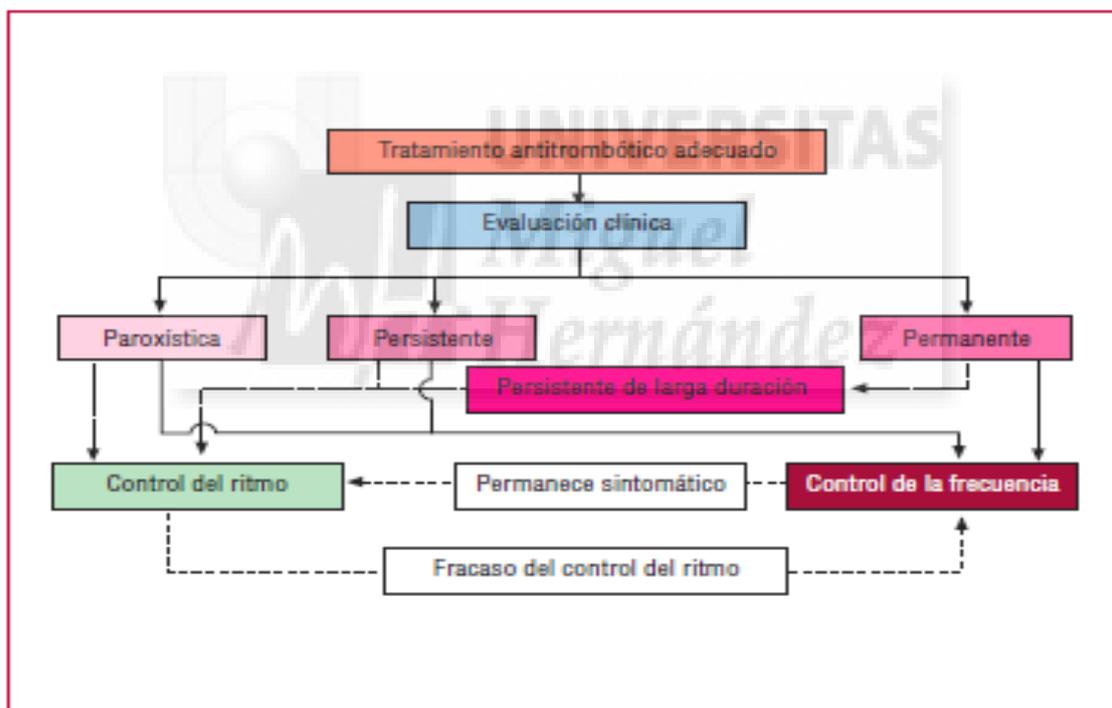
El estudio RACE II (RATE Control Efficacy in permanent atrial fibrillation) no ha identificado un beneficio del control estricto de la frecuencia frente a un control más laxo en 614 pacientes aleatorizados a una de las dos estrategias terapéuticas (29). El control laxo de la frecuencia

consideró un valor de FC en reposo < 110 lpm en la FA como diana terapéutica, mientras que el control estricto de la frecuencia tenía como objetivo alcanzar una FC en reposo < 80 lpm y un aumento adecuado de la FC durante el ejercicio moderado. La variable principal combinada se alcanzó en 81 pacientes (38 en el grupo de control laxo de la frecuencia y 43 en el grupo de control estricto de la frecuencia). Los síntomas, los episodios adversos y la calidad de vida fueron similares en ambos grupos. Los pacientes asignados al grupo de control laxo de la frecuencia realizaron menos visitas al hospital. Este estudio ha demostrado que en los pacientes incluidos en el ensayo RACE II, presumiblemente pacientes sin síntomas graves debidos a frecuencias ventriculares altas, es razonable realizar un tratamiento de control laxo de la FC.

Los resultados del estudio RACE II y observaciones previas en estudios no aleatorizados indican que se debe utilizar una estrategia inicial de control laxo de la frecuencia, con un objetivo de FC en reposo < 110 lpm. Si los pacientes permanecen sintomáticos a pesar de alcanzar dicho objetivo, se debe buscar un control de la frecuencia más estricto. La FC debe reducirse hasta que el paciente esté asintomático, los síntomas se vuelvan tolerables o se reconozca que los síntomas se deben a la enfermedad subyacente más que a la frecuencia o el ritmo ventriculares. Cuando se adopta una medida de control estricto de la frecuencia (FC en reposo < 80 lpm y < 110 lpm durante el ejercicio moderado), se debe realizar una monitorización Holter de 24 h para evaluar las pausas y la bradicardia. En aquellos que permanecen sintomáticos a pesar del control

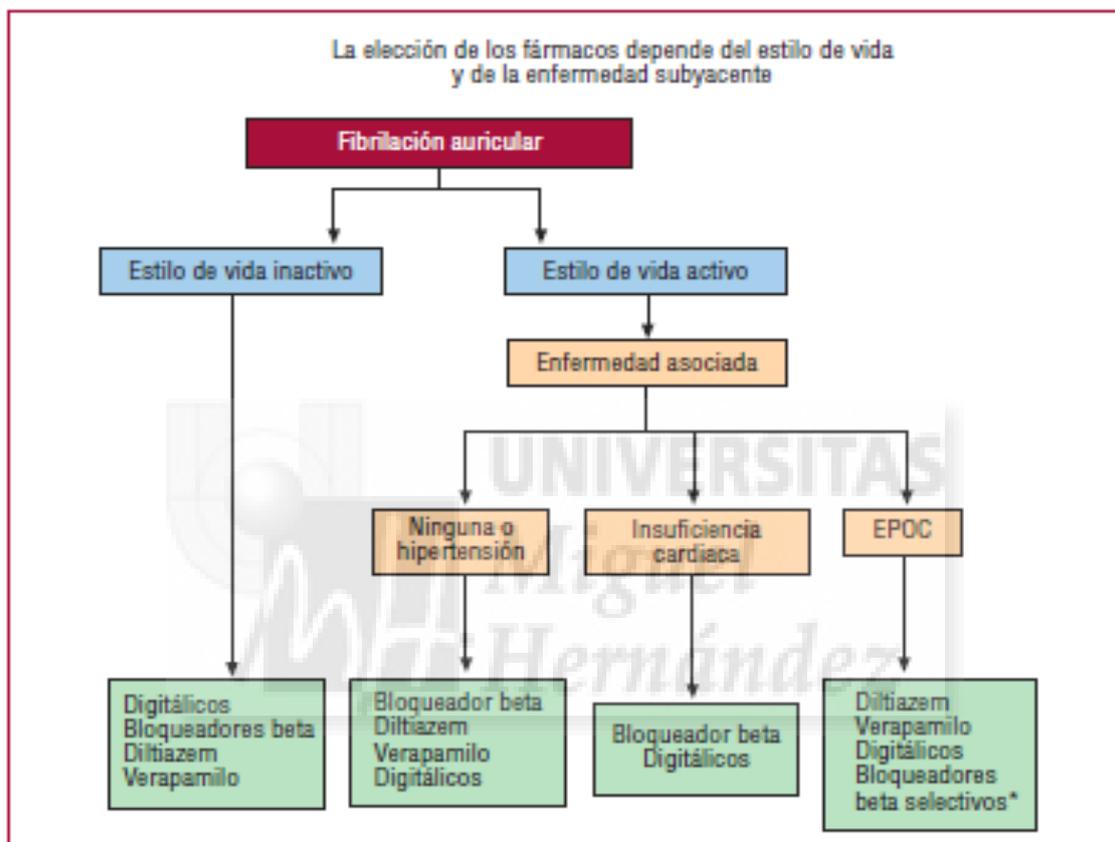
estricto de la frecuencia, se puede considerar una estrategia de control del ritmo.

Figura 5. Elección entre estrategia de control de FC y estrategia de control del ritmo. El control de la FC es necesario en la mayoría de los pacientes con FA excepto cuando ésta sea lenta durante la FA de forma natural. El control del ritmo puede añadirse al control de la FC cuando el paciente esté sintomático a pesar de un control adecuado de la misma o cuando se seleccione una estrategia de control del ritmo debido a factores como el grado de los síntomas, la edad joven o la actividad física importante. La FA permanente se maneja mediante control de FC, excepto si se considera factible restablecer el RS cuando la categoría de FA se reclasifica como «persistente de larga duración». La FA paroxística se suele manejar con estrategias de control del ritmo, sobre todo cuando es sintomática y no hay cardiopatía subyacente asociada o es mínima. Las líneas continuas indican la estrategia de manejo de primera línea, las líneas discontinuas representan los objetivos que habría que alcanzar y las líneas punteadas indican los enfoques alternativos que pueden utilizarse en pacientes seleccionados. Tomado de Camm et al. (2).



La elección de los fármacos para el control de la frecuencia depende de la edad, la cardiopatía subyacente y el objetivo del tratamiento (figura 6).

Figura 6. Fármacos para control de FC. *Se pueden utilizar dosis bajas de BB selectivos beta-1 en EPOC cuando el control de no sea adecuado con los antagonistas no dihidropiridínicos del calcio y digoxina. Los digitálicos (digoxina y digitoxina) son eficaces para el control de la FC en reposo, pero no durante el ejercicio. La amiodarona también se utiliza para el control de la FC en pacientes que no respondan a digitálicos, BB o antagonistas no dihidropiridínicos del calcio. Si no se logra el objetivo de control de FC en monoterapia se pueden asociar fármacos (excepto BB y Calcioantagonistas no dihidropiridínicos, por su efecto inótrupo negativo). Tomado de Camm et al. (2).



I.3.3. Tratamiento inicial o upstream.

En los últimos años, se ha descrito una serie de ensayos que investigan más allá del tratamiento convencional para la prevención de la FA, lo que se conoce como "tratamiento upstream" (30,31). Ninguno de los recientes ensayos controlados con placebo a doble ciego sobre antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) han podido mostrar resultados convincentes (31,32,33,34,35). Ahora hay muy pocas razones

para considerar el uso de tal tratamiento para la prevención de la FA recurrente en pacientes con cardiopatía subyacente leve o nula. Se recomienda un tratamiento adecuado, intensivo y precoz de la enfermedad subyacente (HTA, IC y FEVI reducida) con IECAs, ARA II y antialdosterónicos. Puede estar justificado prescribir concomitantemente un ARA-II o un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y un fármaco antiarrítmico para aumentar la probabilidad de mantener el RS tras la Cv (31). La evidencia que respalda el uso de estatinas para la prevención primaria y secundaria de la FA, excepto en el caso de FA postoperatoria, es insuficiente (36,37).

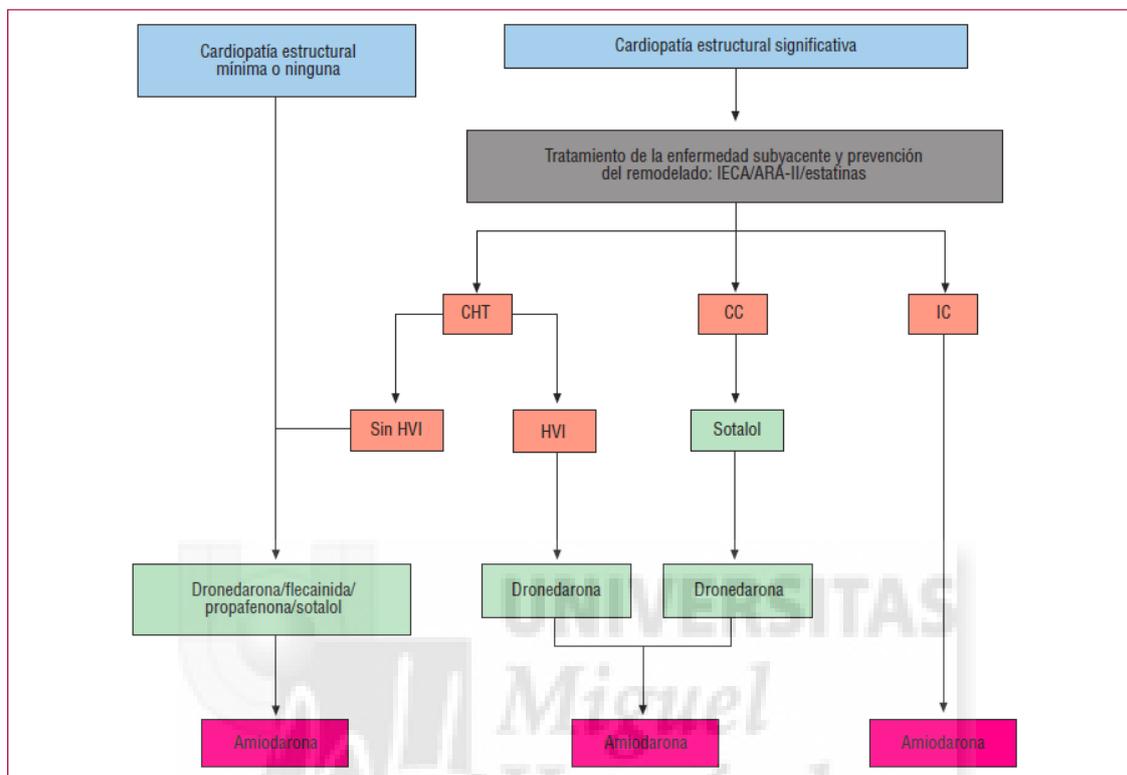
I.3.4. Fármacos antiarrítmicos para mantenimiento de ritmo sinusal. Recomendaciones actuales.

Cuando se ha elegido la estrategia de control de ritmo, las recomendaciones para elegir el FAA dependen de la presencia o no de cardiopatía de base y del tipo de cardiopatía (38) (figura 7).

La terapia antiarrítmica óptima debería ser a la vez eficaz y segura, con escasa toxicidad (incluyendo bajo potencial proarrítmico)(38,39).

La seguridad y eficacia de los FAA ha sido analizada en un metaanálisis realizado en 2012, que incluyó 56 ensayos clínicos (n=20.771) en los que dichas drogas fueron comparadas con placebo, otros antiarrítmicos o controles sin tratamiento (40). Los hallazgos fueron los siguientes:

Figura 7. Elección del fármaco antiarrítmico según la enfermedad subyacente. Los agentes antiarrítmicos aparecen por orden alfabético en cada cuadro de tratamiento.; CC: cardiopatía coronaria; CHT: cardiopatía hipertensiva. Tomado y modificado de Camm A.J. 2012 (41).



- Comparado con placebo, antiarrítmicos clase IA (disopiramida, quinidina), clase IC (flecainida, propafenona), y clase III (amiodarona, dofetilide, dronedarona, sotalol) redujeron la tasa de recurrencia de FA; odds ratio (OR) 0.19-0.70). Los betabloqueantes también redujeron el riesgo (OR 0.62) (tabla 8).

- Se incrementó la mortalidad por todas las causas, comparado con controles, con los antiarrítmicos de clase A (OR 2.39, 95% CI 1.03-5.59) y sotalol (2.47, 95% CI 1.2-5.05). El resto de antiarrítmicos estudiados no modificaron la mortalidad.

Tabla 4. Resultados de estudios controlados randomizados para mantenimiento de ritmo sinusal con fármacos antiarrítmicos después de cardioversión de fibrilación auricular. Los datos de esta tabla no pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica debido a que la elección de la droga antiarrítmica variará dependiendo de factores como la presencia o ausencia de enfermedad coronaria o de insuficiencia cardíaca. Adaptado de McNamara RL (38).

Drug	Odds ratio versus control (95% CI, number of trials)	Trials reporting side effect	
		Sustained ventricular, arrhythmia, percent	Cessation or decreased dose, percent
Amiodarone	6.8 (4.0 to 11.4, 2 trials)	0	0 to 9
Propafenone	3.0 (2.0 to 4, 7, 4 trials)	0 to 3	3 to 25
Disopyramide	2.9 (1.4 to 6.1, 2 trials)	0	0 to 55
Sotalol	2.5 (1.7 to 3.7, 4 trials)	0 to 5	5 to 13
Flecainide	4.3 (1.3 to 14.1, 3 trials)	0	0 to 20 percent
Quinidine	2.7 (1.1 to 6.8, 4 trials)	0 to 12	4 to 58
Azimilide	1.6 (1.2 to 2.2, 1 trial)	1	5

- Todas las drogas excepto amiodarona, dronedarona, y propafenona incrementaron proarritmia de forma significativa.
- El impacto potencial de estos fármacos en fallo cardíaco o riesgo de ictus no fue evaluado.

Estos datos corroboran que los FAA pueden reducir las recurrencias de FA. En general, usar FAA duplica la probabilidad de mantener el RS frente al placebo (38), pero su uso está limitado por sus efectos adversos extracardíacos (especialmente en el caso de amiodarona) y cardíacos (riesgo de proarritmia).

Proarritmia: Se define como el potencial para generar o aumentar ectopia, inducir o agravar taquicardias ventriculares monomórficas (TVM), torsades de pointes o fibrilación ventricular (tablas 4 y 6).

Una droga que inicialmente es segura puede transformarse en proaritmica cuando el paciente desarrolla coronariopatía, insuficiencia cardíaca o es tratado con otros fármacos que potencian su arritmogenicidad. Por lo que se hace esencial la elección de la droga antiarrítmica más segura según el escenario clínico.

Los FAA alteran la función de los canales cardíacos de sodio y/o potasio, sea enlenteciendo la conducción (antagonistas de los canales de sodio) o prolongando el periodo refractario (antagonistas de los canales de potasio)(42).

La prolongación del periodo refractario (prolongación de la repolarización) provoca el alargamiento del QT, que puede ser excesivo si la dosis es demasiado alta, si se reduce la excreción, si existe una predisposición genética a un intervalo QT prolongado o si el paciente tiene un metabolismo farmacológico genéticamente prolongado (43).

El alargamiento de la conducción, al igual que la provocada por los fármacos Ic, ocasiona un ensanchamiento del complejo QRS, que es más marcado a frecuencias cardíacas rápidas (44).

La prolongación del intervalo QT puede provocar Torsades de Pointes (TDP) y los FAA que bloquean el canal de potasio de la corriente rectificadora tardía (IKr y/o IKs) pueden provocar TDP en hasta una 5% de los pacientes (45). Las TDP relacionadas con fármacos es más probable que

se produzcan en el contexto de una frecuencia cardíaca lenta, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia e hipomagnesemia), sexo femenino, síndrome del QT largo congénito no conocido y pausas asociadas a la reversión de la FA a RS (46). El uso concomitante de fármacos que interfieran con el metabolismo hepático de los FAA también puede ocasionar una prolongación del QT. El aclaramiento urinario reducido de medicaciones excretadas por vía renal también puede ocasionar toxicidad.

La taquicardia ventricular (TV) puede ocurrir en pacientes que estén tomando fármacos antiarrítmicos. Esta complicación está descrita en pacientes que toman medicamentos de tipo IC con infarto de miocardio previo y función ventricular deprimida (49).

También puede desencadenarse un flutter auricular con frecuencia auricular lenta y una conducción AV 1:1 que provoque un ensanchamiento del complejo QRS y colapso hemodinámico, especialmente con fármacos de clase IC (50). Esta última complicación generalmente puede evitarse asociando fármacos que bloqueen el NAV.

A menudo se provocan bradiarritmias como resultado de la supresión del nodo sinusal o la reducción de la conducción a través del nodo AV. Estas complicaciones se ven con mayor frecuencia en los pacientes mayores con enfermedad del nodo sinusal subyacente (51).

Tabla 5. Clasificación de fármacos antiarrítmicos según su mecanismo de acción. APD: action potential duration.* Disponible únicamente como presentación iv en EEUU. Procainamida oral está disponible en otras partes. • l-sotalol tiene propiedades betabloqueantes y actividad de clase III; d-sotalol es un agente puro de clase III. El disponible comercialmente es sotalol mezcla racémica (igual parte) Tomado de Vaughan Williams (47).

Vaughan Williams classification of antiarrhythmic drugs

Class IA - slows conduction velocity (less than class IC) and prolongs action potential duration (APD)
Disopyramide
Procainamide*
Quinidine
Class IB - has no effect on conduction velocity and may shorten APD
Lidocaine*
Mexiletine
Phenytoin
Class IC - slows conduction and may prolong APD (mild)
Flecainide
Propafenone
Class II - blocks beta adrenergic receptors
Beta blockers
Class III - prolongs APD and has no effect on conduction
Amiodarone
Dofetilide
Ibutilide*
Sotalol*
Dronedarone
Class IV - calcium channel blockers
Nondihydropyridine calcium channel blockers (verapamil and diltiazem)

Existe cierta controversia con respecto a la necesidad de iniciar en régimen hospitalario los FAA para tratamiento de la FA. La principal preocupación es que pueda desencadenarse TDP. Este efecto proarrítmico ocurre con fármacos que prolongan la repolarización (clases IA y III) y casi nunca se ve con flecainida y propafenona. Tal como se ha expuesto, la pausa asociada a la reversión de FA a RS puede facilitar la aparición de TDP.

Por lo tanto, en pacientes con FA paroxística es recomendable iniciar FAA con capacidad de generar TDP cuando el paciente se encuentre en RS.

Tabla 6. Tipos de proarritmia durante el tratamiento con fármacos antiarrítmicos para la fibrilación auricular o flutter de acuerdo con la clasificación de Vaughan Williams. Tomado de Fuster V. (48).

Ventricular proarrhythmia
<ul style="list-style-type: none"> • Torsade de pointes (Vaughan Williams class IA and type III drugs) • Sustained monomorphic ventricular tachycardia (usually class IC drugs) • Sustained polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation without long QT interval (class IA, IC, and III drugs)
Atrial proarrhythmia
<ul style="list-style-type: none"> • Provocation of recurrence (probably class IA, IC, and III drugs) • Conversion of atrial fibrillation (AF) to flutter (usually class IC drugs) • Increase of defibrillation threshold (a potential problem with class IC drugs)
Abnormalities of conduction or impulse formation
<ul style="list-style-type: none"> • Accelerate ventricular rate during AF (class IA and type IC drugs) • Accelerate conduction over accessory pathway (digoxin, type IV drugs) • Sinus node dysfunction, atrioventricular block (almost all drugs)
Vaughan Williams classification of AADs used for the treatment of atrial fibrillation or flutter
Class IA - Disopyramide, procainamide, quinidine
Class IC - Flecainide, propafenone
Class III - Amiodarone, dofetilide, ibutilide, sotalol
Class IV - Nondihydropyridine calcium channel blockers (diltiazem and verapamil)

A diferencia de los fármacos que alargan el intervalo QT, el inicio en el hospital de fármacos tipo IC (que solamente deberían utilizarse en pacientes con corazones estructuralmente normales) y amiodarona (que puede utilizarse en cualquier tipo de cardiopatía) no suele ser necesaria. La prolongación del intervalo QT es frecuente con amiodarona pero no se asocia habitualmente a un riesgo importante de TDP (<1%) a menos que el

intervalo QT corregido esté significativamente prolongado (>500 milisegundos) (52).

El **sotalol** es un antiarrítmico de clase III, bloqueador de los canales de potasio, pero con la particularidad de un efecto de bloqueo beta bien marcado. La eficacia antiarrítmica en la prevención de recurrencias de FA es similar a las de la flecainida y la propafenona e inferior a la de amiodarona, el estudio SAFE-T (53) demostró que su eficacia antiarrítmica en la prevención de FA en el grupo de pacientes isquémicos es similar a la de amiodarona. El sotalol presenta como principal inconveniente su proarritmogénesis, pues es un conocido prolongador del intervalo QT. No se recomienda a mujeres, pacientes con marcada hipertrofia ventricular izquierda, bradicardia importante, disfunción renal, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Como se ha comentado previamente, la preocupación con los **fármacos IC** (flecainida y propafenona) es la reversión de FA a flutter auricular con conducción 1:1 a los ventrículos y la inestabilidad hemodinámica. Por lo tanto, se recomienda el uso de fármacos que bloqueen el nodo AV asociados a los fármacos tipo IC (2). (Los antiarrítmicos Ic se explicarán detalladamente en la sección I.4.)

A pesar del inicio seguro del FAA, sigue existiendo la posibilidad a largo plazo de efectos proarrítmicos. Por lo tanto, es importante que médicos y pacientes sean conscientes de las circunstancias que pueden hacer que medicamentos que se hayan tolerado bien pasen a ser peligrosos. Es el caso del inicio de un tratamiento con diuréticos o con determinados antibióticos en pacientes que estén tomando fármacos que

alarguen el QT o el de la aparición de insuficiencia renal en pacientes que estén tomando antiarrítmicos que se eliminan por vía renal como sotalol o dofetilide.

La **amiodarona** es la droga antiarrítmica más eficaz para mantenimiento de RS, como se ha demostrado en varios ensayos clínicos (53,54,55,56). Sin embargo es la que más efectos adversos a largo plazo acarrea (38); particularmente tiroideos, pulmonares, neurológicos, cutáneos, oculares... que pueden ser desde leves hasta potencialmente letales (tabla 7).

Tabla 7. Tipo e incidencia de efectos secundarios asociados a tratamiento con amiodarona. Tomado de Goldschlager N. et al. (57); Vorperian VR. Et al.(58) Harjai KJ. Et al. (59).

Side effect	Incidence, percent
Lung	
Cough, especially with infiltrates on chest radiography and reduced DLCO	5 to 15 (>400 mg/day) 1 to 2 (≤400 mg/day)
Thyroid	
Hypothyroidism and hyperthyroidism	2 to 24 3 to 4 (≤400 mg/day)
Heart	
Bradycardia and atrioventricular block	3 to 5
Proarrhythmia	<1
Liver	
Serum AST or ALT more than two times normal	15 to 50 1 to 2 (≤400 mg/day)
Hepatitis and cirrhosis	<3
Eye	
Corneal microdeposits	>90
Halo vision, especially at night	<5
Optic neuritis	1
Skin	
Photosensitivity	25 to 75
Blue discoloration	<10
Gastrointestinal tract	
Nausea, anorexia, and constipation	30 4 to 5 (≤400 mg/day)
Central nervous system	
Varied manifestations including ataxia, paresthesias, peripheral neuropathy, sleep disturbance, impaired memory, and tremor	3 to 30 4 to 5 (≤400 mg/day)
Genitourinary tract	
Epididymitis and erectile dysfunction	<1

La **dronedarona** es un fármaco similar a la amiodarona al que se ha retirado la molécula de yodo. Diferentes estudios han demostrado una eficacia antiarrítmica superior frente a placebo (60,28). En el estudio DIONYSOS (61) demostró menor eficacia que amiodarona pero mayor seguridad. Presenta bajo potencial proarrítmico. La Agencia Europea del Medicamento recomienda controles periódicos de función hepática. Debido a su seguridad la dronedarona, queda en primera línea terapéutica (41) excepto para pacientes con insuficiencia cardíaca y/o disfunción ventricular, a raíz los resultados de los estudios ANDROMEDA (62) y PALLAS (63) (ver sección I.5 donde se comentará detalladamente el fármaco).

Recomendaciones actuales para la elección del tratamiento antiarrítmico para mantenimiento de RS a largo plazo.

Las recientes guías de la ESC publicadas en agosto de 2012 (41) hacen unas recomendaciones basadas más en la seguridad que en la eficacia de los FAA. Esta filosofía se basa en la falta de confianza en la eficacia a largo plazo de los FAA y su alto grado de complicaciones, tanto por su proarritmogenia y toxicidad extracardíaca.

Debido a esto, según las recomendaciones actuales, amiodarona queda relegada como fármaco de segunda elección para aquellos casos en los que fracasen otro u otros regímenes antiarrítmicos, siendo de primera elección solo si existe insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda inferior a 40%) (41) (figura 7). En estos pacientes no deben utilizarse sotalol, flecainida,

propafenona ni dronedarona, debido a que se ha demostrado incremento de mortalidad en varios estudios (64),(65),(66),(67), (62), (63).

En el resto de escenarios, excluyendo la IC o disfunción de VI significativa la elección del FAA se realizará como sigue:

- En ausencia de cardiopatía estructural relevante o en presencia de cardiopatía hipertensiva sin hipertrofia ventricular izquierda (HVI) significativa se utilizará como primera elección uno de los siguientes: dronedarona, flecainida, propafenona o sotalol (2),(41),(68),(69) (figura 7).

- Si existe cardiopatía hipertensiva con HVI significativa (definida como grosor de paredes ventriculares superior a 14 mm), se utilizará como fármaco de primera línea dronedarona ya que ha sido evaluada en este escenario y resultado segura (2). En estos pacientes con HVI significativa secundaria a HTA, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica, existe isquemia subendocárdica y anomalías electrofisiológicas subyacentes, con el consiguiente incremento del riesgo de proarritmia que hace desaconsejar el uso de sotalol, flecainida y propafenona.

- En presencia de cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda se utilizará de primera elección dronedarona (por los resultados del estudio ATHENA (28) que se comentará detalladamente en la sección I.5) o sotalol. El estudio SAFE-T (53) demostró que la eficacia antiarrítmica de este último fármaco en la prevención de FA en el grupo de pacientes isquémicos era similar a la de amiodarona.

Flecainida y propafenona están contraindicados en esta población, ya que en el ensayo CAST que incluyó pacientes con antecedente de infarto de miocardio, flecainida incrementó la mortalidad comparada con placebo (49), aunque propafenona no fue utilizada en este estudio y no tiene el mismo potencial proarrítmico que flecainida (69), no se recomienda en pacientes con cardiopatía estructural subyacente (70).

El concepto de cardiopatía estructural se hace extensivo a otras afecciones cardíacas como valvulopatías, cardiopatías congénitas y cardiomiopatías, ya que en estudios retrospectivos flecainida ha demostrado aumento de proarritmia y mortalidad en estas cardiopatías (71).

I.4. Flecainida.

I.4.1. Propiedades farmacodinámicas

La flecainida es un FAA que pertenece al Grupo IC de la clasificación de Vaughan Williams (tabla 5). Posee propiedades anestésicas locales y actúa como estabilizador de membrana, interfiriendo en la corriente rápida de entrada de Na durante la despolarización de la célula miocárdica, sin afectar la duración del potencial de acción. Deprime la conducción tanto a nivel auricular como ventricular, aunque este efecto es mucho más marcado a nivel del sistema His-Purkinje. En pacientes portadores de vías accesorias funcionantes produce un aumento de los periodos refractarios de la vía anómala, tanto en sentido anterógrado como retrógrado, aunque el aumento es mucho más pronunciado a nivel de la conducción retrógrada. Flecainida no suele modificar la FC ni la

presión arterial. Ha demostrado poseer un efecto inótropo negativo moderado, con disminución de la fracción de eyección.

I.4.2. Propiedades farmacocinéticas

Por vía oral la biodisponibilidad sistémica de flecainida es de un 90-95% (72). La absorción no se modifica por la ingesta de alimentos ni antiácidos. La flecainida no sufre transformación presistémica (efecto de primer paso). Los niveles plasmáticos pico se obtienen al cabo de 3 horas y tras la administración oral de 200 mg, el nivel plasmático pico alcanzado es de 341 ng/ml. El volumen medio de distribución es de 8,3 l/kg y la unión a proteínas es baja (alrededor del 40-50%).

La vida media plasmática es de 20 horas, oscilando entre 7 y 23 horas en individuos normales y tiende a ser mayor (de 14 a 26 horas) en pacientes con enfermedad cardíaca, incluso en ausencia de IC (72) (73). Los niveles en estado de equilibrio se alcanzan en 3-5 días, no observándose acumulación plasmática del fármaco con el tratamiento crónico.

La mayor parte de flecainida se metaboliza a nivel hepático por CYP2D6. Dado que flecainida se elimina fundamentalmente a nivel renal (en un 80-90% y de 10 a 15% de forma inalterada), la deficiencia de la enzima tiene un menor efecto sobre su farmacocinética.

I.4.3. Indicaciones terapéuticas en arritmias supraventriculares

En pacientes con taquicardia supraventricular sin cardiopatía de base, flecainida está indicada en:

- Prevención:
 - Fibrilación/Flutter auriculares paroxísticos sintomáticos, de forma especial en la FA paroxística.
 - Taquicardia Paroxística Supraventricular (TPSV).
 - Taquicardia auriculoventricular por reentrada nodal.
 - Taquicardias mediadas por vías accesorias de conducción anterógrada o retrógrada (como el Síndrome de Wolff-Parkinson-White).
- Tratamiento:
 - FA asociada a la presencia de vías accesorias (Síndrome de Wolf-Parkinson-White).
 - Reversión a RS de la Fibrilación/Flutter auriculares paroxísticos. Con la peculiaridad de que las arritmias de inicio reciente responden más rápidamente.

Ambas presentaciones, oral e intravenosa, han demostrado su eficacia en la Cvf de este tipo de arritmia.

I.4.4. Dosis

- Prevención de arritmias paroxísticas supraventriculares: Dosis inicial: 50 mg cada 12 horas; incrementar 50 mg cada 12 horas adicionales a intervalos cada 4 días; máximo 300 mg al día.

- Estrategia “pill in the pocket”: Dosis ambulatoria cuando el paciente percibe entrada en fibrilación auricular: 200 mg vía oral (si peso <70 Kg), 300 mg (peso \geq 70 kg). No debe repetirse su administración en un plazo inferior a 24 horas.

- Insuficiencia renal: Si TFG (tasa de filtrado glomerular) \leq 50 mL/minuto: reducir dosis un 50%; el incremento de dosis debe realizarse con precaución a intervalos superiores a 4 días. Si la TFG es inferior a 35 ml/min la dosis máxima inicial no será superior a 100 mg día (50 mg cada 12 horas) y ajustarse posteriormente. En estos pacientes se recomienda la monitorización de niveles plasmáticos.

I.4.5. Evidencia disponible.

- Comparados con placebo los antiarrítmicos Ic han demostrado ser más eficaces en mantenimiento de RS a 6 meses y en prolongar el tiempo hasta recurrencia de FA (74) (75)(76) (77) (78) (79) (80) (81).

- Flecainida y propafenona presentan similar eficacia (81) (82): En un estudio randomizado que incluyó 200 pacientes con FA paroxística sin cardiopatía estructural, la eficacia definida como mantenimiento de RS o presencia de escasos episodios de FA paroxística a un año fue de 77% con flecainida y 75% con propafenona respectivamente, con un balance de riesgo beneficio aceptable. No hubo diferencias significativas en cuanto a seguridad y eficacia con ambas drogas (81).

- En un metaanálisis que evaluó ensayos que incluyeron pacientes con FA persistente refractaria a antiarrítmicos clase I o sotalol que fueron tratados con flecainida (200 o 300 mg/d, 163 pacientes) o amiodarona

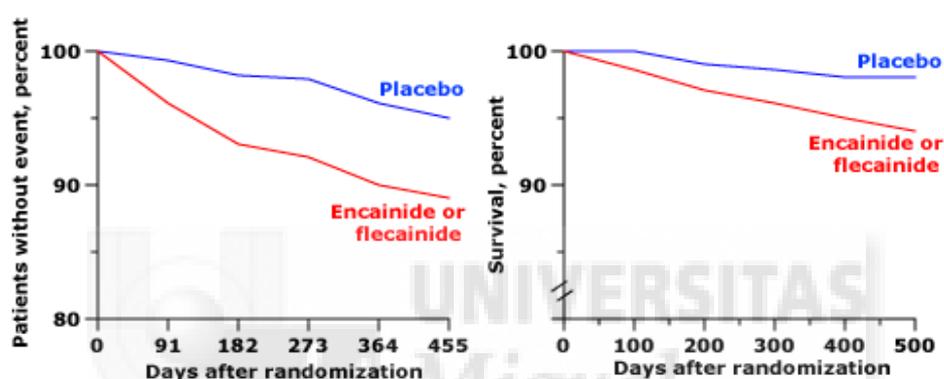
(200 o 400 mg/d, 315 pacientes) tras la Cv, el mantenimiento de RS a 12 meses fue significativamente mayor con amiodarona (60% vs 34% con flecainida). El porcentaje de pacientes que precisó discontinuación del tratamiento con amiodarona o flecainida fue similar: 9,5 y 8,6% respectivamente. No se evaluó mortalidad y proarritmia. Este análisis sugiere que amiodarona es más eficaz que flecainida e igual de bien tolerado en el manejo de FA persistente (83).

A pesar del beneficio reportado para prevención de recurrencias de FA, la toxicidad asociada con estas drogas ha restringido su uso. Las complicaciones cardíacas de los antiarrítmicos de clase Ic incluyen empeoramiento de IC, bradicardia e inducción de arritmias auriculares y ventriculares en un 7 a un 27% de casos. Por otro lado su eficacia es limitada pues hasta en un 13% de pacientes la FA recurre o se transforma en flutter auricular persistente (84).

Como se ha señalado previamente el uso de flecainida se restringe a aquellos pacientes que no tienen cardiopatía estructural, particularmente coronariopatía, debido a los resultados del ensayo randomizado multicéntrico a doble ciego Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) (49) diseñado para evaluar si la supresión de arritmias ventriculares asintomáticas con flecainida, encainida o moricizine vs placebo, en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente (de 6 meses a dos años) reducía la incidencia de muerte súbita, se informaba de un exceso de mortalidad de dos a tres veces superior en los pacientes tratados con encainida o flecainida, debida a causa arrítmica o shock tras recurrencia de

infarto agudo de miocardio durante un seguimiento medio de 10 meses (49)(figura 8).

Figura 8. Incremento de mortalidad cardíaca con flecainida y encainida. Resultados del estudio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) en pacientes con latidos ventriculares prematuros después de infarto agudo de miocardio. En el grupo que recibía encainida o flecainida comparado con el que recibía placebo, había un porcentaje significativamente inferior de pacientes sin eventos cardíacos (muerte o parada cardíaca resucitada) (panel izquierdo, $p = 0.001$) y una tasa menor de supervivencia (panel derecho, $p = 0.0006$). La causa de muerte fue arritmia o paro cardíaco. Tomado de Echt DS et al. (49).



I.4.6. Contraindicaciones

- Insuficiencia cardíaca con independencia de la clasificación NYHA.
- Bloqueo AV de 2º o 3er grado, o bloqueo completo de rama derecha (BCRD) asociado a hemibloqueo izquierdo (bloqueo bifascicular), excepto en portadores de marcapasos.
- Enfermedad coronaria (basado en los resultados del CAST (49)).
- FA de larga evolución en la que no se ha intentado la conversión a RS y en pacientes con valvulopatía clínicamente significativa.
- Shock cardiogénico o en caso de hipersensibilidad conocida.

- Hipersensibilidad a principio activo o a alguno de los excipientes.

I.4.7. Reacciones adversas

✓ >10%:

- Sistema nervioso central: Mareo (19 a 30%).
- Trastornos oculares: Perturbaciones visuales (16%).
- Respiratorios: Disnea (10%).

✓ 1 a 10%:

• Cardiovasculares: Palpitaciones (6%), dolor torácico (5%), edema (3,5%), taquicardia (1 a 3%), proarritmia (4 a 12%), disfunción sinusal (1,2%), síncope. Los efectos proarítmicos es más probable que se presenten en pacientes con cardiopatía de base y/o deterioro ventricular izquierdo significativo. En pacientes con flutter auricular el uso de flecainida se ha asociado a conducción AV 1:1 resultando en una aceleración de la respuesta ventricular. Este efecto es más frecuente en pacientes que se les administra una inyección iv de flecainida en cardioversión, suele ser de corta duración y revierte rápidamente tras el cese del tratamiento.

• Sistema nervioso central: Cefalea (4 a 10%), fatiga (8%), nerviosismo (5%), síntomas adicionales que ocurren con una frecuencia de entre 1-3%: fiebre, malestar general, hipoestesis, paresia, ataxia, vértigo, somnolencia, tinnitus, ansiedad, insomnio, depresión.

- Dermatológicos: Rash (1 a 3%).

- Gastrointestinales: Náuseas (9%), estreñimiento (1%), dolor abdominal (3%), anorexia (1 a 3%), diarrea (0,7 a 3%).

- Neuromusculares y esqueléticos: Temblor (5%), debilidad (5%), parestesia (1%).

- Oculares: Diplopía (1 a 3%), visión borrosa. Generalmente transitorios y que desaparecen incluso continuando o reduciendo la dosificación.

- ✓ ≤1%: Alopecia, alteración de umbral de estimulación, amnesia, angina, bloqueo AV de segundo y tercer grado, bradicardia, broncoespasmo, fallo cardíaco, depósitos corneales, despersonalización, euforia, dermatitis exfoliativa, granulocitopenia, Aumento del intervalo PR, sabor metálico, neuropatía, incremento paradójico de frecuencia ventricular en FA-flutter, parestesia, fotofobia, neumonitis, prurito, fotosensibilidad, aumento de la duración del QRS, edema, hinchazón labios-lengua-boca, discinesia tardía, trastornos de la sangre (generalmente leves): trombocitopenia, leucopenia y eritropenia, retención urinaria, urticaria.

- ✓ Otros: (frecuencia no especificada): Astenia, hipotensión, alucinaciones, vómitos, raramente lesión hepática (hepatocelular o colestásica) con ictericia reversible al suspender el tratamiento, convulsiones, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar.

I.4.8. Precauciones de empleo

- Efecto arritmogénico de flecainida: Puede inducir nuevas arritmias o empeorar arritmias existentes. La manifestación de este efecto puede ir desde unas contracciones ventriculares prematuras hasta el desarrollo de arritmias ventriculares. Se desaconseja su uso en arritmias ventriculares que pongan en peligro la vida del paciente.

- Presencia de síntomas sugestivos de IC: Como consecuencia de su efecto inótrupo negativo, flecainida puede inducir o agravar una situación de IC que pudiera no haber sido confirmada médicamente, debe por ello ser prescrita bajo supervisión estricta de la función cardiaca en pacientes con historia o síntomas sugestivos de IC.

- La flecainida disminuye la sensibilidad endocárdica de los marcapasos. En enfermos portadores de marcapasos sólo debe administrarse flecainida en unidades cardiológicas que dispongan de los medios necesarios para una adecuada monitorización.

- Pacientes con insuficiencia renal o hepática: Como la eliminación de flecainida del plasma puede ser significativamente más lenta en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa, flecainida no deberá utilizarse en estos casos a menos que los beneficios potenciales claramente superen los riesgos de su utilización. En tales casos se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos, que se deben mantener entre 0,2 y 1 µg/ml.

- Pacientes con enfermedad del nodo sinusal: Deberá de ser usado con extrema precaución en estos pacientes dada la posibilidad de aparición de bradicardia sinusal o paro cardiaco.

- Efectos sobre la conducción cardíaca: Produce enlentecimiento de la conducción cardíaca con incrementos dosis dependientes de los intervalos PR y QT y del complejo QRS. Deberá disminuirse la dosis en caso de que el ensanchamiento del complejo QRS aumente más del 25% de los valores basales. Así mismo deberá de ser administrado con precaución en pacientes con alteraciones previas de la conducción y se interrumpirá el tratamiento si se produjese bloqueo AV, bloqueo completo de rama (BCR) permanente o bloqueos sinoauriculares.

Si se modificase la posología de flecainida o de otros tratamientos concomitantes que puedan afectar a la conducción cardíaca, los pacientes deberán ser controlados mediante ECG, especialmente aquellos con alteraciones previas de la conducción.

- Pacientes con trastornos electrolíticos: La hipocalcemia o hipercalcemia pueden modificar los efectos de los antiarrítmicos de la clase I. Deberían corregirse estos desequilibrios antes de iniciar un tratamiento con flecainida.

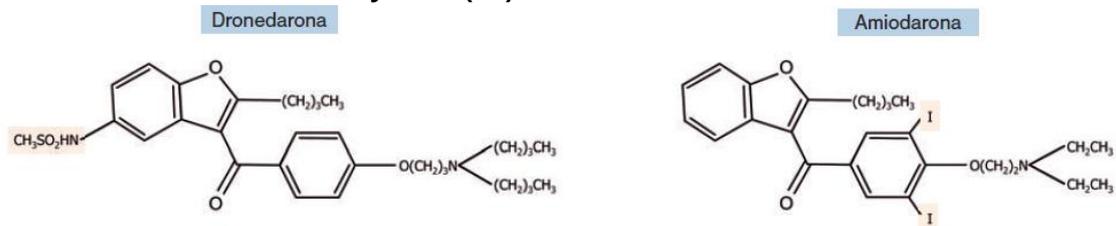
I.5. Dronedarona

El clorhidrato de dronedarona es un derivado benzofurano de la amiodarona. A diferencia de la amiodarona, la dronedarona (Figura 9):

- Carece de átomos de yodo, razón por lo que produce una menor incidencia de alteraciones de la función tiroidea.

- Presenta un grupo dibutilamino en la región N-terminal que reduce la liposolubilidad del fármaco y se traduce en una semivida más corta y en un menor riesgo de acumulación tisular.

Figura 9. Estructuras químicas y principales diferencias entre dronedarona y amiodarona. Tomado de Hoy S.M. (85).



I.5.1. Propiedades farmacodinámicas

✓ Mecanismo de acción. Dronedarona es un bloqueante multicanal, al igual que amiodarona, exhibe propiedades antiarrítmicas de las 4 clases de la clasificación de Vaughan Williams (85) (86) (figura 10):

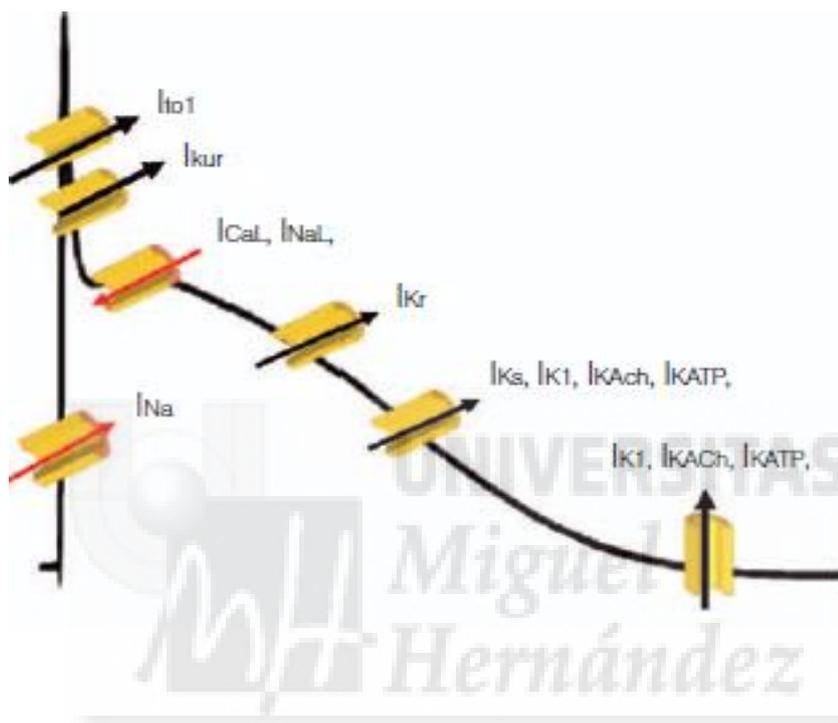
- Clase III: Inhibe diversas corrientes de salida de potasio que participan en la repolarización cardíaca (incluyendo I_K (Ach), I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} , $I_{to 1}$) prolongando el potencial de acción cardíaco y los periodos refractarios.

- Clase Ib: Inhibe las corrientes de sodio (clase Ib), tanto la corriente rápida de entrada de sodio I_{Na} responsable de la fase 0 de rápida repolarización del potencial de acción, efecto que aumenta al acelerar la FC (bloqueo frecuencia dependiente) como la corriente lenta de entrada de sodio (I_{NaL}) que participa en la fase 2 (meseta) del potencial de acción. Además prolonga la reactivación de los canales de sodio, lo que contribuye a prolongar los periodos refractarios cardíacos.

- Clase IV: Inhibe la corriente de entrada de calcio (I_{CaL}) que participa en la fase lenta (meseta) del potencial de acción.

- Clase II: Antagoniza de forma no-competitiva los receptores α - y β -adrenérgicos cardiacos (87) (88).

Figura 10. Corrientes que participan en la génesis del potencial de acción auricular y que son inhibidas por la dronedarona. Tomado y modificado de Tamargo et al. (86).



Dronedarona también presenta acciones vasodilatadoras sistémicas y coronarias. Este efecto vasodilatador es independiente de la activación de la vía óxido nítrico implicado en la vasodilatación producida por amiodarona y podría estar relacionado con el bloqueo de los canales de Ca^{2+} tipo-L en las células musculares lisas vasculares (89).

✓ Efectos electrofisiológicos. En modelos animales y en pacientes, la dronedarona disminuye la FC (pero menos que la amiodarona) y prolonga la duración de potenciales de acción y de los períodos refractarios en todos los tejidos cardíacos y a todas las frecuencias de estimulación (85)

(86) (90) (91) así como los intervalos RR, PR, QRS del ECG , sin ningún efecto marcado o un incremento débil del intervalo QTc . Dronedarona disminuye la presión arterial y, en el estudio DIONYSOS, producía un mayor efecto antihipertensivo que la amiodarona (61), también disminuye la contractilidad del miocardio ($dp/dt_{máx}$), pero este efecto se contrarresta por su acción vasodilatadora por lo que no modifica la FEVI, y reduce el consumo miocárdico de oxígeno.

I.5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dronedarona se absorbe bien por vía oral (al menos un 70%), pero su biodisponibilidad es solo del 4%, ya que sufre un intenso efecto de primer paso. La biodisponibilidad absoluta de dronedarona (junto con la comida) es de un 15%. Después de la administración oral en condiciones de alimentación el pico de concentraciones plasmáticas de dronedarona y del principal metabolito circulante (metabolito N-debutilo) se alcanzan en 3-6 horas y los valores estables en 4-8 días de tratamiento.

Dronedarona se une a la albúmina (99%, se biotransforma extensamente a través de la isoforma CYP 3^a4 del citocromo P450 (CYP450). La vía metabólica principal incluye una N- debutilación para formar el principal metabolito activo, seguido de procesos de desaminación oxidativa y oxidación; las monoaminooxidasas contribuyen al metabolismo de este metabolito N-debutilo.

Aproximadamente el 84% de la dosis administrada se excreta en las heces y el 6% en la orina en forma de metabolitos (no se encuentra dronedarona en la orina). La semivida de eliminación terminal de la

dronedarona es de 14-24 horas, es decir, que el fármaco ha desaparecido completamente del organismo a las 2 semanas de suspender el tratamiento. Se desconoce si la dronedarona y/o sus metabolitos se eliminan por diálisis.

Poblaciones especiales. No se han observado diferencias en los parámetros farmacocinéticos relacionadas con edad, peso y el sexo (85) (86), aunque en pacientes de 65 años o mayores los niveles de dronedarona son un 23% más altos, en mujeres los niveles de dronedarona y de su metabolito N-debutilo son por término medio de 1,3 a 1,9 veces más altas comparadas con hombres.

En sujetos con insuficiencia hepática moderada, los niveles de dronedarona no ligada aumentan 2 veces. La del metabolito activo disminuye alrededor de un 47%. La dronedarona no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave, estando contraindicado su uso en esta población.

Debido a la baja excreción renal del fármaco, no se han observado diferencias farmacocinéticas en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada con respecto a los pacientes con función renal normal. Sin embargo, la dronedarona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] <30 ml/min) (anexo 2-ficha técnica).

1.5.3. Indicaciones terapéuticas.

Dronedarona está indicada para el mantenimiento del RS después de una Cv efectiva en pacientes adultos y clínicamente estables con FA

paroxística o persistente (anexo 2- ficha técnica). No debe administrarse a pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda ni a pacientes con episodios anteriores o actuales de IC (62).

I.5.4. Dosis.

El tratamiento con dronedarona se puede iniciar en pacientes ambulatorios. La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día (un comprimido en desayuno y otro en cena). El tratamiento con FAA de Clase I o III debe discontinuarse antes de comenzar con dronedarona. La información que existe sobre el mejor momento para pasar de amiodarona a dronedarona es escasa. Se debe tener en cuenta que amiodarona puede tener una duración de acción larga después de su interrupción debido a su larga vida media.

- Edad avanzada: La eficacia y seguridad de los pacientes de edad avanzada que no tenían otras enfermedades cardiovasculares fue comparable a la de los pacientes más jóvenes, del número total de sujetos en estudios clínicos con dronedarona, el 73% tenía 65 años o más y el 34% 75 años o más.

- Insuficiencia hepática: está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave por ausencia de datos. No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

- Insuficiencia renal: está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 30 ml/min). No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal ligera-moderada.

I.5.5. Evidencia disponible.

La dronedarona es el FAA mejor evaluado en pacientes con FA, siendo el más estudiado en ensayos clínicos, multicéntricos, prospectivos y aleatorizados. Actualmente disponemos de seis ensayos clínicos que utilizan placebo como comparador-DAFNE (92), EURIDIS/ADONIS (60), ANDROMEDA (62), ATHENA (28) y PALLAS (63) y un ensayo clínico en el que se compara de forma directa la eficacia y seguridad de amiodarona y dronedarona – DIONYSOS (61) con más de 10.000 pacientes estudiados en ellos. No hay ningún otro fármaco del que se tenga tanta información para esta arritmia. La mayoría de estos estudios incluyeron exclusivamente pacientes con FA, pero alguno, tan importante como el estudio ATHENA (28), también incluyó a pacientes con flutter auricular, por lo que sus conclusiones también son extrapolables a pacientes con esta arritmia. Por el contrario, no existe información publicada sobre la posible utilidad de este fármaco para otras arritmias supraventriculares, como la taquicardia auricular o las taquicardias supraventriculares por reentrada nodal o por vía accesoria. En ellas es posible que el fármaco pudiera tener efectos preventivos de episodios arrítmicos, pero es difícil justificar su uso por la extensa experiencia y buenos resultados que se tiene con otros antiarrítmicos, y especialmente con otros tratamientos, como la ablación con catéter (93).

El **DAFNE** (92) (*Dronedarone Atrial Fibrillation study after Electrical cardioversión*) es un estudio de búsqueda de dosis que definía la variable principal como el tiempo hasta recaída de la fibrilación auricular (FA) durante 6 meses de seguimiento. Los resultados demostraron que la dosis

más adecuada de dronedarona era de 400mg/12h, y que su uso, respecto a placebo, suponía una reducción del riesgo del 55% (Intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 28-72; p=0,001).

Los ensayos **EURIDIS** (*EUROpean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedarone for the maintenance of Sinus rhythm*) y **ADONIS** (*American–Australian–African trial with DronedarONE In atrial fibrillation or flutter for the maintenance of Sinus rhythm*) (60) con 612 y 625 pacientes respectivamente (n=1.237) fueron dos ensayos paralelos, con idéntico diseño y protocolo (multicéntricos, controlados con placebo y doble-ciego), que se desarrollaron simultáneamente en Europa y en América-Australia-África. La variable principal fue el tiempo hasta la primera recidiva de FA tras un seguimiento de 12 meses. Ambos estudios combinados mostraron tiempos hasta la recaída de 53 y 116 días en el caso de placebo y de dronedarona, respectivamente (*Hazard Ratio* [HR]=0,75; IC 95%: 0,65-0,87; p<0,0001), resultados que se repitieron al analizar los datos de cada estudio por separado (reducción de riesgo a un año del 29% y del 26% en EURIDIS y ADONIS respectivamente). Respecto a la seguridad, dronedarona se mostró como un tratamiento seguro y bien tolerado, siendo los efectos adversos registrados de grado leve a moderado, y no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que sufrieron efectos adversos entre el grupo de tratamiento activo y de placebo (67,4% frente al 62,8%).

En el estudio **ANDROMEDA** (62) (*ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity DecreAse*) se analizó el valor de la dronedarona frente a placebo

en 627 pacientes con fallo cardiaco descompensado recientemente. Los criterios de inclusión requerían que el paciente necesitara diuréticos, tuviera una fracción de eyección (FE) $<0,35\%$ y al menos un episodio de insuficiencia cardiaca (IC) clase III-IV (clasificación NYHA) en el mes anterior a la aleatorización. La variable principal de eficacia consistía en la incidencia de mortalidad por cualquier causa y de hospitalización.

A los dos meses, tras realizar un análisis intermedio de los resultados, se decidió suspender el ensayo debido a la mayor incidencia de muerte en el grupo de dronedarona frente a placebo (8% frente al 3,8%, HR= 3,13; IC 95%: 1,07-4,25; $p=0,027$). La mayoría de las muertes fueron debidas a fallo cardiaco, relacionándose, por parte de los autores del estudio, con un fallo en la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes del receptor de la misma (ARAII), sin poderse descartar que fuera un hallazgo casual.

Sin duda, el ensayo más trascendente y con mayor repercusión clínica es el **ATHENA** (28) (*A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarona 400 mg b.i.d. for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter*), que aleatorizó 4.628 pacientes a dronedarona o placebo. Los pacientes debían tener FA paroxística o persistente o flutter, siendo la variable principal una combinación de número de hospitalizaciones por causa cardiovascular (CV) y muerte, y el tiempo de seguimiento de 21 ± 5 meses. El resultado fue favorable a la dronedarona con un HR=0,76 (IC 95%: 0,69-0,84; $p<0,0001$). Se registraron 116 muertes en el grupo de dronedarona frente a 139 en el grupo de placebo, de las cuales 63 fueron de origen cardiovascular en el grupo de

dronedarona frente a 90 en el grupo de placebo (HR=0,71; IC 95%: 0,51-0,98; p=0,03).

El grupo de dronedarona presentó mayores tasas de bradicardia, náusea y diarrea, y un aumento en los niveles de creatinina séricos respecto al grupo de placebo.

También hubo un caso de *torsades de pointes* en el grupo de dronedarona.

El **ATHENA** (28) es el primer ensayo clínico aleatorizado que demuestra un beneficio en los objetivos primarios clínicos con un FAA. No existe ningún otro estudio que haya demostrado una reducción de la mortalidad cardiovascular con este grupo de fármacos, y además lo hace en una población de pacientes muy bien tratada y con un escrupuloso seguimiento clínico.

Tras el éxito del estudio ATHENA, se publicaron los resultados del estudio **PALLAS** (63) (Permanent Atrial fibrillation outcome Study using dronedarone on top of standard therapy), un ensayo clínico que evalúa el tratamiento con dronedarona en pacientes con FA permanente. En los enfermos que se mantuvieron en FA permanente en el estudio ATHENA se observaron los mismos beneficios clínicos que en el grupo total; esta fue la razón de diseñarse el estudio PALLAS. Dado que dronedarona había demostrado ser capaz de reducir la FC y la presión arterial (PA), se postuló que este efecto antiadrenérgico podría prevenir potencialmente la aparición de arritmias ventriculares malignas, y por ello, los autores plantearon la hipótesis de que el tratamiento con dronedarona podría reducir la aparición de episodios CV (cardiovasculares) en pacientes con FA de alto riesgo.

Se incluyeron pacientes de más de 65 años de edad con una historia de FA permanente de más de seis meses de evolución y con factores de alto riesgo para presentar episodios CV (que se concretaba en enfermedad coronaria conocida, ACV previo, IC sintomática, FEVI por debajo del 40%, enfermedad vascular periférica o la combinación de una edad superior a 75 años, HTA y diabetes). Es un estudio que aleatorizó a los pacientes a recibir dronedarona o placebo. Hubo dos objetivos primarios principales, la combinación de ictus, embolia sistémica, infarto de miocardio o muerte por una causa CV; y una combinación de hospitalización por una causa CV o muerte. Estaba diseñado para incluir 10.800 pacientes, pero se detuvo prematuramente por razones de seguridad tras haber incluido 3.236 pacientes y comprobar que aquellos en tratamiento con dronedarona presentaron una tasa significativamente superior de episodios CV en el seguimiento.

El único ensayo que compara dronedarona con otro fármaco antiarrítmico es el ensayo **DIONYSOS** (61) (*Randomized Double blind trial to evaluate efficacy and safety of drOnedarone [400 mg b.i.d.] vs. amiodarone [600 mg q.d. for 28 daYS, then 200 mg qd thereafter] for at least 6 mOnths for the maintenance of Sinus rhythm in patients with atrial fibrillation*), un estudio aleatorizado y doble ciego con 504 pacientes, que compara la eficacia y seguridad de dronedarona (400 mg/12h) frente a amiodarona (600 mg/día durante 28 días y 200 mg/día a continuación) durante un periodo de seguimiento de 6 meses. Se definieron como variables principales la recaída de FA o discontinuación prematura debido a fallo de eficacia, la discontinuación prematura por intolerancia, eventos tiroideos, hepáticos, pulmonares, neurológicos, cutáneos u oculares. Se

realizó un estudio adicional en el que los episodios gastrointestinales se analizaban por separado por considerarse de menor gravedad.

Los resultados demostraron que amiodarona resultaba más eficaz que dronedarona, en lo que a recaída de FA o discontinuación prematura por falta de eficacia o intolerancia se refiere (HR=1,59; IC 95%: 1,28-1,98; $p<0,0001$).

Cuando se evaluó el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para conseguir el efecto buscado, era favorable a amiodarona; por cada 5 pacientes tratados con amiodarona en lugar de dronedarona, un paciente obtiene el beneficio clínico buscado.

La variable de seguridad demostró una tendencia favorable a dronedarona, presentándose una discontinuación prematura por intolerancia del 39,3% en el grupo de dronedarona frente a un 44,5% en el grupo de amiodarona (HR=0,80; IC 95%: 0,60-1,07; $p=0,129$). Calculando el número necesario de pacientes a tratar para producir daño (NNH), se observaba que por cada 17pacientes tratados con dronedarona en lugar de con amiodarona, 1 paciente sufriría efectos adversos. Sin embargo, se observaron más efectos gastrointestinales en el grupo de dronedarona, principalmente diarrea, uno de los cuales fue calificado como grave. Es de destacar la reducción del riesgo relativo (RR) en la incidencia de episodios relacionados con la función tiroidea [84,2% ($p=0,0006$)] y de episodios neurológicos [87,6% ($p<0,0001$)] favorable a dronedarona.

Así mismo, un menor número de pacientes tratados con dronedarona presentó un descenso en la FC (19% frente al 29,5%, $p=0,0067$) en comparación con los tratados con amiodarona. También se observó un mayor número de prolongación de al menos 500ms del

intervalo QTc de Bazett en el grupo tratado con amiodarona respecto al tratado con dronedarona (20,5% frente al 10,9%, $p=0,0033$).

La incidencia total de efectos adversos que tuvieron como consecuencia la discontinuación del tratamiento fue mayor en el grupo de amiodarona que en el de dronedarona (17,6% frente al 12,9%), debiéndose mayoritariamente, en el caso de amiodarona, a alteraciones del ECG y a episodios tiroideos.

Es destacable la ausencia de diferencias entre ambos grupos en lo que a niveles de digoxina basales se refiere, y también que se observó una reducción del riesgo de episodios hemorrágicos del 49,6% en el grupo de dronedarona ($p=0,03$), asociada a una menor prevalencia de niveles supraterapéuticos del cociente internacional normalizado (INR).

1.5.6. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de segundo o tercer grado, o BCR, bloqueo distal, disfunción del nodo sinusal, defectos de la conducción auricular, o enfermedad del nodo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos).
 - Bradicardia < 50 latidos por minuto (lpm).
 - FA permanente con una duración ≥ 6 meses (o de duración desconocida) en la que el médico no considere necesario realizar más intentos para restaurar el RS.
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica.
- IC actual o previa o disfunción sistólica ventricular izquierda.

- Pacientes con toxicidad hepática y pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.
- Administración conjunta con inhibidores potentes del citocromo P 450 (CYP3A4) como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir.
- Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y ciertos macrólidos orales (tales como eritromicina), antiarrítmicos de clases I y III.
 - Intervalo QTc de Bazett ≥ 500 milisegundos.
 - Insuficiencia hepática grave.
 - Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min).

I.5.7. Reacciones adversas

El perfil de seguridad de dronedarona 400 mg dos veces al día en pacientes con FA o flutter auricular se basa en cinco estudios controlados con placebo (28, 60, 62, 63, 92), un total de 6.285 pacientes fueron aleatorizados (3.282 pacientes recibieron dronedarona 400 mg dos veces al día y 2.875 recibieron placebo). El seguimiento medio de los estudios fue de 13 meses. En el estudio ATHENA (28) el seguimiento máximo fue de 30 meses.

La valoración de la influencia de factores intrínsecos como sexo o edad en la incidencia de cualquier reacción adversa durante el tratamiento, mostró interacciones para el género femenino, tanto por una mayor incidencia como por una mayor gravedad de dichas reacciones.

En ensayos clínicos la interrupción temprana debido a reacciones adversas, ocurrió en el 11,8 % de los pacientes tratados con dronedarona y en el 7,7% en el grupo placebo. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento fueron trastornos gastrointestinales (3,2% de los pacientes frente al 1,8% en el grupo placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con dronedarona 400 mg dos veces al día en los cinco estudios fueron diarrea, náuseas y vómitos, fatiga y astenia.

La tabla 8 enumera las reacciones adversas observadas con dronedarona 400 mg dos veces al día en pacientes con FA o flutter auricular según la clasificación de órganos del sistema y en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$). Dentro de cada frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8. Tipo e incidencia de reacciones adversas asociadas al tratamiento con dronedarona. Tomado de .Ficha técnica de dronedarona (anexo 2).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
Trastornos de sistema nervioso			Disgeusia	Ageusia
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardíaca congestiva (ver subsección c)	Bradicardia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Vómitos Nauseas Dolor abdominal Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de función hepática anómalas		Lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda potencialmente mortal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash (incluyendo generalizado, macular, máculo-papular) Prurito	Eritemas (incluyendo eritema y rash eritematoso) Eczema Reacción de fotosensibilidad Dermatitis alérgica Dermatitis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga Astenia		
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre* Prolongación del QTc Bazett #			

* ≥ 10 % cinco días después del inicio del tratamiento
> 450 mseg en hombres ≥ 470 mseg en mujeres

En cinco estudios controlados con placebo (92), (60), (62), (28), (63) la ICC sucedió en el grupo dronedarona con porcentajes comparables al placebo (muy frecuente 11,2% frente a 10,9%). Este porcentaje debe considerarse en el contexto de la incidencia de ICC que subyace elevada en los pacientes con FA. También se han notificado casos de ICC durante la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida). (Ficha técnica dronedarona: anexo 2)

En los cinco estudios controlados con placebo realizados con este FAA (28, 60, 62, 63, 92), el 0,6% de los pacientes del grupo de dronedarona presentaron acontecimientos pulmonares en comparación con el 0,8% de los pacientes que recibieron placebo. Durante la postcomercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar (frecuencia desconocida), habida cuenta de que un porcentaje de pacientes había sido tratado previamente con amiodarona.

I.5.8. Precauciones de empleo

Durante la administración de dronedarona se recomienda una monitorización estrecha y periódica de la función cardíaca, hepática y pulmonar. Si reaparece la FA se debe considerar la interrupción del tratamiento con dronedarona, así como si aparece alguna de las circunstancias enumeradas en el apartado previo de contraindicaciones.

Es necesaria la monitorización de los fármacos administrados conjuntamente como digoxina y anticoagulantes.

- Pacientes que desarrollan FA permanente durante el tratamiento: En base a los resultados del ensayo PALLAS, que como se ha comentado previamente incluyó pacientes con FA permanente y factores de riesgo CV, siendo interrumpido prematuramente debido a un exceso de mortalidad cardiovascular, ACV e ICC en pacientes tratados con dronedarona; se recomienda realizar ECGs regularmente, al menos cada 6 meses y si los pacientes desarrollan FA permanente, el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse.

- Pacientes con IC y/o disfunción sistólica VI: Dado que como se ha indicado previamente, dronedarona está contraindicada en pacientes hemodinámicamente inestables, con antecedentes pasados o actuales de ICC y disfunción sistólica del VI; los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados para detectar síntomas de ICC. Durante el tratamiento se han notificado de forma espontánea acontecimientos de ICC de nueva aparición o empeoramiento de la misma. Debe advertirse a los pacientes que consulten con un médico si desarrollan o sufren signos o síntomas de la ICC. Si apareciera ICC el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse.

Durante el tratamiento se debe realizar un seguimiento de los pacientes por si desarrollan disfunción sistólica del VI y si esta apareciera el tratamiento debe interrumpirse.

- Lesiones hepáticas: Se han notificado lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda potencialmente mortal, en pacientes tratados con dronedarona durante la post-comercialización.

Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, después de una semana y de un mes tras iniciar el tratamiento y mensualmente durante 6 meses, a los 9 y 12 meses y posteriormente de forma periódica.

Si los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) están incrementados ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), deben determinarse de nuevo en un plazo de 48 a 72 horas. Si se confirman como $\geq 3 \times$ LSN, el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse. Con posterioridad se realizará una monitorización y estrecha vigilancia de los pacientes hasta la normalización de los niveles de ALT.

Debe aconsejarse a los pacientes que informen inmediatamente a su médico sobre cualquier síntoma de daño hepático potencial, tales como inicio de dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar en general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito.

- Control del incremento de creatinina en plasma: Se ha observado un incremento de la creatinina plasmática (incremento medio $10 \mu\text{mol/L}$) con dronedarona 400 mg dos veces al día en sujetos sanos y pacientes. En la mayoría de los pacientes este incremento sucede al comienzo del tratamiento y alcanza la meseta después de 7 días. Se recomienda medir los valores de creatinina en plasma antes y a los 7 días después del inicio con dronedarona. Si se observa un incremento de la creatininemia, debe volver a medirse después en otros 7 días. Si no se observa otro incremento, este valor debe utilizarse como la nueva referencia del nivel basal teniendo en cuenta que esto es esperable con dronedarona. Si por el

contrario la creatinina sérica continua aumentando se deberán investigar otras causas y considerar la interrupción del tratamiento.

Durante la postcomercialización se han notificado aumentos importantes de la creatinina tras el inicio de dronedarona. Se han registrado algunos casos de aumento del nitrógeno ureico en sangre. En la mayoría de los casos estos efectos parecen ser reversibles con la interrupción del fármaco.

- Desequilibrio electrolítico: Debido a que los FAA pueden ser ineficaces o pueden ser arritmogénicos en pacientes con hipocalcemia, cualquier deficiencia de potasio o magnesio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con dronedarona.

- Prolongación QT: La actividad farmacológica de dronedarona puede inducir prolongación moderada del intervalo QTc de Bazett (aproximadamente 10 milisegundos). Estos cambios están ligados al efecto terapéutico de dronedarona y no reflejan toxicidad. Durante el tratamiento se recomienda monitorización, incluyendo un ECG y si el intervalo QTc de Bazett es igual o superior a 500 milisegundos dronedarona debe discontinuarse.

En base a la experiencia clínica, dronedarona tiene un bajo efecto proarritmogénico y en el estudio ATHENA (28) se ha demostrado un descenso de muerte por arritmia.

Sin embargo pueden ocurrir efectos proarritmogénicos en situaciones especiales como el uso concomitante de fármacos que favorecen arritmias y/o desordenes electrolíticos.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Durante la postcomercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar. La aparición de disnea o tos no productiva puede estar relacionada con toxicidad pulmonar y los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados clínicamente. Si se confirma toxicidad pulmonar debe interrumpirse el tratamiento.

Se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años con múltiples comorbilidades.



II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO





En nuestro medio, los FAA para mantenimiento de RS más utilizados son amiodarona, flecainida y dronedarona. De entre los recomendados actualmente como primera línea en pacientes sin cardiopatía estructural significativa, los más prescritos en nuestro medio son flecainida y dronedarona, disponiendo de ensayos clínicos que han demostrado su eficacia y seguridad por separado comparadas frente a placebo u otros fármacos como se ha expuesto previamente.

Sin embargo no hemos encontrado en la literatura estudios que comparen de forma directa la eficacia y seguridad de ambos FAA.

Este trabajo es relevante puesto que propone analizar la utilización de flecainida y dronedarona para el mantenimiento del RS, en una población no seleccionada de pacientes consecutivos diagnosticados de FA o flutter, paroxístico o persistente, bien ingresados o valorados de forma ambulatoria, en los que se opta por estrategia de control de ritmo a largo plazo.

Los resultados obtenidos aportan información sobre eficacia y seguridad de ambos fármacos en este escenario hasta ahora no conocido en nuestro ámbito, lo que podría contribuir a la mejora del proceso terapéutico de esta entidad tan prevalente.



III. OBJETIVOS





III.1. Objetivos principales.

1. Comparar eficacia de flecainida frente a dronedarona en la práctica clínica habitual para mantenimiento de RS en pacientes con FA paroxística o persistente, analizando las recurrencias arrítmicas y estimando la probabilidad de mantenimiento en ritmo sinusal con cada uno de los fármacos estudiados, así como la necesidad de interrupción del tratamiento por falta de eficacia y las hospitalizaciones por recurrencia arrítmica.
2. Comparar la seguridad de flecainida y dronedarona, evaluando los efectos adversos totales (leves y graves) con cada uno de los fármacos.

III.2. Objetivos secundarios.

1. Analizar el perfil clínico de los pacientes en los que se prescribe cada uno de los fármacos.
2. Evaluar la relación de variables sociodemográficas, clínicas, electrocardiográficas, de terapias cardiovasculares y parámetros ecocardiográficos con la recaída en fibrilación auricular, estimando cuáles de ellas son predictoras independientes de recurrencia arrítmica.



IV. MATERIAL Y MÉTODOS





IV.1. Diseño del estudio. Inclusión de pacientes.

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy (fecha de aprobación: 23 de Diciembre de 2014).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, en el que se han incluido de forma consecutiva a todos los pacientes asistidos por FA paroxística o persistente y otras arritmias supraventriculares, en la Unidad de Cardiología del Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, tanto en planta de hospitalización como en consultas externas, en los que se inició tratamiento con flecainida o dronedarona para mantenimiento de ritmo sinusal. El periodo de inclusión fue el comprendido desde Octubre de 2010 hasta febrero de 2013. Todos los pacientes se encontraban en ritmo sinusal en el momento de la inclusión, bien tras cardioversión eléctrica, farmacológica o espontánea.

En el análisis de eficacia se comparan dos cohortes que suman un total de 123 pacientes con FA y bajo tratamiento con flecainida (n=71) o dronedarona (n=52).

Al analizar la seguridad se incluyen 147 pacientes con arritmias auriculares bajo tratamiento con flecainida (n=88p) o dronedarona (n=59).

La prescripción de uno u otro fármaco se realizó a criterio de cada facultativo especialista en Cardiología, adecuándose a las recomendaciones vigentes según las guías de práctica clínica. Se excluyeron únicamente los pacientes en los que no se realizó el seguimiento por nuestra Unidad.

IV.2. Fuentes de información.

Al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo, la información sobre las variables del estudio se extrajo de la historia clínica de los pacientes.

La mayor parte de la información se obtuvo mediante revisión de la historia clínica electrónica, también se consultaron datos de la historia clínica analógica. La historia electrónica de nuestra Unidad de Cardiología se fundamenta en una base de datos confeccionada para tal uso en el año 1994, en ella se encuentran registrados todos los datos de las visitas ambulatorias de nuestros pacientes, así como de los ingresos hospitalarios en nuestra Unidad, también integra toda la información relativa a todas las pruebas realizadas en Cardiología de nuestro hospital (ecocardiografías, pruebas de esfuerzo, Holter ECG), así como los resultados emanados de las analíticas en cada episodio asistencial, informes de radiología y de hemodinámica cardíaca.

También se extrajo información del programa de *Alta Hospitalaria*, proporcionado por la Consellería de Sanitat, donde fundamentalmente consultamos datos relativos a episodios asistenciales en Urgencias de nuestro hospital.

Se confeccionó una base de datos especialmente diseñada para el estudio, integrada en el paquete estadístico SPSS 18.0, que fue cumplimentada por un sólo investigador. Los datos se procesaron de forma confidencial garantizándose el anonimato mediante la asignación de un número de registro a cada paciente incluido.

IV.3. Variables en estudio.

Se consideraron variables principales en estudio los eventos clínicos durante el seguimiento, tanto en el análisis de eficacia como en el análisis de seguridad. El resto de variables recogidas se consideraron secundarias (sociodemográficas, clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y de terapias cardiovasculares).

IV.3.1. Variables principales del análisis de eficacia:

Se consideró recurrencia a la documentación electrocardiográfica de recaída en FA bien mediante ECG de 12 derivaciones o registro Holter ECG de 24 horas o sintomatología altamente sugestiva de la misma, definiéndose como sintomática cuando era claramente percibida por el paciente. Se registró la fecha de primera recurrencia tras inicio del FAA, considerándose como tiempo hasta recaída en FA o tiempo de mantenimiento de RS el resultante de sustraer a la fecha de recaída en FA, la fecha del inicio del FAA.

Se estimó como interrupción del tratamiento por falta de eficacia, a la fecha de suspensión del mismo por decisión del cardiólogo responsable del paciente, en base a la documentación electrocardiográfica de recurrencia arrítmica o de sintomatología altamente sugestiva de la misma.

La hospitalización por recurrencia arrítmica quedó definida por la fecha de ingreso en nuestra Unidad por recurrencia de FA.

IV.3.2. Variables principales del análisis de seguridad.

✓ Se consideraron como efectos secundarios todos aquellos que motivaron la suspensión del fármaco y en algún caso con flecainida, la reducción de dosis de mantenimiento. Se dividieron en efectos secundarios graves (disfunción ventricular y proarritmogenia) y leves (los demás).

✓ Se registraron las hospitalizaciones de causa cardiovascular en nuestra Unidad (fecha) y la fecha en la que el cardiólogo responsable decidía la interrupción del tratamiento por un efecto adverso.

✓ Según las recomendaciones vigentes consideramos hepatotoxicidad durante el seguimiento con controles analíticos, un incremento de los niveles de GOT/ALT ≥ 3 veces el límite normal superior (LSN). Los niveles de GOT

deberían determinarse de nuevo en un plazo de 48 a 72 horas y si se confirmasen como ≥ 3 veces el LSN, el tratamiento con dronedarona debía interrumpirse. La aparición de síntomas (náuseas, astenia, dolor abdominal) aún con grados menores de elevación de ALT, también se acepta como relevante para decidir interrumpir el tratamiento (94).

IV.3.3. Variables secundarias.

✓ Variables sociodemográficas:

- Edad.
- Sexo.

✓ Variables clínicas:

- Se definió hipertensión arterial como un diagnóstico previo de la misma, uso de medicación antihipertensiva o determinación de PA mayor o igual a 140/90 mmHg en varias ocasiones.
- Diabetes se definió como una determinación de glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl, o utilización de medicación antidiabética.
- Dislipemia fue definida como un diagnóstico previo de la misma, uso de tratamiento hipolipemiente o necesidad de inicio del mismo durante el seguimiento en función del riesgo cardiovascular del paciente (95).
- Se estimó la presencia de valvulopatía como el diagnóstico ecocardiográfico de estenosis y/o insuficiencia de válvulas mitral y/o aórtica de grado moderado o severo.
- La variable cardiopatía isquémica fue definida como el antecedente de dicha patología en cualquiera de sus presentaciones documentado en la historia clínica del paciente o su diagnóstico a lo largo del seguimiento.

- Se consideró miocardiopatía hipertrófica al engrosamiento de las paredes del miocardio de VI no justificado por otras causas.
- Se catalogó como insuficiencia cardíaca por la presencia de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda y/o derecha documentados en la historia clínica o evidencia ecocardiográfica de FEVI deprimida $\leq 40\%$.

✓ Variables analíticas:

- Las siguientes variables se recogieron tanto al inicio del tratamiento antiarrítmico como en las revisiones a lo largo del seguimiento: creatinina, glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), glutamato-piruvato transaminasa (GPT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, bilirrubina (Bb).

- Insuficiencia renal fue definida como la presencia de un filtrado glomerular inferior a $60\text{ml}/\text{minuto}/1.73\text{m}^2$ en la analítica efectuada a la inclusión del paciente calculada según la fórmula MDRD/CKD-EPI (96) (97).

✓ Variables electrocardiográficas:

Se registró el ritmo mediante ECG de 12 derivaciones tanto al inicio del FAA (en el momento de la inclusión, como se ha detallado previamente, todos los pacientes se encontraban en RS) y durante todas las revisiones a lo largo del seguimiento. También se recogió la información relativa al ritmo en los Holter ECG solicitados durante el seguimiento a criterio del cardiólogo responsable. Así mismo, también se documentó la existencia de trastorno de conducción intraventricular (TCIV) tanto al inicio del FAA como en los ECG realizados durante el seguimiento, considerándose como tal la presencia de bloqueo completo de rama izquierda, bloqueo completo de rama derecha o duración de QRS mayor de 120 milisegundos, aunque no se cumplan los criterios de BCRD o BCRI.

✓ Variables ecocardiográficas:

- La HVI fue considerada como leve cuando el grosor del septo interventricular y/o pared posterior de VI estaba comprendido en un rango de 12 a 14mm en el estudio ecocardiográfico (en eje largo paraesternal) y significativa cuando dicho valor era superior a 14mm.

- Tamaño de AI.- Medida del diámetro anteroposterior de dicha cavidad en el eje largo paraesternal en modo M o 2D.

- Septo interventricular (SIV).- Grosor del mismo en modo M o 2D en eje largo paraesternal.

- Pared posterior de VI (PPVI).- Medida del grosor en modo M o 2 D en eje largo paraesternal.

✓ Variables referentes a otros tratamientos cardiovasculares:

Se registró si el paciente llevaba tratamiento con fármacos frenadores del nodo auriculoventricular (digoxina, betabloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos), así como con IECAs o ARaII, diuréticos y estatinas. También se consideró la presencia de anticoagulación oral tanto con antagonistas de la vitamina K como con nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán o rivaroxaban, puesto que eran los comercializados durante la realización de nuestro estudio).

✓ Otras variables secundarias:

- Cardioversión eléctrica.- Se recogió la fecha de aquellas que resultaron exitosas para restaurar ritmo sinusal, tanto las realizadas en Urgencias como en planta de hospitalización de Cardiología.

- Forma de presentación de la FA.- Se registró si la FA era paroxística o persistente al inicio del tratamiento antiarrítmico.

- También se consideró como variable secundaria si la elección del FAA en el momento de la inclusión en el estudio fue tras fracaso de uno o varios regímenes antiarrítmicos o si se prescribía como primer fármaco para mantenimiento de RS.

IV.4. Metodología de las pruebas diagnósticas y terapéuticas.

IV.4.1. Determinación de parámetros analíticos.

Las muestras de sangre fueron analizadas en el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen de Los Lirios de Alcoy. Dicho laboratorio está certificado por Bureau Veritas según la Norma Internacional ISO 9001:2008.

Las variables analíticas consideradas de interés para el presente estudio fueron parámetros extraídos todos ellos de la bioquímica, como se ha detallado previamente recogimos GOT, GPT, GGT, LDH, fosfatasa alcalina, bilirrubina y creatinina, a partir de esta última obtuvimos la tasa de filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD/CKD-EPI (96).

Dichas variables se obtuvieron de la analítica más reciente en el momento de la inclusión en el estudio, que nunca fue de un periodo superior a un mes. Además también fueron recogidas durante las visitas ambulatorias realizadas en el seguimiento y en los pacientes que precisaron ingreso durante el mismo.

IV.4.2. Ecocardiograma.

Los estudios ecocardiográficos transtorácicos se realizaron con un ecocardiógrafo Philips IE33 o Philips Hewlett-Packard Sonos 5500. Se realizó un estudio completo en modos M, bidimensional y doppler, desde los planos paraesternal eje largo y corto y apical dos, cuatro y cinco cámaras. Todas las exploraciones se llevaron a cabo con el enfermo en posición de decúbito lateral

izquierdo. Se monitorizó al paciente con tres electrodos que proporcionan una única derivación electrocardiográfica, visible simultáneamente en pantalla con la imagen ecocardiográfica.

Las medidas del diámetro antero posterior de la aurícula izquierda y el grosor del SIV y PPVI se determinaron bien mediante modo M o 2D en la proyección del eje largo paraesternal.

Se estimó la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante evaluación global de la contractilidad o mediante el método de Simpson en proyección apical de 4 cámaras, planimetrando el área del VI tanto en diástole como en sístole.

Se evaluó en modo bidimensional, la existencia de alteraciones estructurales cardíacas o valvulares. Mediante doppler pulsado, continuo y color se valoró la presencia de valvulopatías.

IV.4.3. Cardioversión eléctrica.

En los pacientes en los que se realizó Cve, dicho procedimiento se llevó a cabo en la planta de hospitalización de Cardiología o en la sala de cuidados críticos del Servicio de Urgencias, en presencia de un cardiólogo y de al menos un enfermero. Los pacientes se encontraban en ayunas durante un periodo de al menos 8 horas. Se canalizó una vía venosa periférica y se monitorizó el ritmo con electrodos y la saturación de oxígeno en sangre con un pulsioxímetro. Se utilizó sedación con Midazolam intravenoso (1 o 2mg según peso) e hipnosis con etomidato intravenoso (0.1mg/kg).

Se utilizó un desfibrilador bifásico (modelo Schiller Defigard 50000). Las descargas se administraron con palas, normalmente en disposición anterolateral (paraesternal-apical), utilizando la disposición anteroposterior

(paraesternal-posterior izquierda) ante el fracaso de la anterolateral o si el paciente era portador de marcapasos. Se administró un máximo de 3 descargas, todas ellas a máxima energía (180J).

La Cve se consideró como exitosa cuando se logró restaurar el RS tras uno o varios choques eléctricos y se mantuvo dicho ritmo de forma estable.

Los pacientes permanecían vigilados por el cardiólogo y el personal de enfermería hasta la recuperación de la sedación y monitorizados en planta de Cardiología mediante telemetría durante al menos 4 horas tras el procedimiento.

IV.5. Manejo clínico de los pacientes.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, las decisiones terapéuticas se tomaron en base al criterio del cardiólogo/a responsable del paciente. En estos pacientes se adoptó una estrategia de control de ritmo a largo plazo adecuándose a las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes en lo referente al tratamiento antiarrítmico prescrito (flecainida o dronedarona) así como en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular asociados, tratamiento de cardiopatía estructural subyacente (hipertensiva o isquémica en caso de dronedarona) u otras enfermedades no cardíacas asociadas, tratamiento antitrombótico, etc.

IV.6. Seguimiento clínico.

El seguimiento clínico fue presencial en todos los casos, incluyendo revisión clínica del paciente, realización de electrocardiograma de 12 derivaciones, valoración de analítica reciente (realizada la semana previa a la cita en consulta), y en ocasiones valoración de Holter ECG de 24 horas (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 y la tercera revisión alrededor del año y medio.

IV.7. Análisis estadístico.

Las variables fueron registradas directamente en una base de datos integrada en el paquete estadístico SPSS 18.0 (SPSS IC., Chicago, Illinois, USA).

Se consideró la existencia de asociación estadísticamente significativa cuando se obtuvieron niveles de significación iguales o superiores al 95% ($p \leq 0,05$).

Las variables discretas se presentan como frecuencias (porcentajes). Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar. La comparación de variables discretas se realizó con el test de la χ^2 . La comparación de los grupos para las variables continuas se realizó con el test de la *t de Student* para datos no apareados.

Para analizar la eficacia de ambos fármacos antiarrítmicos se realizó un análisis de supervivencia libre de eventos (curvas de Kaplan-Meier) y se compararon las curvas mediante el *log-rank test*. También se realizó un análisis multivariado de supervivencia, mediante el *modelo regresión de riesgos proporcionales de Cox*, obteniendo la tasa de riesgo, *hazard ratio* (HR), para variables pronósticas binarias.

Para estudiar la asociación entre las distintas variables analizadas y la incidencia de eventos en el seguimiento (recidiva de FA como objetivo primario de eficacia) y para analizar las variables predictoras de recurrencia de FA, se realizó un primer análisis univariable de regresión logística calculando el riesgo

relativo (RR) con su intervalo de confianza (IC) al 95%. En el análisis univariante se incluyeron todas las variables clínicas, ecocardiográficas y analíticas que pudieran condicionar la aparición del evento clínico analizado durante el seguimiento, es decir, la recurrencia arrítmica.

Posteriormente, mediante análisis de regresión logística múltiple (análisis de regresión de Cox), se realizó un análisis multivariante con la inclusión simultánea de las variables que mostraron asociación significativa en el análisis univariante y las que se consideraron clínicamente relevantes, se determinaron las variables que mostraron asociación independiente con las recurrencias durante el seguimiento.





V. RESULTADOS





V.1. Características basales de los pacientes.

V.1.1. Población incluida en el análisis de eficacia.

Se comparan dos cohortes que suman un total de 123 pacientes con FA, 71 en tratamiento con flecainida y 52 con dronedarona (las características basales de las dos cohortes se exponen en la tabla 9).

En cuanto a las variables demográficas, los pacientes bajo tratamiento con dronedarona eran más añosos, siendo la edad media \pm desviación standard en el grupo de flecainida de $63,69 \pm 11,05$ años, con un 13,25% de mayores de 75 años, y de $69,62 \pm 11,66$ años en el grupo de dronedarona, con un 32,72% de mayores de 75 años ($p < 0,01$).

Ambos grupos se encuentran bien balanceados en cuanto a sexo (52% de mujeres en grupo de flecainida y 61,5% en el de dronedarona ($p = 0,298$)).

Al analizar las variables clínicas encontramos que no hubo diferencias en cuanto a la prevalencia de HTA (40,8% frente a 55,8%) ($p = 0,1$); tampoco hubo diferencias en la prevalencia de diabetes ni de valvulopatía significativa. Como cabría esperar no hubo ningún paciente con cardiopatía isquémica tratado con flecainida debido a la contraindicación formal en pacientes con dicha afección (ver apartado I.4.6), en el grupo de dronedarona hubo dos de ellos con dicho antecedente al inicio del tratamiento. Por idéntico motivo en el grupo de dronedarona hubo un 9,6% de pacientes con miocardiopatía hipertrófica mientras que en el de flecainida no hubo ninguno ($p = 0,01$). No se prescribieron estos fármacos a pacientes con miocardiopatía dilatada de VI, tan sólo un paciente en el grupo de dronedarona presentaba dilatación de ventrículo derecho sin disfunción del mismo y secundaria a hipertensión pulmonar por

cardiopatía congénita. No hubo diferencias en cuanto a los pacientes portadores de marcapasos en ambos grupos.

En cuanto a la forma de presentación de la FA en los dos grupos se registró un mayor porcentaje de FA paroxística, no habiendo diferencias relevantes en cuanto a los pacientes incluidos con FA paroxística y FA persistente: FA paroxística en el 78,3% del grupo de flecainida y en el 70,9% del grupo de dronedarona, FA persistente en el 21% de los tratados con flecainida y 29% del grupo de dronedarona ($p=0,23$).

Al considerar la elección de fármaco como primera opción antiarrítmica o tras otros fármacos, encontramos que dronedarona fue pautado tras fracaso de otros FAA en más de la mitad de los pacientes, sin embargo, en los pacientes en tratamiento con flecainida no llegaba a una cuarta parte (58% frente a 20% respectivamente, $p<0,001$), pautándose en su mayoría la flecainida como fármaco de primera elección (79,7% frente a 42,3% $p<0,001$).

Se realizó Cve exitosa antes de pautar el FAA en 6 pacientes del estudio (5%); 4 eran del grupo de flecainida y 2 del grupo de dronedarona.

Considerando las variables analíticas, no encontramos diferencias ni en el momento de inclusión ni en el seguimiento, de los niveles séricos de parámetros de función hepática como GOT, GPT, GGT, bilirrubina (Bb), fosfatasa alcalina y LDH. Tampoco ocurrió con los parámetros de función renal (creatinina y FG).

Como variable electrocardiográfica se incluyó la presencia de trastorno de conducción intraventricular (bloqueos completos de rama del haz de His o ensanchamiento de QRS mayor de 120mseg sin morfología de bloqueo de rama derecha o izquierda), sin encontrarse diferencias en ambos grupos.

Considerando las variables ecocardiográficas un 21% de los pacientes del grupo de dronedarona presentaban HVI significativa, no encontrándose dicho hallazgo en ningún paciente bajo tratamiento con flecainida, dado que ésta se encuentra contraindicada en presencia de cardiopatía estructural ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias en el tamaño de AI en ambos grupos con una media \pm desviación standard de $38,28 \pm 5,46$ mm en el grupo de flecainida y $38,96 \pm 6,31$ mm ($p = 0,52$) en el grupo de dronedarona.

En cuanto al tratamiento cardiovascular, el uso de IECAs /ARA II fue mayor entre los pacientes bajo tratamiento con dronedarona (52% frente a un 38% en el grupo de flecainida, $p = 0,14$). Hubo mayor proporción de pacientes tratados con betabloqueantes en el grupo de flecainida (52% frente a 32,7% en el grupo de dronedarona, $p = 0,032$). En cuanto al tratamiento con digoxina y calcioantagonistas no dihidropiridínicos no se encontraron diferencias, tampoco las hubo en el uso de diuréticos ni en el de estatinas. Hubo más porcentaje de anticoagulación oral en pacientes tratados con dronedarona. (65,4% en grupo de dronedarona frente a 52,1% en el de flecainida, $p = 0,14$).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL SEGUIMIENTO: La media de seguimiento global fue de 326 ± 253 días. Ambos grupos presentaban periodos de seguimiento total similares con una media de $336,16 \pm 262,86$ días en el grupo de flecainida (rango de seguimiento entre 73 y 599,2 días) y $316,96 \pm 242,71$ en el grupo de dronedarona ($p = 0,68$) (periodo de seguimiento mínimo de 74,3 y un máximo de 560 días); sin existir diferencias relevantes en número de revisiones (media de $2,51 \pm 1,3$ en grupo de flecainida y de $2,23 \pm 1,36$ en grupo de dronedarona; $p = 0,258$).

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 (media de 106,9±108,69 días; mediana de 73 días), la segunda revisión entre los 8 y los 10 meses (media de 322,6± 206,77días; mediana de 275 días) y la tercera revisión alrededor del año y medio (media de 525±216,97 días; mediana de 469 días).

Tabla 9. Características basales de la población incluida en el análisis de eficacia. Las variables continuas se expresan en media ± desviación estándar. Las variables discretas se expresan en número (%). MCH: miocardiopatía hipertrófica. CaantagnoDH: calcioantagonistas no dihidropiridínicos. ACO: anticoagulantes orales. Bb: Bilirrubina. LDH: Lactato deshidrogenasa. F. Al: Fosfatasa alcalina. Creat: Creatinina. TCIV: trastorno de conducción interventricular. SIV: septo interventricular. PPVI: pared posterior de Ventrículo izquierdo.

	Flecainida (n= 71)	Dronedarona (n=52)	P
Demográficas			
Sexo	37 (52)♀	32 (61,5)♀	0,298
Edad	63,69 (11,05)	69,62 (11,66)	0,004
Clínicas			
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
Forma de presentación			
Paroxística	65 (78,3)	39 (70,9)	0,323
Persistente	18 (21,7)	16(29,1)	0,323
Elección del FAA			
De inicio	55 (79,7)	22 (42,3)	<0,001
Tras fracaso de otros FAA	14 (20,3)	30 (57,7)	< 0,001
Tratamientos cardiovasculares			
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

	Flecainida (n= 71)	Dronedarona (n=52)	P
ACO	37 (52,1)	34 (65,4)	0,141
Analíticas			
GOT inicio (U/l)	21,9 (11,05)	21,9 (16,18)	0,98
GPT inicio, (U/l)	25,78 (18,97)	20,78 (14,52)	0,17
GGT inicio (U/l)	31,87 (37,62)	30,34 (39,95)	0,851
Bb inicio (mg/dl)	0,59 (0,42)	0,56 (0,21)	0,62
LDH inicio (mg/dl)	186,37(51,69)	198,12(71,98)	0,40
F. Al inicio (U/l)	85,95 (100,8)	76,76 (28,6)	0,589
Creat inicio (mg/dl)	0,92 (0,20)	0,97 (0,32)	0,368
Electrocardiográficas			
TCIV	3 (3,6)	1 (1,8)	0,47
Ecocardiográficas			
SIV (mm)	11,21 (2)	12,53 (3,23)	0,013
PPVI (mm)	10,57 (1,71)	11,65 (1,89)	0,001
HVI ≥14mm	0 (0)	11 (21,2)	< 0,01
AI (mm)	38,28 (5,46)	38,96 (6,31)	0,527
Seguimiento			
Seguimiento (días)	336,16 (263)	316,96 (242)	0,68
Revisiones	2,51 (1,3)	2,23 (1,36)	0.258

V.1.2. Población incluida en el análisis de seguridad:

Al analizar la seguridad se incluyen 147 pacientes con arritmias auriculares, 88 bajo tratamiento con flecainida y 59 en el grupo de dronedarona (sus características basales se muestran en la tabla 10).

En cuanto a las variables demográficas, los pacientes bajo tratamiento con dronedarona eran más añosos, siendo la edad media \pm desviación standard en el grupo de flecainida de $62,24 \pm 12,7$ años, con un 15,6 % de mayores de 75 años, y de $68,8 \pm 12$ años en el grupo de dronedarona, con un 33,89% de mayores de 75 años ($p < 0,01$).

En ambos grupos hubo más mujeres: 55,7% en grupo de flecainida y 61% en el de dronedarona ($p=0,084$).

Al analizar las variables clínicas encontramos que en el grupo de pacientes tratados con dronedarona hubo mayor prevalencia de HTA con respecto al de flecainida (39,8% frente a 54,2%), sin alcanzar dicha diferencia la significación estadística ($p =0,084$); no hubo diferencias en la prevalencia de diabetes. Los pacientes bajo tratamiento con dronedarona presentaban mayor porcentaje de valvulopatía significativa (16,9% frente a 6,8% en el grupo de flecainida, $p =0,05$). Como cabría esperar no hubo ningún paciente con cardiopatía isquémica tratado con flecainida debido a contraindicación formal (ver apartado I.4.6), en el grupo de dronedarona hubo tres de ellos con dicho antecedente al inicio del tratamiento, rozando la diferencia significación estadística ($p=0,06$). Por idéntico motivo, en el grupo de dronedarona encontramos un 8,5% de pacientes con miocardiopatía hipertrófica mientras que en el de flecainida no hubo ninguno ($p=0,009$). No hubo ningún paciente con miocardiopatía dilatada de VI, tan sólo un paciente en el grupo de dronedarona presentaba dilatación de ventrículo derecho sin disfunción del mismo, secundaria a hipertensión pulmonar por cardiopatía congénita. No detectamos diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes portadores de marcapasos en ambos grupos.

En cuanto a la forma de presentación de las arritmias auriculares, en ambos grupos hubo mayor porcentaje de arritmias paroxísticas que persistentes, sin existir diferencias significativas, la presentación fue paroxística en el 78,3% del grupo de flecainida y en el 70,9% del grupo de dronedarona; y persistente en el 21% de los tratados con flecainida y 29% del grupo de dronedarona ($p=0,23$).

Considerando las variables analíticas, no encontramos diferencias ni en el momento de inclusión ni en el seguimiento, de los niveles séricos de parámetros de función hepática como GOT, GPT, GGT, bilirrubina (Bb), fosfatasa alcalina y LDH. Tampoco ocurrió con los parámetros de función renal (creatinina y FG).

Como variable electrocardiográfica no se detectaron diferencias en ambos grupos en cuanto a la presencia de trastorno de conducción intraventricular.

Considerando las variables ecocardiográficas un 18,6% de los pacientes del grupo de dronedarona presentaban HVI significativa, no encontrándose dicho hallazgo en ningún paciente bajo tratamiento con flecainida, dado que dicho fármaco se encuentra contraindicado en presencia de cardiopatía estructural ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias en el tamaño de AI en ambos grupos con una media (\pm desviación standard) de $37,52 \pm 5,6$ mm en el grupo de flecainida y $39 \pm 6,3$ mm en el grupo de dronedarona ($p = 0,130$).

En cuanto al tratamiento cardiovascular, más de la mitad de los pacientes del grupo de dronedarona seguían tratamiento con IECAs/ARAII (50,8% en el grupo de dronedarona frente a un 36,4% en el de flecainida, $p = 0,05$). Detectamos un mayor proporción de pacientes tratados con betabloqueantes en el grupo de flecainida (48,9% frente a 35,6% en el grupo de dronedarona ($p = 0,11$)). En cuanto al tratamiento con digoxina y calcioantagonistas no dihidropiridínicos no se encontraron diferencias, tampoco las hubo en el uso de estatinas. El porcentaje de pacientes que tomaba diuréticos fue mayor en la población en la que se prescribió dronedarona (32% frente a 18%, $p = 0,05$). Hubo un mayor porcentaje de pacientes con anticoagulación oral entre los tratados con dronedarona, alcanzando dicha diferencia la significación

estadística (64,4% en grupo de dronedarona frente a 46,6% en el de flecainida, $p=0,034$).

Al analizar las variables relacionadas con el seguimiento, la media global fue de 308 ± 252 días. Ambos grupos presentaban periodos de seguimiento total similares con una media de $310,96\pm 261$ días en el grupo de flecainida (rango entre 50 y 572 días) y $305,28\pm 243$ días en el grupo de dronedarona ($p=0,895$), (mínimo de seguimiento de 62,3 días y máximo de 548,3 días); sin existir diferencias relevantes en número de revisiones (media de $2,46 \pm 1,26$ en grupo de flecainida y de $2,22\pm 1,33$ en grupo de dronedarona; $p=0,276$).

La periodicidad de las 3 primeras revisiones se distribuyó como sigue: la primera revisión se realizó entre los 2 y los 3 meses de inicio del FAA (media de 99 ± 104 días; mediana de 66 días), la segunda revisión aproximadamente entre los 9 y los 10 meses (media de 307 ± 201 días; mediana de 261 días) y la tercera revisión entre el año y año y medio, (media de $512 \pm 232,8$ días; mediana de 469 días).

Tabla 10. Características basales de la población incluida en el análisis de seguridad. Las variables continuas se expresan en media \pm desviación estándar. Las variables discretas se expresan en número (%). **MCH:** miocardiopatía hipertrófica. **CaantagnoDH:** calcioantagonistas no dihidropiridínicos. **CV:** cardiovasculares. **ACO:** anticoagulantes orales. **GOT:** Glutamato-oxalacetato transaminasa. **GPT:** Glutamato-piruvato transaminasa. **GGT:** Gamma glutamil transpeptidasa. **TCIV:** trastorno de conducción intraventricular.

	Flecainida (n= 88)	Dronedarona (n=59)	P
Demográficas			
Sexo, n (%)	49 (55,7)♀	36 (61)♀	0,521
Edad, media(DE)	62,24(12,7)	68,8 (12)	< 0,01
Clínicas			
HTA, n (%)	35 (39,8)	32 (54,2)	0,084
Diabetes, n (%)	76 (13,6)	54 (8,5)	0,150
Valvulopatía	6 (6,8)	10 (16,9)	0,05
Cardiopatía isquémica	0 (0)	3(5,1)	0,063

	Flecainida (n= 88)	Dronedarona (n=59)	P
MCH	0 (0)	5(8,5)	0,09
Marcapasos	4 (4,5)	3 (5,5)	0,485
Forma de presentación			
Paroxística	70 (79,5)	40 (67,79)	0,108
Persistente	18 (20,45)	19 (32,20)	0,108
Tratamientos CV			
Betabloqueante	43 (48,9)	21 (35,6)	0,11
Digoxina	8 (9)	4 (6,8)	0,7
CaantagnoDH	11 (12,5)	3 (5)	0,137
IECA/ARAI	32(36,4)	30 (50,8)	0,05
Diuréticos	16 (18,2)	19 (32,2)	0,05
Estatinas	33 (37,5)	23 (39)	0,856
ACO	41 (46,6)	38 (64,4)	0,034
Analíticas			
GOT inicio (U/l)	22,89 (13)	22,98 (16,6)	0,96
GPT inicio, (U/l)	24,99 (17,96)	21,79 (15,7)	0,97
GGT inicio (U/l)	31,87 (34,72)	30,98 (37,74)	0,89
Bb inicio (mg/dl)	0,58 (0,38)	0,56 (0,23)	0,72
LDH inicio (mg/dl)	186,25 (48,9)	213(85,34)	0,08
F. Al inicio (U/l)	81,35 (90)	75,93 (27,45)	0,7
Creat inicio (mg/dl)	0,92 (0,23)	0,98 (0,30)	0,22
Electrocardiográficas			
TCIV	3 (3,4)	1 (1,7)	0,649
Ecocardiográficas			
SIV (mm)	11,05 (1,99)	12,46 (3,18)	0,02
PPVI (mm)	10,27(1,8)	11,58(2)	0,01
HVI ≥14mm	0 (0)	11 (20)	0,01
AI (mm)	37,52 (5,56)	39(6,23)	0,13
Seguimiento			
Seguimiento (días)	310,96 (261,3)	305,28 (243)	0,895
Revisiones	2,46 (1,26)	2,22 (1,33)	0.276

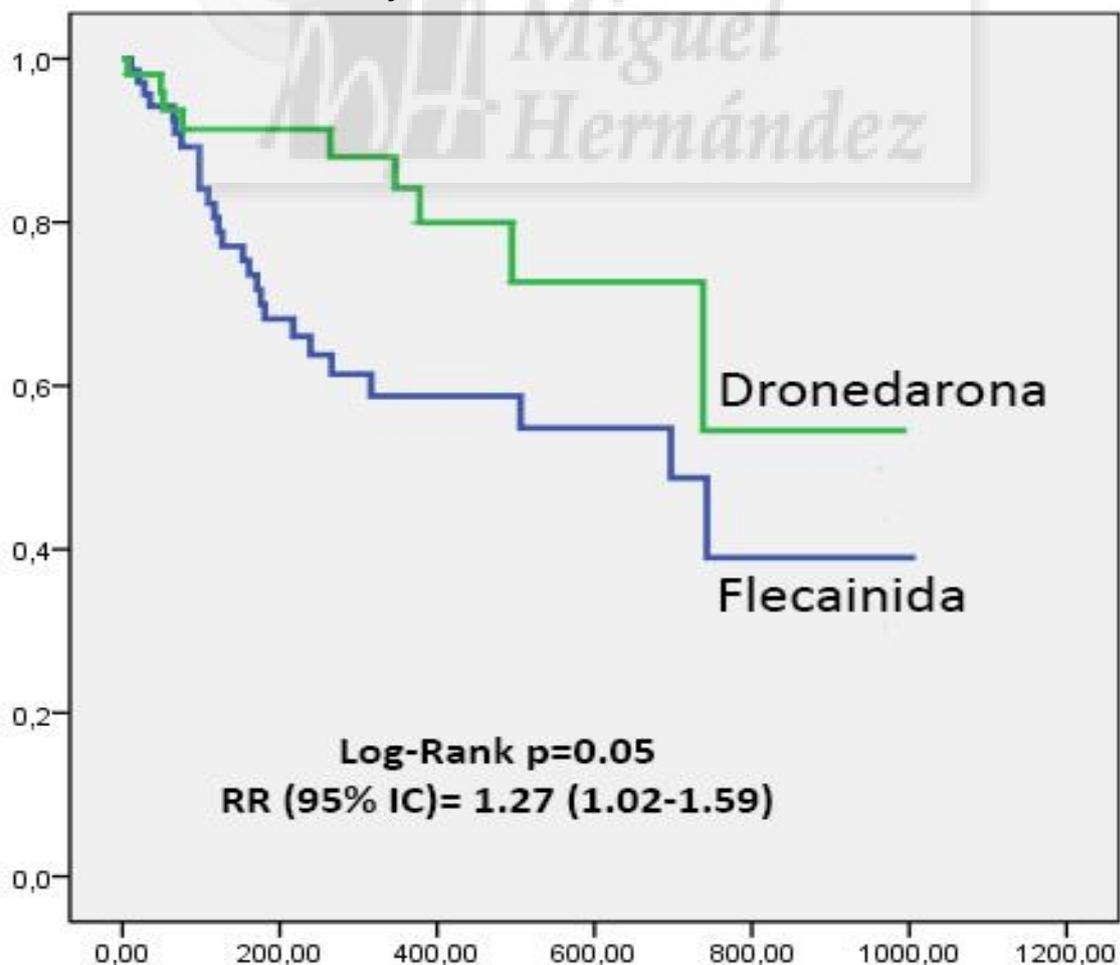
V.3.Análisis de eficacia.

V.3.1. Resultados del objetivo de eficacia.

La consecución del objetivo primario de eficacia, mantenimiento de ritmo sinusal durante un seguimiento medio de 326 ± 253 días y sin diferencias significativas en ambos grupos, fue superior en el grupo de dronedarona frente al de flecainida (81 vs 63% $p=0.036$).

El tiempo hasta la recaída en FA fue mayor en el grupo de dronedarona que en el de flecainida, con una mediana de supervivencia prevista de 964 vs 697 días, ($p=0.05$ al comparar curvas de Kaplan Meier con estadístico Log Rank, $p=0,024$ con estadístico de Breslow, $p=0,023$ por método Tarone-Ware). (RR 1.27, 95% IC 1.02-1.59) (Figura 10).

Figura 10. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para análisis de tiempo hasta recaída en FA con flecainida y dronedarona.



Una vez analizadas las curvas de supervivencia la probabilidades de recurrencia eran a uno y dos años de seguimiento de 16 y 27% respectivamente para dronedarona y de 42 y 45% para flecainida $p=0.05$ (HR 0.49; 95%IC 0.23-1.00).

Entre los pacientes tratados con flecainida el 36,6% sufrió recurrencia arrítmica y un 31% de ellos presentaron síntomas, en lo que al grupo de dronedarona se refiere la arritmia recurrió el 19,2% y en el 17,3% de los casos de forma sintomática ($p =0,08$).

La interrupción del tratamiento por falta de eficacia fue de un 25,4% en los pacientes tratados con flecainida y de un 17,3 % en los tratados con dronedarona ($p=0,287$).

Se documentaron 7 hospitalizaciones por recurrencia arrítmica durante el seguimiento en el grupo de flecainida y 3 en el de dronedarona ($p=0,514$).

Sólo hubo dos fallecimientos secundarios a neoplasia pulmonar, siendo ambos pacientes pertenecientes al grupo de flecainida.

Tabla 11- Resultados del objetivo de eficacia.

	Flecainida n = 71	Dronedarona n = 52	p
Recurrencia de FA, n (%)	26 (36,6)	10 (19,2)	0,036
Recurrencias sintomáticas de FA, n (%)	22 (31)	9 (17,3)	0,08
Interrupción del tratamiento por falta de eficacia, n (%)	18 (25,4)	9 (17,3)	0,287
Hospitalizaciones por recurrencia de FA, n (%)	7 (10)	3 (5,8)	0,514

V.3.2. Análisis de eficacia a dosis máximas.

Dentro del grupo de pacientes tratados con flecainida tan sólo un 25% de los pacientes (n=21) se encontraban a dosis plenas de tratamiento (considerando como tal la administración de 100 mg cada 12 horas), el resto presentaba una dosis de mantenimiento de 50 mg cada 12 horas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tratados con dronedarona (94%, n=49) seguía tratamiento a dosis óptimas (400 mg cada 12 horas) ($p < 0,01$).

Considerando sólo la población tratada a dosis óptimas con ambos antiarrítmicos observamos que en cuanto a las características basales sólo existen diferencias significativas en las siguientes variables:

- Sexo: habiendo más mujeres en el grupo de dronedarona (59% frente a 28,6% en el de flecainida, $p = 0,019$).
- Edad: los pacientes tratados con dronedarona eran más añosos (con una media de $69,8 \pm 11,4$ frente a $58,9 \pm 13,27$ años en el grupo de flecainida; $p = 0,01$).
- Tratamiento betabloqueante: más utilizado en el grupo de flecainida (57% frente a 33% en el de dronedarona; $p = 0,05$).
- Anticoagulación oral: con mayor porcentaje de prescripción en el grupo de dronedarona (65,3% frente a 28,6%; $p = 0,005$).
- Tratamiento con IECAs/ARAII: cuya prescripción fue también superior entre el los pacientes tratados con dronedarona (53% frente a un 28,6% $p = 0,05$).

En el resto de características basales no se encontraron diferencias significativas (Tabla 12).

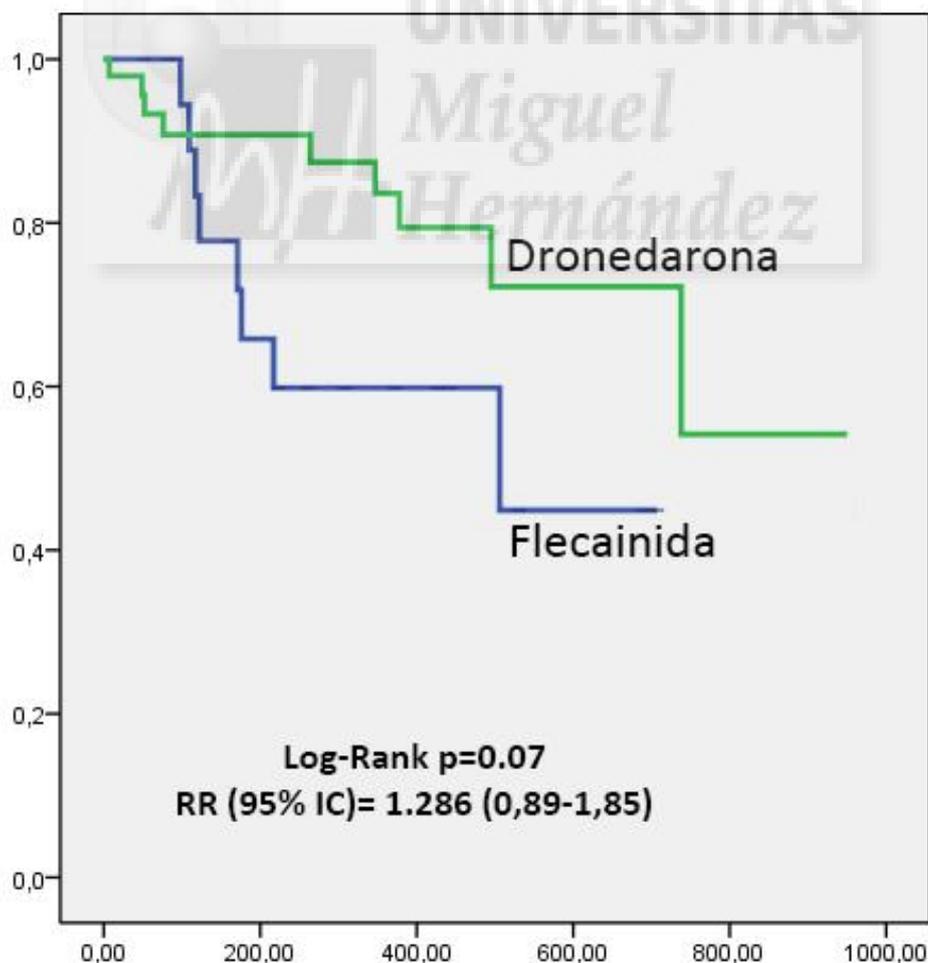
Tabla 12- Características basales de la población del análisis de eficacia tratada con dosis óptimas de flecainida y dronedarona.

	Flecainida (n= 21)	Dronedarona (n=49)	p
Demográficas			
Sexo , n (%)	6 (28,6)♀	29 (59,2)♀	0,019
Edad , media(DE)	58,95 (13,18)	69,8 (11,44)	0,002
Clínicas			
HTA , n (%)	7 (33,3)	27 (55,1)	0,095
Diabetes , n (%)	1 (4,8)	5 (10,2)	0,661
Valvulopatía , n (%)	0 (0)	5 (10,2)	0,313
Cardiopatía isquémica , n (%)	0 (0)	2 (4,1)	1
MCH , n (%)	0 (0)	3 (6,1)	0,549
Marcapasos , n (%)	2 (9,5)	3 (6,1)	0,632
Forma de presentación			
Paroxística , n (%)	65 (78,3)	39 (70,9)	0,323
Persistente , n (%)	18 (21,7)	16(29,1)	0,323
Tratamientos cardiovasculares			
Betabloqueante , n (%)	12 (57,1)	16 (22,9)	0,05
Digoxina , n (%)	2 (9,5)	3 (6,1)	0,632
CaantagnoDH , n (%)	2 (9,5)	2 (4,1)	0,578
IECA/ARAII , n (%)	6 (28,6)	26 (53,1)	0,05
Diuréticos , n (%)	3 (14,3)	13 (26,5)	0,264
Estatinas , n (%)	10 (47,6)	16 (32,7)	0,235
ACO , n (%)	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 ≥14mm , 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 (SD)	351,6 (219,4)	326,34 (246,67)	0,68
Revisiones , media (SD)	2,67 (1,2)	2,22 (1,4)	0.212

Cuando realizamos un subanálisis considerando solo los pacientes tratados a dosis óptimas de ambos FAA obtenemos que la consecución del objetivo primario de eficacia, mantenimiento de ritmo sinusal durante el seguimiento, fue superior en el grupo de dronedarona frente al de flecainida (80% vs 62 % $p=0,121$) (los resultados se muestran en la tabla 13).

El tiempo hasta la recaída en FA fue mayor en el grupo de dronedarona que en el de flecainida, con una mediana de supervivencia prevista de 964 vs 506 días, ($p=0,072$ al comparar curvas de Kaplan Meier con estadístico Log Rank, $p=0,123$ con estadístico de Breslow, $p=0,088$ por método Tarone-Ware). (RR 1.286, 95% IC 0,89-1,85). (Figura 11).

Figura 11. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para análisis de tiempo hasta recaída en FA con flecainida y dronedarona a dosis máximas.



La incidencia de recurrencia en FA fue de 16 % en los pacientes tratados con dronedarona y de 38 % en los tratados con flecainida, a los 24 meses de tratamiento (HR 0.416; 95%IC 0.15-1,11).

Los pacientes tratados con flecainida presentaron un 38% de recurrencias, un 38% fueron sintomáticas, los tratados con dronedarona recurrieron en un 20% y del total el 18% fueron sintomáticas (p=0,07).

La interrupción del tratamiento por falta de eficacia fue de un 33% en los pacientes tratados con flecainida y de un 18 % en los tratados con dronedarona (p=0,218).

Se contabilizó un total 3 hospitalizaciones por recurrencia arrítmica durante el seguimiento en el grupo de dronedarona y 1 en el de flecainida (p=1).

Tabla 13- Resultados del objetivo de eficacia en la población tratada a dosis máximas.

	Flecainida n = 21	Dronedarona n = 49	p
Recurrencia de FA, n (%)	8 (38,1)	10 (20,4)	0,121
Recurrencias sintomáticas de FA, n (%)	8 (38)	9 (18,4)	0,078
Interrupción del tratamiento por falta de eficacia, n (%)	7 (33,3)	9 (18,4)	0,218
Hospitalizaciones por recurrencia de FA, n (%)	1 (4,8)	3 (6,1)	1

V.4. Análisis de seguridad.

V.4.1. Resultados del objetivo de seguridad.

Los pacientes tratados con flecainida presentaron mayor tasa de efectos secundarios totales (tabla 14) frente a los tratados con dronedarona (18,2 vs 13,6% $p=0.4$).

Los efectos secundarios totales (tablas 14 y 16) fueron pocos en el grupo de dronedarona, observándose en 8 pacientes; los más frecuentes fueron gastrointestinales leves (nauseas, dispepsia y diarrea) estando presentes en 3 pacientes, 2 de ellos presentaron disnea de esfuerzo, uno de los cuales también presentó edemas en miembros inferiores y mareo, éste último efecto se apreció en un total de 2 pacientes. Tan sólo hubo un efecto secundario considerado como grave que consistió en bradicardia sinusal sintomática que obligó a la retirada del fármaco.

Todos los efectos secundarios descritos revirtieron con la suspensión del fármaco.

En el grupo de pacientes tratados con flecainida se apreciaron 16 efectos secundarios, el más frecuentemente recogido en la historia clínica es la intolerancia sin especificar de qué tipo, describiéndose en 6 pacientes, en 4 de ellos supuso la retirada del fármaco y en 2 de ellos reducción a una dosis previa que sí era bien tolerada. Otros efectos secundarios leves fueron mareo en 2 pacientes, hubo un paciente en el que se retiró el fármaco por astenia invalidante y en otro por prurito.

Se registraron 6 efectos secundarios graves en el grupo de flecainida, uno fue taquicardia ventricular, 3 bradicardias sinusales sintomáticas y dos pacientes con disfunción ventricular izquierda con síntomas y signos de ICC, una de ellas con ensanchamiento de QRS, precisando ambos casos ingreso hospitalario.

Al igual que en el grupo de dronedarona, todos los efectos secundarios descritos en el grupo de pacientes tratados con flecainida fueron reversibles tras la suspensión del fármaco.

Así pues, considerando los efectos secundarios graves, descritos previamente, éstos también fueron más frecuentes entre los pacientes que tomaban flecainida (6,8 vs 1,7% p=0,15).

Hubo más hospitalizaciones por causa cardiovascular durante el seguimiento en el grupo flecainida que en el de dronedarona (10,2 vs 6,8% p=0.4).

La interrupción del tratamiento por efecto adverso fue mayor en los pacientes tratados con flecainida, interrumpiéndose en 13 de los pacientes tratados con flecainida y en 7 de los tratados con dronedarona (14,9% frente a 11,9%, p=0,596).

Tabla 14- Resultados del objetivo de seguridad.

	Flecainida n = 88	Dronedarona n = 59	p
Efectos secundarios graves (n, %)	6 (6,8)	1 (1,7)	0,15
Efectos secundarios totales (n, %)	16 (18,2)	8 (13,6)	0,4
Hospitalización causa cardiovascular (n, %)	9 (10,2)	4 (6,8)	0,4
Interrupción por intolerancia/falta de eficacia (n, %)	13 (14,9)	7 (11,9)	0,59

No se produjo en ningún caso elevación de transaminasas significativa ni de creatinina durante el seguimiento que obligase a retirada del fármaco, a pesar de realizarse en el grupo de dronedarona controles analíticos periódicos de dichos parámetros en nuestras revisiones y por los médicos de atención primaria (ver tabla 15).

Tabla 15. Evolución de variables analíticas en la población incluida en el análisis de seguridad.

Variables analíticas	Flecainida n = 88	Dronedarona n = 59	p
GOT inicio (U/l) , media(SD)	22,89 (13)	22,98 (16,6)	0,96
GOT revisión 1, media(SD)	22,14 (10,2)	21,48 (5,9)	0,72
GOT revisión 2, media(SD)	22,81 (10,62)	20,27 (8,9)	0,32
GOT revisión 3 media(SD)	19,33 (3,9)	19,44 (6,62)	0,96
GPT inicio, (U/l) media (SD)	24,99 (17,96)	21,79 (15,7)	0,97
GPT revisión 1, media(SD)	23,57 (18,75)	21,24 (9,38)	0,47
GPT revisión 2, media(SD)	26,17(20,15)	20,42(10,91)	0,19
GPT revisión 3, media(SD)	20,75 (9,9)	21,31 (13,16)	0,9
GGT inicio (U/l), media(SD)	31,87 (34,72)	30,98 (37,74)	0,89
GGT revisión 1 (U/l), media(SD)	32,65 (39,93)	25,32 (17,14)	0,28
GGT revisión 2, media(SD)	32 ,09 (40,4)	20,96 (14,9)	0,187
GGT revisión 3, media(SD)	26,17 (12,9)	20,88 (17,4)	0,38
Bb inicio (mg/dl), media (SD)	0,58 (0,38)	0,56 (0,23)	0,72
Bb revisión 1, media (SD)	0,67 (0,63)	0,55 (0,23)	0,27
Bb revisión 2, media(SD)	0,79 (1,5)	0,58 (0,25)	0,5
Bb revisión 3, media(SD)	0,96 (1,28)		0,45
LDH inicio (mg/dl), media(SD)	186,25 (48,9)	213(85,34)	0,08
LDH revisión 1,media(SD)	186,81(32,57)	187,54 (43,12)	0,93
LDH revisión 2,media(SD)	178,2 (46,28)	197,17(57,78)	0,186
LDH revisión 3 media(SD)	184,3 (32)	182 (25,9)	0,89
F. Al inicio (U/l), media (SD)	81,35 (90)	75,93 (27,45)	0,7
revisión 1 , media (SD)	88 (117)	78,2(19,4)	0,6
revisión 2, media (SD)	86,19 (102,55)	77,12 (15,6)	0,66
F. Al revisión 3, media(SD)	135 (201)	80,7 (20,35)	0,39
Creat inicio (mg/dl), media (SD)	0,92 (0,23)	0,98 (0,30)	0,22
Creat revisión 1 media (SD)	0,94 (0,19)	1,09 (0,31)	0,36
Creat revisión 2, media (SD)	0,88 (0,25)	1 (0,34)	0,1
Creat revisión 3, media(SD)	0,96 (0,32)	0,88 (0,21)	0,44

Tabla 16- Efectos secundarios descritos con flecainida y dronedarona en la población incluida en el análisis de seguridad.

	Flecainida n=88	Dronedarona n=59
Efectos secundarios totales (n, %)	16 (18,2)	8 (13,6)
Efectos secundarios leves (n, %)	10 (11,3)	7 (11,8)
Gastrointestinales	0	3 (5)
Nausea		2 (3,4)
Dispepsia		2 (3,4)
Diarrea		1 (1,7)
Intolerancia no especificada	6 (6,8)	0
Disnea de esfuerzo	0	2 (3,4)
Mareo	2 (2,3)	2 (3,4)
Astenia invalidante	1 (1,1)	0 (0)
Prurito	1 (1,1)	0 (0)
Efectos secundarios graves (n, %)	6 (6,8)	1 (1,7)
Bradicardia sinusal sintomática	3 (3,4)	1 (1,7)
Taquicardia ventricular	1 (1,1)	0 (0)
Disfunción ventricular izquierda con ICC	2 (2,3)	0 (0)
Ensanchamiento significativo del QRS	1 (1,1)	0 (0)

V.4.2. Análisis del objetivo de seguridad en función del sexo:

En cuanto a la incidencia de efectos secundarios en función del sexo con ambos FAA encontramos los siguientes resultados:

- Los efectos secundarios totales con dronedarona eran más frecuentes en mujeres, así un 16% presentaron alguno de ellos frente a un 8% hombres ($p=0,45$). La interrupción del tratamiento por intolerancia o efecto adverso también fue mayor entre las mujeres (13,9 % frente a un 8,7% en hombres)

aunque estas diferencias tampoco alcanzaron significación estadística. Sin embargo los cuatro pacientes hospitalizados por causa cardiovascular, tres de ellos por recurrencia arrítmica, fueron todos hombres. El único efecto secundario grave fue en una mujer (tabla 17).

Tabla 17- Resultados del objetivo de seguridad en función del sexo en el grupo de pacientes tratados con dronedarona.

	Mujeres n = 36	Hombres n = 23	p
Efectos secundarios totales (n, %)	6 (16)	2 (8)	0,46
Efectos secundarios graves (n, %)	1 (2,7)	0 (0)	1
Hospitalización causa cardiovascular (n, %)	0 (0)	4 (17,4)	0,01
Hospitalización por recurrencia arrítmica (n, %)	0 (0)	3 (13)	0,05
Interrupción por intolerancia/efecto adverso (n, %)	5 (13,9)	2 (8,7)	0,69

- En el caso de flecainida no hubo diferencias significativas en el los componentes del objetivo de seguridad en función del sexo, aunque los efectos secundarios totales y graves también fueron más frecuentes en mujeres (tabla 18).

Tabla 18- Resultados del objetivo de seguridad en función del sexo en el grupo de pacientes tratados con flecainida.

	Mujeres n = 49	Hombres n = 39	p
Efectos secundarios totales (n, %)	10 (20,4)	6 (15,4)	0,54
Efectos secundarios graves (n, %)	4 (8,2)	2 (5,13)	0,69
Hospitalización causa cardiovascular (n, %)	3 (6,12)	6 (15,4)	0,17
Hospitalización por recurrencia arrítmica (n, %)	3 (6,12)	5 (12,8)	0,29
Interrupción por intolerancia/efecto adverso (n, %)	7 (14,3)	6 (15,4)	0,9

V.4.3. Análisis de seguridad en la población tratada con flecainida en función de la dosis de mantenimiento

Dado que tan sólo un 25% de los pacientes del grupo de flecainida seguían tratamiento a dosis óptimas consideramos oportuno analizar la distribución de los objetivos de seguridad en el subgrupo de pacientes tratados con dosis plenas (100 mg cada 12 horas) frente al tratado con dosis no plenas (50 mg cada 12 horas).

No encontramos diferencias en los componentes del objetivo de seguridad a pesar de ser más frecuentes los efectos secundarios totales y graves en los pacientes tratados con dosis bajas de flecainida, así como la hospitalización de causa cardiovascular y la interrupción del tratamiento por intolerancia/ falta de eficacia (tabla 19).

Dentro de los efectos secundarios graves (6) tan sólo uno de ellos tuvo lugar en el grupo de pacientes tratados a dosis óptimas, consistió en una disfunción ventricular izquierda significativa con ICC y ensanchamiento de QRS, el resto se dieron en el grupo de dosis no plenas (3 bradicardias sinusales significativas, una TV y una disfunción de VI con ICC). Todos ellos fueron reversibles tras la retirada del fármaco.

Tabla 19- Resultados del objetivo de seguridad en la población tratada con flecainida en función de dosis de mantenimiento.

	Flecainida D. no óptimas n = 61	Flecainida D. óptimas n = 27	p
Efectos secundarios graves (n, %)	5 (8,2)	1(3,7)	0,662
Efectos secundarios totales (n, %)	12 (19,7)	4 (14,8)	0,767
Hospitalización causa cardiovascular (n, %)	8 (13,1)	1(3,7)	0,261
Interrupción por intolerancia/falta de eficacia (n, %)	9 (14,8)	4 (15,4)	1

V.5. Variables predictoras de recurrencia de fibrilación auricular.

Considerando la población de nuestro estudio en fibrilación auricular (n=123), al analizar la relación entre las variables registradas con recurrencia de fibrilación auricular (figura 12) destacamos los siguientes hallazgos:

- Hubo más recurrencias en los pacientes tratados con digoxina (56% frente a 27% de recurrencias en los que no seguían tratamiento con dicho fármaco, $p=0,12$); (RR 2,04, 95% IC (1.05-3.9). Como se ha descrito previamente (tabla 9) hubo 9 pacientes tratados con digoxina; 6 en el grupo de flecainida, en 4 de ellos (67%), la flecainida se pautó como primera elección y en los otros 2 (33%) tras fracaso de otros FAA ($p=0,5$). En el grupo de dronedarona hubo 3 pacientes con digoxina, en uno la dronedarona se pautó como primera elección (33%) y en los otros 2 (67%) tras otros fármacos, ($p =0,7$). En el grupo de flecainida 3 hubo 3 recurrencias (50%) y en el de dronedarona 2 (67%), $p =1$.

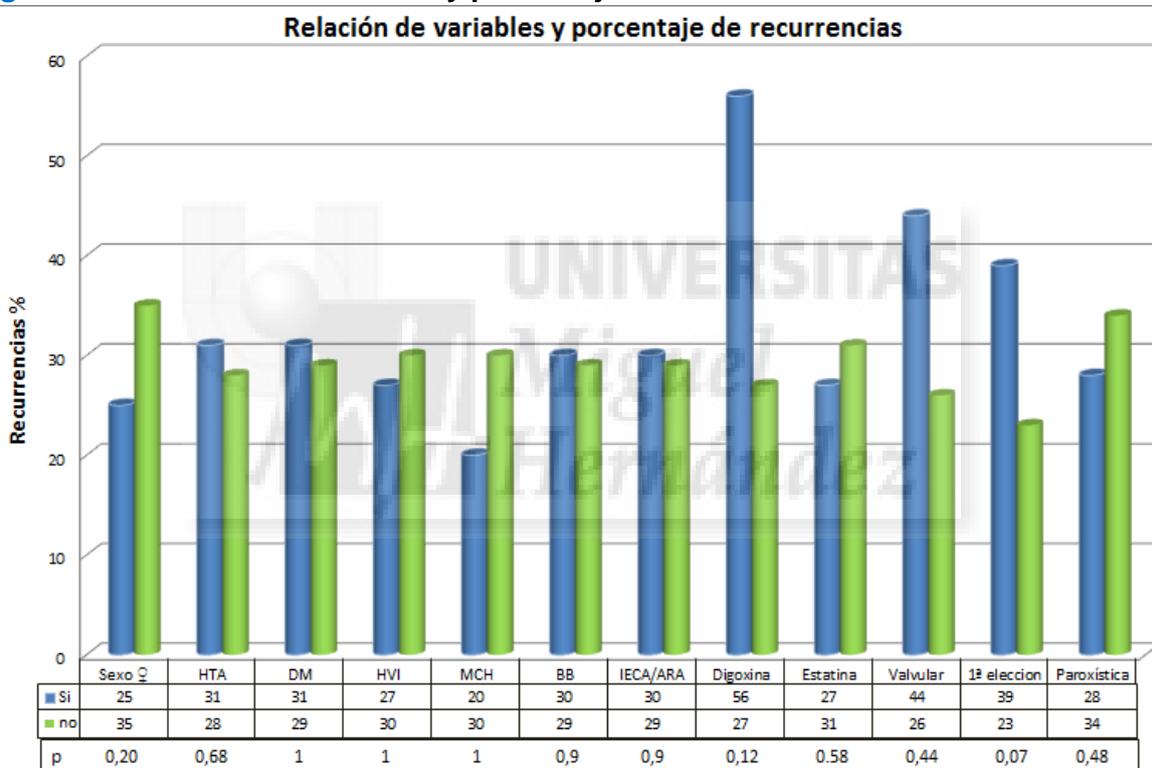
- Los pacientes con valvulopatía significativa recurrían más (44% frente a 26% de recurrencias en los que no presentaban afección valvular relevante; $p=0,4$); (RR 1.58, 95% IC 0.7-3.4). Como se ha descrito previamente (tabla 9) hubo 9 pacientes con valvulopatías en la población incluida en el análisis de eficacia, 3 en el grupo de flecainida y 6 en el de dronedarona.

- Al analizar las recurrencias en función de si el FAA se pautó como primera elección o no, comprobamos que aquellos en los que se inició el FAA tras fracaso de otros fármacos para mantenimiento de RS presentaban más recurrencias que en los que se inició como primera elección (38,6% frente a 23,4%, $p=0,07$) ; (RR 1.65, 95% IC 0.95-2.86), estas diferencias son sobre todo atribuibles a la población tratada con dronedarona; puesto que al realizar un subanálisis considerando ambos FAA por separado observamos que recaían más aquellos en los que dronedarona se pautaba tras fracaso de otros fármacos

(26,7% frente a 9%, $p=0,16$). Sin embargo esto no se cumple con flecainida, puesto que recaían más aquellos en los que se pautaba como fármaco de primera elección, 64% frente al 36% de recurrencias en los casos que se pautaba tras otros FAA, $p=0,014$.

El resto de variables evaluadas en el subanálisis por separado de pacientes tratados con ambos FAA no mostraron diferencias significativas en la asociación con recurrencia de FA.

Figura 12 – Relación de variables y porcentaje de recurrencias de fibrilación auricular.



Por tanto, la única variable asociada de forma significativa como predictoras de recurrencia de FA fue el tratamiento con digoxina (RR 2.04; 95% IC 1.05-3.9), se mostraron como variables al límite de la significación la dilatación de AI (RR 1,58; 95% IC 0.92-2.7) y la elección del fármaco tras fracaso de otros regímenes antiarrítmicos (tabla 20). Ninguna variable se asoció de forma significativa a recurrencia de FA.

Tabla 20. Análisis univariado de variables asociadas a recurrencia de fibrilación auricular. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

Variabes	RR (95% IC)
Sexo ♀	0.7 (0.4-1.2)
Edad>75 años	0.74 (0.34-1.5)
HTA	1.12 (0.64-1.9)
DM	1.07 (0.49-2.36)
HVI	0.92 (0.33-2.53)
Dilatación AI (>40mm)	1,58 (0.92-2.7)
BB	1.02 (0.58-1.77)
Digoxina	2.04 (1.05-3.9)
Estatinas	0.85 (0.48-1.52)
IECAS/ARAI	1.02 (0,59-1.77)
Valvulopatía	1.58 (0.72-3.47)
Tras fracaso de otro FAA	1.65 (0.95-2.86)

Al realizar un análisis multivariante incluyendo las variables que mostraron asociación significativa o que rozaban la significación estadística en el análisis univariado ($p < 0,15$) y aquellas que consideramos clínicamente relevantes, encontramos como variables predictoras independientes de recurrencia de FA el tratamiento con digoxina (HR 3.36; 95%IC 1.17-9.61; $p=0.024$), la utilización del FAA tras fracaso de uno o varios regímenes antiarrítmicos (HR 2.36; 95% IC 1.03-5.44; $p=0.043$) y la prescripción en pacientes con FA persistente (HR 2.24; 95% IC 1.05-4.75; $p=0.036$). El tratamiento con dronedarona también demostró reducir de forma independiente la recurrencia de FA (HR 0,37; 95% IC 0.147-0.966; $p=0.042$). El tamaño de la AI mostró tendencia a la asociación (no significativa) con recurrencia de FA (HR 0.074; 95% IC 0.99-1.12; $p=0.07$) (tabla 21).

Tabla 21. Análisis multivariante de variables asociadas a recurrencia de fibrilación auricular.

Variabes	HR (95% IC)	P valor
Edad	0.07 (0.93-1.00)	0.77
HTA	2.16 (0.87-5.35)	0.09
Dronedarona	0.37(0.15-0.96)	0.042
Tras fracaso de otros FAA	2.36 (1.02-5.54)	0.043
FA persistente	2.24 (1.05-4.75)	0.036
SIV	0.94 (0.81-1.09)	0.44
Tamaño AI	1,05 (0.99-1.11)	0.074
BB	1.06 (0.58-2.16)	0.87
Digoxina	3.36 (1.17-9.61)	0.024
IECAS/ARAI	0.83 (0.52-1.31)	0.42
Valvulopatía	0.97 (0,69-1.37)	0.89





VI. DISCUSIÓN





VI.1.Aspectos diferenciales de nuestro estudio.

En la actualidad hay datos limitados que evalúan 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 directa flecainida y dronedarona para el tratamiento de FA. Habida cuenta de que esta patología representa un problema de primer orden, tanto por su impacto socioeconómico como sanitario, consideramos que es de gran importancia aclarar este aspecto

Existen dos metaanálisis en los que se incluyen estudios controlados randomizados en los que se compara la eficacia relativa y la tolerabilidad de los principales FAA utilizados para mantenimiento de RS frente a un control (ningún tratamiento, placebo u otros FAA), pero como se ha comentado con anterioridad, no hay ninguno disponible que compare flecainida y dronedarona. El primero de los citados metaanálisis es el de Freemantle (98) publicado en 2011 que incluyó 39 ensayos clínicos en los que se incluían pacientes con FA /flutter auricular. El segundo metaanálisis de Lafuente-Lafuente (40) incluyó 56 ensayos clínicos (20.771 pacientes) en los que se analizaban parámetros relacionados con la eficacia y seguridad de dichos FAA en el mantenimiento de RS.

Disponemos de dos registros muy recientes en los que se realiza una comparación de una cohorte tratada con dronedarona frente a otra en la que se incluyen pacientes tratados con el resto de FAA indicados en esta patología.

Los resultados del primer registro (DoD) (99) se han comunicado en enero de 2014 en el “19 Simposium Internacional de FA” en Orlando, y ha sido extraído de la base de datos del Departamento de Defensa de Estados Unidos. Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen 2.468 pacientes en el grupo de dronedarona y 4.936 en el grupo de pacientes tratados

con otros FAA, en este grupo la amiodarona es el FAA más utilizado (2.190 pacientes,44,4%), seguido del sotalol (987 pacientes, 20%), la flecainida representó un 14,8% de dicho brazo (732 pacientes), se utilizaron otros FAA Ic en un 11,4%, 553 con propafenona (11,2%) y 11 con mexiletina (0,2%) (tabla 22). Se realizó un seguimiento a 2 años.

Tabla 22- Distribución del tratamiento antiarrítmico en registro DoD en la cohorte de otros fármacos para mantenimiento de RS distintos a dronedarona (99).

Total	4,936
Amiodarone, n (%)	2,190 (44.4)
Sotalol, n (%)	987 (20.0)
Dofetilide, n (%)	111 (2.2)
Class IC, n (%)	1,285 (26.0)
<i>Propafenone, n (%)</i>	553 (11.2)
<i>Flecainide, n (%)</i>	732 (14.8)
<i>Mexiletine, n (%)</i>	11 (0.2)
Other, n (%)	352 (7.1)

El segundo registro es de origen sueco y ha sido publicado en 2014 (100) e incluye 174.995 pacientes con diagnóstico de FA durante el periodo de 2010 a 2012 en el “Swedish Patient Register”, se comparan 4.856 pacientes tratados con dronedarona con 170.139 tratados con otros FAA. De los pacientes registrados, 2.331 pacientes se trataban con flecainida, 744 con disopiramida, 57 con propafenona, 5.722 con sotalol y 2809 con amiodarona. La media de seguimiento fue de 1,6 años.

Al igual que en los registros previamente descritos, nuestro trabajo también es un estudio retrospectivo que constituye una fiel reflejo de la realidad al no tratarse de pacientes seleccionados, sino incluidos de forma

consecutiva en la práctica clínica habitual en los que se pauta flecainida o dronedarona para mantenimiento de RS durante 29 meses.

Sin embargo, nuestra experiencia tiene la peculiaridad de que sólo se analizan los pacientes en los que se pautan flecainida y dronedarona para mantenimiento de RS, sin considerarse los tratados con otros FAA, por tanto los resultados son derivados de la comparación directa de ambos tanto en el análisis de eficacia en tratamiento de FA como en el análisis de seguridad en el tratamiento de arritmias auriculares.

VI.2. Análisis de eficacia.

Los resultados de nuestro estudio en cuanto a eficacia son favorables a dronedarona puesto que se demuestra superior de forma significativa en el mantenimiento de ritmo sinusal durante el seguimiento frente a flecainida (81 % vs 63% $p = 0.036$), con un tiempo hasta la recaída en FA superior (mediana de supervivencia prevista de 964 vs 697 días, $p = 0.05$, RR 1.27, 95% IC 1.02-1.59) (Figura 10). Las probabilidades de recurrencia eran a uno y dos años de seguimiento de 16 y 27% respectivamente para dronedarona y de 42 y 45% para flecainida $p = 0.05$ (HR 0.49; 95%IC 0.23-1.00).

Al comparar nuestros resultados con los escasos datos publicados previamente en los que se realiza una comparación entre dronedarona y flecainida, encontramos que tan solo en el metaanálisis de Freemantle et al. (98) se realiza un análisis de recurrencia de FA considerando ambos FAA. En ausencia de trabajos que realicen una comparación directa, en este trabajo se aplica un método que realiza una comparación entre ambos FA llamado “mixed treatment comparisons” (donde se combinan las estimaciones obtenidas de comparaciones directas o indirectas de una red de ensayos clínicos) si bien las conclusiones derivadas no aportan una evidencia tan sólida como la derivada

de ensayos aleatorizados. En el análisis de recurrencia de FA se incluían 1131 pacientes con dronedarona y 305 con flecainida, la flecainida redujo la tasa de recurrencia de FA de forma significativa comparada con dronedarona; OR 0.57 (0.33-0.99). Sin embargo, en este metaanálisis, considerando otros objetivos como mortalidad, discontinuación de tratamiento y objetivos de seguridad, la dronedarona fue superior aunque no de forma significativa (tabla 23). Destacar que los estudios que analiza el metanálisis reunían un número muy pequeño de pacientes con flecainida comparados con los de dronedarona (tabla 24), existiendo además una gran variabilidad entre dichos estudios.

Tabla 23- Comparación entre otros FAA vs dronedarona. Revisión sistemática de Freemantle et al. Los datos se expresan como odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95%. Se reporta las OR de amiodarona vs dronedarona, sotalol vs dronedarona, sotalol vs dronedarona, flecainida vs dronedarona y propafenona vs dronedarona (98).

AAD vs. Dronedarone ^a	All-cause mortality	AF recurrence	Stroke	Treatment withdrawals	Treatment withdrawals due to AE	Serious adverse events	Proarrhythmia
Amiodarone	2.52 (0.72–8.90)	0.41 (0.29–0.57)	1.29 (0.69–2.41)	1.00 (0.63–1.58)	1.71 (0.97–3.01)	2.53 (1.02–6.28)	3.75 (0.49–28.96)
Sotalol	3.99 (1.16–13.82)	0.75 (0.52–1.08)	1.15 (0.56–2.39)	0.82 (0.50–1.33)	1.00 (0.63–1.58)	1.35 (0.71–2.55)	4.43 (0.69–28.42)
Flecainide	1.97 (0.06–68.64)	0.57 (0.33–0.99)	NA	1.10 (0.51–2.38)	0.97 (0.29–3.23)	2.12 (0.31–14.71)	4.65 (0.57–38.21)
Propafenone	0.65 (0.07–6.26)	0.68 (0.46–1.00)	NA	1.11 (0.66–1.85)	0.96 (0.53–1.75)	1.64 (0.50–5.32)	2.79 (0.75–10.44)

Tabla 24- Resultados de eficacia. Metaanálisis directo de Freemantle et al. (98).

Comparison	Mortality			Stroke			AF recurrence		
	No. of studies	n/N	OR (95% CI)	No. of studies	n/N	OR (95% CI)	No. of studies	n/N	OR (95% CI) ^a
Dronedarone vs.									
Placebo	4	136/3418 vs. 142/2891	0.86 (0.67–1.10)	2	50/3129 vs. 70/2736	0.69 (0.47–0.99)	2	700/1032 vs. 369/475	0.59 (0.45–0.76)
Amiodarone	1	2/249 vs. 5/255	0.40 (0.08–2.13)	1	2/249 vs. 2/255	1.02 (0.14–7.33)	1	158/249 vs. 107/255	2.38 (1.67–3.45)
Amiodarone vs.									
Placebo	6	13/472 vs. 5/299	1.08 (0.12–9.42)	1	6/267 vs. 3/137	1.03 (0.25–4.17)	6	170/472 vs. 232/299	0.15 (0.10–0.22)
Sotalol	4	28/490 vs. 39/483	0.66 (0.40–1.11)	1	6/267 vs. 5/261	1.18 (0.35–3.90)	5	185/490 vs. 269/518	0.47 (0.36–0.62)
Flecainide	—	—	—	—	—	—	2	31/100 vs. 34/104	0.74 (0.40–1.38)
Propafenone	1	0/72 vs. 0/74	1.55 (0.26–9.17)	—	—	—	1	29/72 vs. 35/74	0.75 (0.39–1.45) ^b
Sotalol vs.									
Placebo	12	27/1686 vs. 5/1092	2.52 (0.96–6.64)	1	5/261 vs. 3/137	0.87 (0.21–3.71)	10	861/1424 vs. 677/1047	0.41 (0.28–0.59)
Flecainide	1	0/20 vs. 0/20	1.00 (0.06–16.50)	—	—	—	1	8/20 vs. 6/20	1.56 (0.42–5.76)
Propafenone	3	2/241 vs. 0/238	5.20 (0.24–111.24)	—	—	—	4	138/275 vs. 155/277	0.76 (0.52–1.09)
Flecainide vs.									
Placebo	4	2/99 vs. 0/105	5.24 (0.24–112.45)	—	—	—	3	30/71 vs. 56/78	0.25 (0.09–0.70)
Propafenone	2	0/145 vs. 1/152	2.29 (0.64–8.16)	1	2/48 vs. 1/49	2.09 (0.18–23.78)	1	30/97 vs. 30/103	1.09 (0.59–2.00)
Propafenone vs.									
Placebo	7	2/945 vs. 3/492	0.42 (0.08–2.05)	—	—	—	6	454/944 vs. 349/481	0.29 (0.16–0.55)

Aunque el resultado de nuestro estudio en cuanto a recurrencia de FA como objetivo de eficacia es discrepante con el de este metaanálisis de

Freemantle (98), destacamos que el valor de nuestros resultados está reforzado por tratarse de una población de la práctica clínica real, y por constituir una comparación directa del uso de ambos FAA en una población de pacientes consecutivos no seleccionados, con una ratio de pacientes tratado con ambos FAA más balanceado que en los estudios que integran este metaanálisis. Además en nuestro trabajo la cohorte tratada con dronedarona era más añosa que la tratada con flecainida y con un perfil clínico más desfavorable (tabla 9).

La revisión sistemática más reciente de ensayos controlados randomizados que estudian el uso de FAA para mantenimiento de RS a largo plazo, ha sido realizada por la Cochrane Library en 2012 por el grupo de Lafuente-Lafuente (40), en ella no se realiza ningún análisis en el que se comparen ambos FAA. Se realizó un análisis de recurrencia de FA en el que los FAA para mantenimiento de RS demostraron reducir el riesgo de recurrencia de FA de un 20 a un 50% con respecto a los pacientes sin tratamiento antiarrítmico, siendo amiodarona el más eficaz en comparaciones directas con otros FAA, concluyendo que hay poca información disponible respecto a la eficacia relativa que compare el resto de FAA entre sí y reconociendo que existe una evidencia adecuada con respecto a algunos eventos como mortalidad, interrupción de tratamientos, proarritmia y recurrencias de FA en todos los FAA incluidos en el estudio excepto con flecainida, donde sólo se identificaron 3 estudios con pocos pacientes (tabla 25). Sería deseable la existencia de estudios más largos con este FAA para definir su eficacia y seguridad a largo plazo, ya que se trata de una droga frecuentemente utilizada para mantenimiento de RS. En esta revisión los eventos fueron analizados a un año de seguimiento y sólo 6 estudios de los 56 que fueron revisados incluían pacientes con FA y/o flutter auricular, en el resto sólo se incluyeron pacientes con FA.

Tabla 25- Estudios con flecainida y dronedarona sobre análisis de recurrencia de FA y resultados. Tomado de la Revisión sistemática de Lafuente-Lafuente et al. (2012) (40).

Study or subgroup	Antiarrhythmic n/N	Control n/N	Peto Odds Ratio Peto,Fixed,95% CI	Weight	Peto Odds Ratio Peto,Fixed,95% CI
3 Class Ic: Flecainide					
Carunchio 1995	6/20	19/26		0.5 %	0.18 [0.06, 0.58]
Steinbeck 1988	6/15	13/15		0.3 %	0.14 [0.03, 0.62]
Van Gelder 1989	19/36	24/37		0.8 %	0.61 [0.24, 1.54]
Subtotal (95% CI)	71	78		1.6 %	0.31 [0.16, 0.60]
Total events: 31 (Antiarrhythmic), 56 (Control)					
10 Class III: Dronedarone					
DAFNE 2003	116/151	43/48		1.0 %	0.45 [0.20, 1.02]
EURIDIS ADONIS 2007	532/831	310/413		10.5 %	0.60 [0.47, 0.78]
Subtotal (95% CI)	982	461		11.6 %	0.59 [0.46, 0.75]
Total events: 648 (Antiarrhythmic), 353 (Control)					

En cuanto a los registros publicados en 2014 (99) (100), que como se ha comentado previamente, comparan un brazo de pacientes tratados con dronedarona frente a otro brazo de pacientes tratados con otros FAA, no se establecen comparaciones directas entre los FAA estudiados en nuestro trabajo, por lo que los resultados no son contrastables. Además los objetivos primarios de eficacia analizados son distintos, puesto en el registro estadounidense (99) el objetivo primario fue hospitalización y/o muerte por cualquier causa y en el sueco (100) mortalidad, reduciéndose en ambos trabajos de forma significativa con dronedarona. Los datos de nuestro trabajo sí están en consonancia con el registro estadounidense en cuanto al menor número de hospitalizaciones por recurrencia arrítmica en el grupo de dronedarona, a pesar de que la diferencia no llegara a ser estadísticamente significativa en ninguno de los dos trabajos. En nuestro estudio hubo 7 pacientes (10%) hospitalizados por recurrencia de FA en el grupo de dronedarona frente a 3 pacientes (5,8%) en grupo de flecainida (p=0,514), en el DoD (99) 166 (3,4 %) en el brazo de otros FAA frente a 87 (3,5%) en el brazo de dronedarona, HR 1.01,(0.78-1.31) p =0.951.

En nuestra experiencia se puede postular que la eficacia de la flecainida pueda estar reducida al utilizarse a dosis subóptimas en la mayoría de los pacientes, puesto que tan sólo se alcanzaron dosis plenas de tratamiento en un 25% de los pacientes (100 mg cada 12 horas) en los que se pautó este FAA, en el resto se mantenía la dosis de inicio (50 mg cada 12 horas). Sin embargo la dronedarona se pautó a dosis plenas en la mayoría de los pacientes (94%). En los estudios incluidos tanto en las revisiones sistemáticas de Freemantle (98) y de la Cochrane Library (40) tanto flecainida como dronedarona se pautaban a dosis plenas, así como en los registros suecos (100) y estadounidense (99).

Sin embargo, al realizar un subanálisis de eficacia incluyendo los pacientes que se encontraban a dosis óptimas de tratamiento con ambos FAA, los objetivos de eficacia siguen siendo más favorables en el grupo de dronedarona encontrando menos recurrencia arrítmica (HR 0.416; 95%IC 0.15-1,11) y menos hospitalizaciones por FA, aunque las diferencias ya no son significativas. Sí que se obtiene una tendencia a significación estadística en cuanto al tiempo hasta la recaída en FA, con una mediana de supervivencia prevista de 964 vs 506 días, ($p=0.072$ al comparar curvas de Kaplan Meier con estadístico Log Rank (figura 11), y en la presencia de recurrencias sintomáticas (tabla 12).

Con respecto a los registros estadounidense (99) y sueco (100), el número de pacientes incluidos en nuestro estudio es menor, puesto que proceden exclusivamente de una Unidad de Cardiología, (123 en análisis de eficacia, con una ratio flecainida-dronedarona de 1,36) y 147 en análisis de seguridad, con una ratio flecainida-dronedarona de 1,49), sin embargo ambos registros (estadounidense y sueco) eran multicéntricos, reclutando gran

número de pacientes. En estos registros la ratio dronedarona; flecainida era de 3:1 en el DoD (99) y de 2:1 en el Friberg (100).

Con respecto a los ensayos clínicos que sustentan la evidencia del uso de flecainida en cuanto a reducción de recurrencias de FA, nuestro trabajo incluye un número mayor de pacientes (71 en la población de análisis de eficacia y 88 en la población de análisis de seguridad, mientras que los estudios con flecainida incluidos en estos metaanálisis incluyen un mínimo de 15 pacientes y un máximo de 36 (ver tablas 24 y 25).

En el presente estudio la dronedarona ha demostrado mayor eficacia a pesar de constituir una población con un perfil clínico más desfavorable que la tratada con flecainida, tratándose de una población más añosa, con una media de $69,6 \pm 11,66$ años en el grupo de dronedarona frente a $63,6 \pm 11,05$ años en el grupo de flecainida ($p = 0,004$). En el grupo de dronedarona hubo además más prevalencia de HTA, valvulopatía significativa, necesidad de tratamiento con IECAs/ ARA II y diuréticos y mayor tamaño de AI, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas (tabla 9). Como cabría esperar los pacientes tratados con dronedarona presentaban más hipertrofia ventricular izquierda, siendo la diferencia con la población tratada con flecainida estadísticamente significativa. Lógicamente se incluyeron más pacientes con cardiopatía isquémica (2) y miocardiopatía hipertrófica (5) en el grupo de dronedarona, puesto que en estas cardiopatías flecainida está contraindicada.

En el registro DoD (99) las características basales de ambos grupos, el tratado con dronedarona y con otros FAA fueron homogeneizadas para eliminar los posibles factores de confusión derivados de la ausencia de randomización realizando un matching utilizando propensity scores, quedando las cohortes bien balanceadas excepto en edad, donde la población tratada con

dronedarona seguía siendo significativamente más añosa que la tratada con el resto de FAA, al igual que ocurrió en nuestro estudio (tabla 26). Sin embargo, en el registro de Friberg (100) los pacientes tratados con dronedarona fueron de menor edad (65,5 años frente a 75,7 años, $p < 0,0001$) y tenían menos comorbilidades que los pacientes tratados con el resto de FAA (tabla 27).

Tabla 26. Características basales de la población incluida en el registro DoD después de aplicar el emparejamiento por propensity score(99).

	Other AAD	Dronedarone	P-Value
New users, n (%)	4936 (100.0)	2468 (100.0)	–
Mean age, years	70.7	72.1	< 0.001
Sex, n (%)			
Male	2997 (60.7)	1444 (58.5)	0.068
Mean body mass index, kg/m ²	29.4	29.4	0.960
Mean DCI score	2.2	2.2	0.686
History of disease, n (%)			
AF/AFL	4936 (100.0)	2468 (100.0)	–
AF/AFL without other CV disease	1812 (36.7)	927 (37.6)	0.475
CV hospitalization	1928 (39.1)	928 (37.6)	0.224
COPD	1032 (20.9)	560 (22.7)	0.078
Hypertension	4045 (81.9)	2038 (82.6)	0.506
Diabetes	1421 (28.8)	733 (29.7)	0.416
TIA/stroke	568 (11.5)	306 (12.4)	0.262
Structural heart disease	1360 (27.6)	630 (25.5)	0.064
Coronary heart disease	2579 (52.2)	1269 (51.4)	0.500
Valvular heart disease	1936 (39.2)	991 (40.2)	0.439
Nonischemic cardiomyopathy	567 (11.5)	282 (11.4)	0.938
CHF	1328 (26.9)	693 (28.1)	0.285
Procedures, n (%)			
Cardioversion	652 (13.2)	365 (14.8)	0.063
Cardiac surgery	1020 (20.7)	402 (16.3)	< 0.001
Pacemaker evaluation	740 (15.0)	370 (15.0)	1.000
Pacemaker insertion	351 (7.1)	163 (6.6)	0.419
Stent placement	179 (3.6)	85 (3.4)	0.690
Valve placement	37 (0.7)	28 (1.1)	0.180
Valvular surgery	12 (0.2)	8 (0.3)	0.527
Major open-heart surgery	570 (11.5)	228 (9.2)	0.003
Medication use, n (%)			
Other AAD	0 (0.0)	110 (4.5)	–
CCB	264 (5.3)	61 (2.5)	< 0.001
Digoxin group	102 (2.1)	26 (1.1)	0.002
ACE inhibitors or ARBs	1550 (31.4)	798 (32.3)	0.417
Statins	2800 (56.7)	1424 (57.7)	0.426
β-blockers	3258 (66.0)	1646 (66.7)	0.555
Anticoagulants	2182 (44.2)	1128 (45.7)	0.221
Aspirin, prescribed by physician	124 (2.5)	58 (2.4)	0.671

AAD, antiarrhythmic drug; ACE, angiotensin-converting enzyme; AF, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; CHF, chronic heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CV, cardiovascular; DCI, Deyo-Charlson Index; SD, standard deviation; TIA, transient ischemic attack.

Tabla 27. Características basales de la población incluida en el registro de Friberg (100).

	Dronedarone		p Value
	Yes (n = 4,856)	No (n = 170,139)	
Age, yrs [*]	65.5 ± 9.9	75.7 ± 12.1	<0.0001
≥75 yrs	17.2	59.5	<0.0001
Sex [*]			<0.0001
Men	58.8	55.6	
Women	41.2	44.4	
CHADS ₂ score	1.3 ± 1.1	2.3 ± 1.5	<0.0001
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	2.5 ± 1.6	3.8 ± 1.9	<0.0001
HAS-BLED score	1.9 ± 1.1	2.6 ± 1.2	<0.0001
Heart failure [*]	16.7	32.5	<0.0001
Hypertension [*]	65.7	68.4	<0.0001
Diabetes mellitus [*]	11.3	19.5	<0.0001
Ischemic stroke	6.3	14.9	<0.0001
Thromboembolism (arterial) [*]	12.0	23.5	<0.0001
Myocardial infarction	11.3	19.0	<0.0001
Ischemic heart disease	19.3	27.6	<0.0001
Revascularization (PCI or CABG)	9.4	12.0	<0.0001
Vascular disease (as in CHA ₂ DS ₂ -VASc) [*]	14.1	24.3	<0.0001
Peripheral arterial disease	4.0	8.0	<0.0001
Valvular AF [*] (mitral stenosis or mechanical valve)	3.8	4.8	0.002
Other valvular disease [*]	8.9	11.4	<0.0001
Pacemaker or ICD [*]	9.2	9.4	0.73
Renal failure [*]	2.0	6.6	<0.0001
Liver disease [*]	0.8	1.4	0.001
Thyroid disease [*]	9.9	8.8	0.001
Chronic obstructive pulmonary disease [*]	4.6	8.3	<0.0001
Venous thromboembolism [*]	3.4	5.3	<0.0001
Any bleeding [*]	12.6	21.5	<0.0001
Intracranial bleeding	0.8	2.1	0.0001
Gastrointestinal bleeding	4.3	7.0	<0.0001
Other bleeding	8.0	10.4	<0.0001
Transfusion	1.7	7.6	<0.0001
Anemia [*]	4.0	10.7	<0.0001
Coagulation or platelet defect [*]	2.1	2.6	0.046
Cancer within 3 yrs [*]	13.8	19.0	<0.0001
Alcohol index [*]	1.5	3.2	<0.0001
Dementia [*]	0.1	4.7	<0.0001

En cuanto a la población de los ensayos clínicos incluidos en los metaanálisis de Freemantle (98) y la Lafuente-Lafuente (40) en los que se analizan recurrencias de FA, observamos que la media de edad es inferior a la de nuestro estudio en los pacientes tratados con ambos FAA (con flecainida el rango de edad media oscila de 48 años en estudio de Carunchio (101) hasta 60 en el de Van Gelder (74); con dronedarona la edad media es mayor siendo de 63 años tanto en el estudio DAFNE (92) como en el EURIDIS ADONIS (60).

VI.3. Análisis de seguridad.

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, no hubo ninguna elevación significativa de marcadores de daño hepático que obligase a retirada del FAA. No se detectó tampoco elevación significativa de cifras 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 o flutter auricular, se analiza en cinco estudios controlados con placebo (28, 60, 62, 63, 92) con un total de 6.285 pacientes aleatorizados (de los cuales más de 3000 fueron tratados con dronedarona). El seguimiento medio de los pacientes en estos estudios fue de 13 meses, con un máximo de 30 meses en el estudio ATHENA (28).

También disponemos de datos que avalan la seguridad de dronedarona derivados del estudio DIONYSOS (61) el único en el que se compara dronedarona (n=249) frente a otro FAA, en este caso amiodarona (n=255), con

alrededor de un 20% menos de eventos adversos en el grupo de dronedarona, con menos eventos tiroideos y neurológicos. 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.

Aunque no se detectaron reacciones adversas hepáticas durante los ensayos clínicos en fase III con dronedarona, al poco tiempo de su introducción en el mercado, cuando habían recibido el fármaco más de 200.000 pacientes, se comunicaron a la FDA dos incidencias de fallo hepático agudo, con resultado de trasplante hepático, que ocurrieron en pacientes que estaban en tratamiento con el fármaco (102).

Ambos pacientes eran mujeres que recibieron tratamiento con dronedarona junto a otros fármacos durante 4,5 y 6 meses respectivamente y en las que el examen histológico reveló necrosis hepática extensa.

Si bien en los casos comunicados no se pudo establecer firmemente una relación de causalidad de la lesión hepática aguda con la exposición a dronedarona, ya que los pacientes estaban expuestos a otros fármacos; la gravedad de dichos casos forzó tanto a la FDA como a la EMA a recomendar la monitorización del perfil hepático en pacientes que inician tratamiento con el fármaco.

Debido a que no existe un marcador biológico que permita establecer con certeza si una enfermedad hepática es de etiología medicamentosa, la simple sospecha de que una hepatitis aguda grave pudiera estar desencadenada por un fármaco, puede obligar a las autoridades sanitarias a la adopción de medidas en materia de regulación.

Así, la estrategia de monitorizar el perfil hepático para la prevención de hepatotoxicidad es empleada para, en la eventualidad de que el fármaco bajo escrutinio sea realmente lesivo para el hígado, intentar reducir su gravedad, al detectarla cuando el paciente aún está asintomático y retirando inmediatamente el agente, abortar la progresión de la lesión hepática.

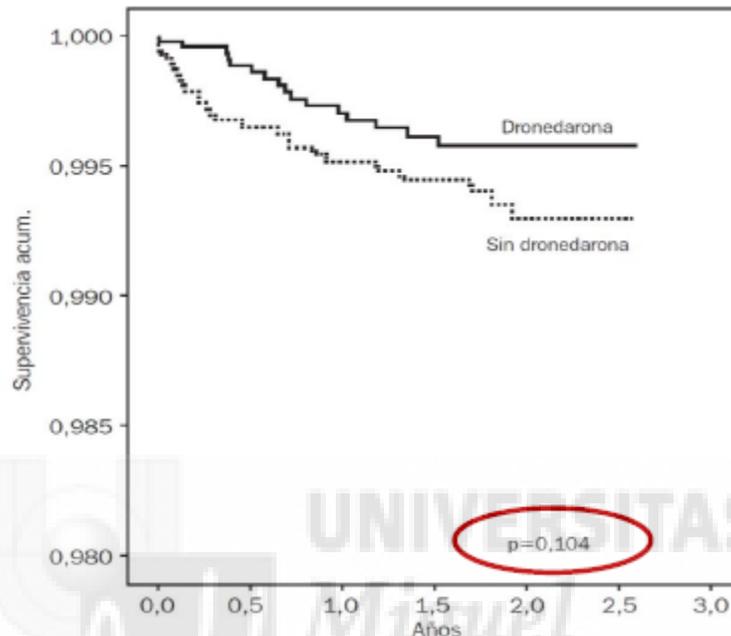
Actualmente existe experiencia con 1.315.657 pacientes en el mundo tratados con el fármaco desde 2009 (de los cuales 70.000 han sido prescritos en España) a fecha de marzo de 2014, sin que se hayan comunicado nuevas reacciones adversas hepáticas graves (103).

El registro Friberg (100) publicado en 2014 diseñado para determinar la seguridad de dronedarona en la práctica clínica real, identificó a la totalidad de los pacientes suecos con diagnóstico de FA durante el periodo de 2010 a 2012 en el Swedish Patient Register, constituyendo una muestra de 174.995 pacientes, de los que 4.856 habían recibido tratamiento con dronedarona y 170.139 no, utilizándose como población de control durante un promedio de seguimiento de 1,6 años. El riesgo de hepatopatía por dronedarona con respecto al del grupo control no aumentó (HR: 0,57; IC del 95%: 0,34 a 0,92), incluso hubo menor incidencia de hepatopatía que en la población control, estos datos se obtuvieron tras realizar un emparejamiento por puntuación de propensión y un ajuste respecto a los cofactores. No hubo ninguna muerte súbita cardíaca y no se registraron muertes relacionadas con insuficiencia hepática en los pacientes que recibieron tratamiento con dronedarona (figura 13).

Aunque en nuestro trabajo no se analiza mortalidad puesto que se trata de un número pequeño de pacientes y hubo tan sólo dos muertes de causa no cardíaca secundarias a neoplasias pulmonares, sí existen datos favorables con

dronedarona que han demostrado disminución de mortalidad tanto en este registro (100) como en el registro DoD (99) donde también se compara frente a otros FAA y en el estudio ATHENA (28) donde compara frente a placebo.

Figura 13. Incidencia de hepatopatía sin ajustar después del emparejamiento por puntuación de propensión. Registro Friberg (100).



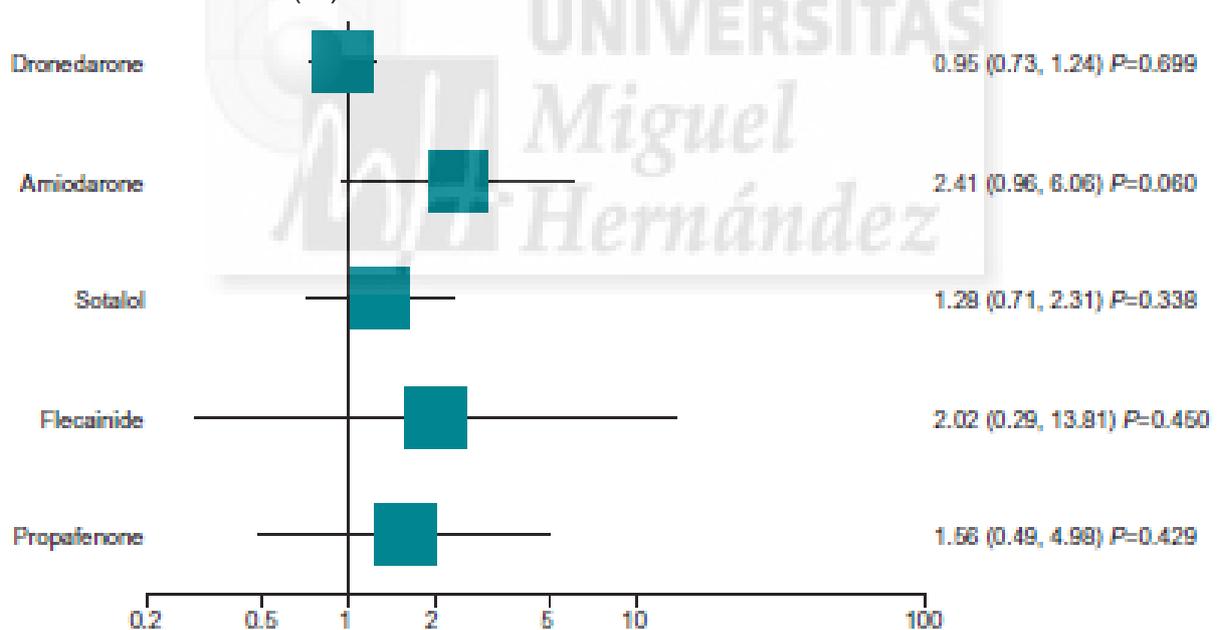
Al igual que en el análisis de eficacia tampoco encontramos trabajos en los que se compare de forma directa la seguridad de flecainida y dronedarona, por lo que consideramos que nuestro trabajo aporta un fiel reflejo a la hora de comparar la seguridad de ambos en el entorno de la realidad asistencial.

Nuestros resultados de seguridad son consonantes con las revisiones sistemáticas sobre FAA para mantenimiento de RS.

Así, en el metaanálisis de Freemantle (98), se realizó un análisis utilizando modelos de “mixed treatment comparisons” que permitían comparaciones directas o indirectas entre FAA. Al realizar este tipo de análisis considerando los efectos adversos catalogados como serios, se incluyeron 3657 pacientes tratados con dronedarona y 231 pacientes con flecainida. Todos los FAA

presentaron mayor incidencia de efectos secundarios graves comparados con placebo, siendo dronedarona el que menos riesgo presentaba (figura 14), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los resultados de nuestro estudio son acordes, pues la cohorte tratada con dronedarona con respecto a flecainida presentó menos incidencia de efectos secundarios totales (13,6% frente a 18,2%; $p=0,4$) y graves (1,7% frente a 6,8%; $p=0,15$) (tabla 14). En este metanálisis dronedarona resultó ser el FAA con menor tasa de proarritmia, incluyendo bradicardia (OR 1.45, 95% de IC 1.02-2.08), mientras que flecainida fue el más proarritmogénico (OR 6.77, 95% de IC; 0.85-54.02) (figura 15).

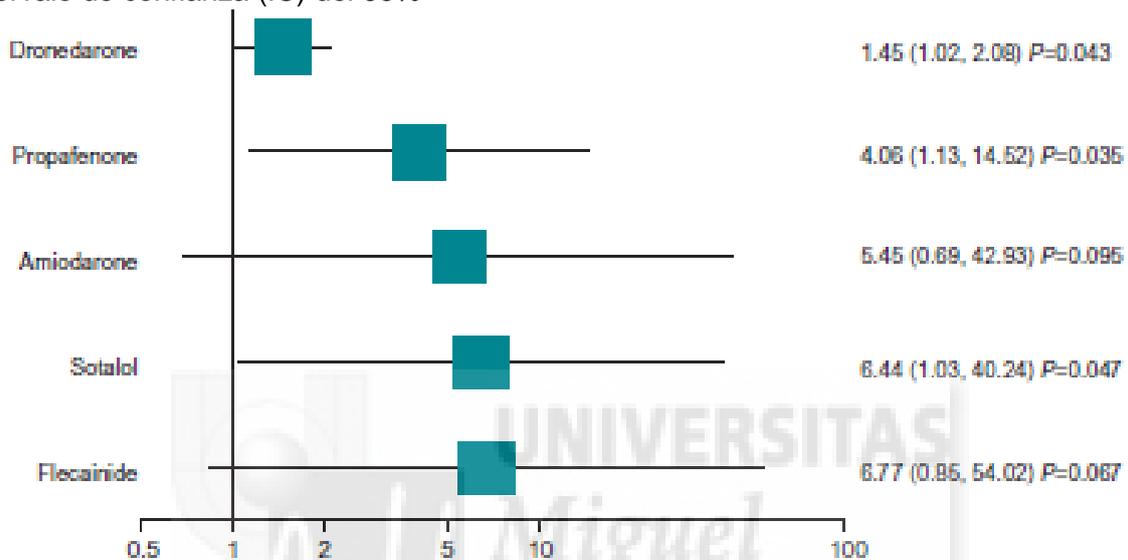
Figura 14. Efecto de fármacos antiarrítmicos en la incidencia de efectos adversos graves según estudio de Freemantle (98). Los datos se expresan como odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95%



La ventaja del método de aproximación “mixed treatment comparisons” utilizado en el trabajo de Freemantle (98) es que los resultados pueden expresarse frente a un comparador de elección, así se realizó un análisis comparativo de distintos FAA frente a dronedarona, de esta manera en la comparación de flecainida frente a dronedarona, la primera se asoció a menor

tasa de interrupción debido a efectos adversos totales (0.97; 95% IC 0.29-3.23), mayor tasa de efectos adversos serios (2.12; 95% IC 0.31-14.71) y mayor tasa de proarritmia (4.65; 95% IC 0.57-38.21), aunque ninguna de estas diferencias alcanzara la significación estadística (tabla 23).

Figura 15. Efecto de fármacos antiarrítmicos en la incidencia de eventos proarritmicos según estudio de Freemantle (98). Los datos se expresan como odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95%

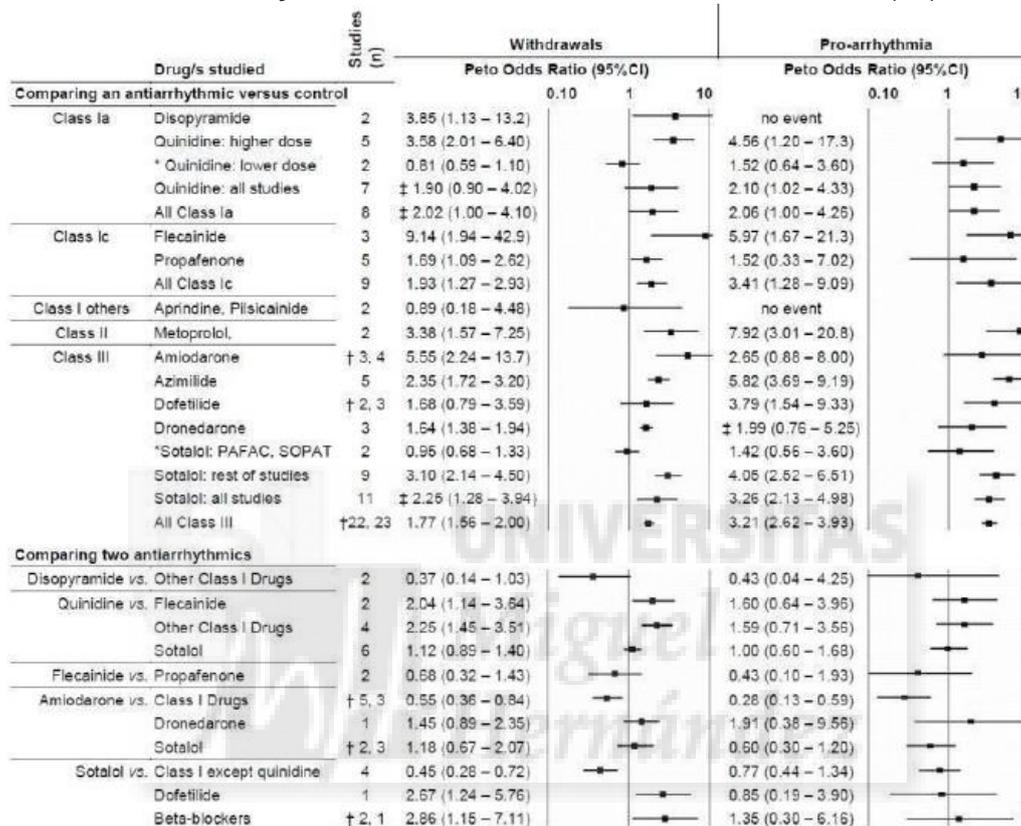


En nuestro trabajo, sin embargo, los efectos secundarios totales fueron más frecuentes con flecainida (tabla 14), aunque sí existe concordancia en cuanto a mayor tasa de efectos secundarios graves (6,8% frente a 1,7%; $p=0,15$) e interrupción por efectos adversos en los pacientes tratados con flecainida (14,9% frente a 11,9%; $p=0,59$). En nuestro caso flecainida también presentó más proarritmogenia que dronedarona, puesto que en el grupo de flecainida hubo una taquicardia ventricular y 3 bradicardias sinusales sintomáticas y en el grupo de dronedarona tan solo un paciente sufrió bradicardia sinusal sintomática como único evento proarritmico (tabla 16).

Los hallazgos de nuestro estudio también concuerdan con los del metaanálisis de la Lafuente-Lafuente (40), puesto que dronedarona mostró menos tasa de interrupción de tratamiento secundaria a efectos adversos y

menos proarritmia que flecainida, no obstante estos datos son derivados de estudios en los que se compara dichos FAA con respecto a placebo, sin existir comparaciones directas entre flecainida y dronedarona (figura 16).

Figura 16. Interrupción de tratamiento debido a efectos adversos y proarritmia en la Revisión Cochrane Library 2012. Tomado de Lafuente-Lafuente et al. (40).

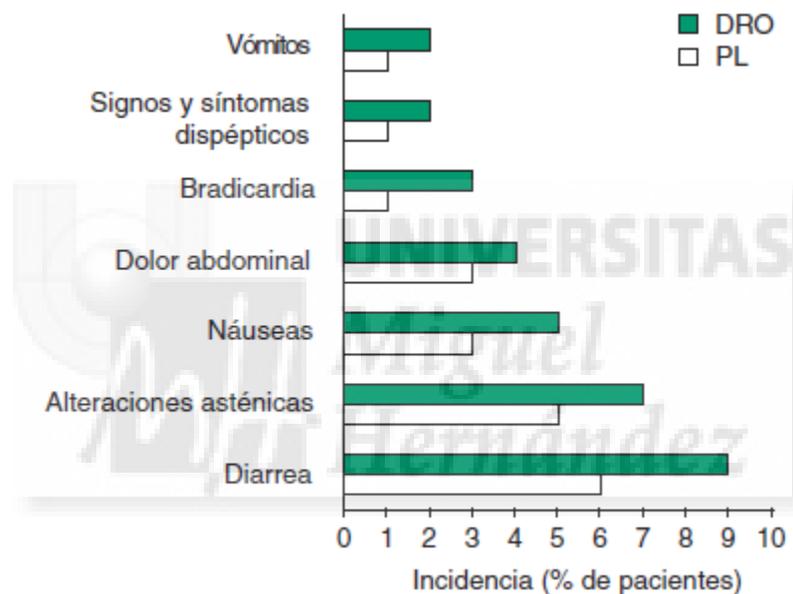


En este metaanálisis (40) todos los FAA mostraron incremento significativo de proarritmia con respecto a los controles (considerando tanto taquicardias como bradicardias severas y sintomáticas), con la excepción de amiodarona, dronedarona y propafenona. De todos los FAA flecainida resultó ser el más proarritmogénico. El número necesario de pacientes a tratar durante un año para tener exceso de discontinuación de tratamiento debido a efectos adversos fue de 22 con dronedarona y 17 con flecainida.

Nuestros datos de seguridad también son consistentes con el resto de trabajos precedentes en cuanto a la frecuencia de presentación de efectos secundarios, así con dronedarona los más frecuentes fueron gastrointestinales

leves (nauseas, dispepsia y diarrea) (figuras 17 y 18), seguido de mareo (efecto reportado de forma frecuente en estudio ATHENA (28) (figura 18).

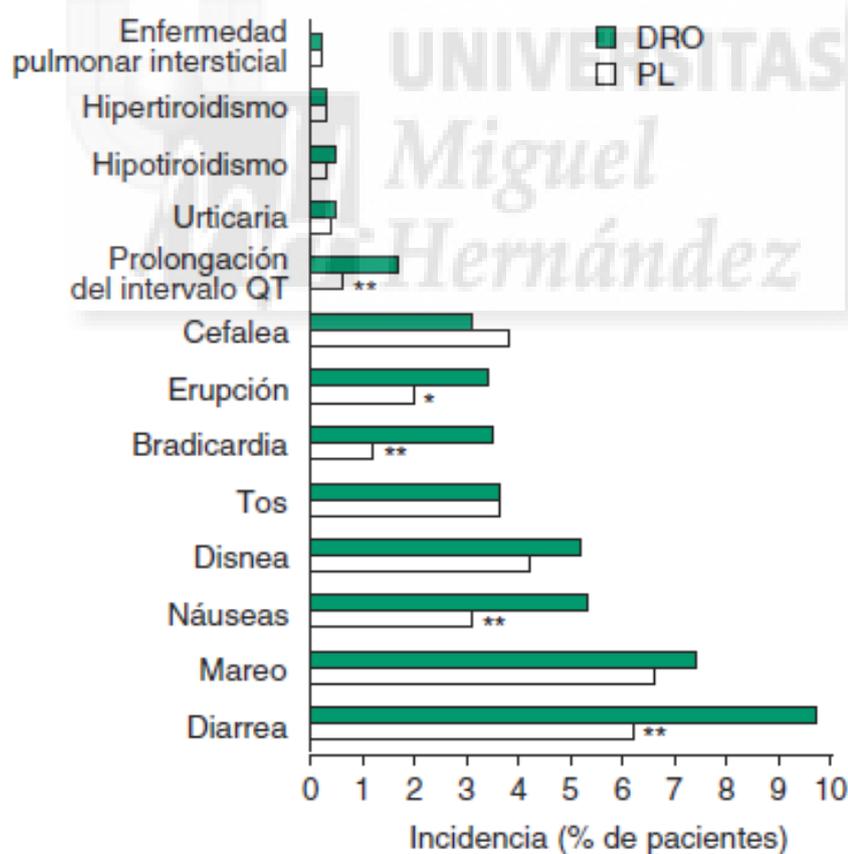
Figura 17. Incidencia de efectos adversos con dronedarona en comparación con placebo en un análisis combinado de los ensayos DAFNE, ATHENA, ERATO, ADONIS y EURIDIS. Perfil de tolerabilidad de dronedarona oral (DRO). Incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que afectan a $\geq 1\%$ de los pacientes y que se observan con mayor incidencia con DRO, en comparación con placebo (PL), en un análisis combinado[8] de los datos de los pacientes tratados con 400 mg de DRO oral dos veces al día (n = 3282) o PL (n = 2875) en el estudio DAFNE de determinación de dosis aleatorizado, doble ciego, controlado con PL, multicéntrico, de fase II[36], así como en cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con PL, multinacionales, de fase III: ATHENA, ERATO, ADONIS y EURIDIS. Los pacientes recibieron DRO oral o PL. Tomado de Hoy S. M. et al. (85).



Según nuestra experiencia se discontinuó el tratamiento con dronedarona en dos pacientes por disnea de esfuerzo sin disfunción ventricular subyacente, uno de ellos junto con edemas en mmii, el efecto fue revertido con la retirada del fármaco. Desconocemos si este efecto pudo estar en relación con inicio de toxicidad pulmonar en alguno de los casos, tal como se sugiere en ficha técnica (anexo 2). La disnea no secundaria a ICC con disfunción ventricular izquierda no es un efecto secundario reseñado de forma frecuente en los ensayos clínicos, de hecho en cinco estudios controlados con placebo, el 0,6% de los pacientes del grupo de dronedarona presentaron acontecimientos pulmonares en comparación con el 0,8% de los pacientes que recibieron

placebo. Durante la postcomercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar si bien su frecuencia es desconocida (ficha técnica dronedarona, anexo 2). Un porcentaje de pacientes había sido tratado previamente con amiodarona. Sin embargo en nuestro estudio la disnea sin disfunción ventricular subyacente supuso dos de los 8 efectos secundarios documentados con el fármaco, y los dos pacientes recibieron tratamiento previo con amiodarona.

Figura 18. Incidencia de eventos adversos registrados en el estudio ATHENA. Incidencia de acontecimientos adversos importantes como consecuencia del tratamiento de cualquier gravedad registrados en el estudio ATHENA aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PL), de grupos paralelos, multinacional, de fase III, en el que los pacientes (edad media 72 años) recibieron 400 mg de DRO oral dos veces al día (n = 2291) o PL (n = 2313) durante 30 meses[39]. Los datos presentados corresponden a la población con intención de tratar. * p < 0,01, ** p < 0,001 frente a DRO. Tomado de Hoy S. M. (85).



En cuanto a los efectos secundarios detectados con flecainida en nuestro trabajo, el más frecuente fue intolerancia sin especificarse de qué tipo, se describió un caso de prurito (tratándose de un efecto secundario descrito en

<1% de los pacientes en ficha técnica), astenia (efecto también descrito con dicho FAA con frecuencia no especificada), mareo (los efectos sobre el sistema nervioso central descritos oscilan entre el 1 y el 10%). Tuvimos 4 casos de proarritmia (frecuencia descrita del 4-12%), concordando la frecuencia de presentación con lo descrito en ficha técnica, puesto que en nuestro estudio fue de un 4,5%. De los 4 eventos arrítmicos 3 fueron bradicardias sinusales graves sintomáticas, dos de estos pacientes seguían también tratamiento con betabloqueante a dosis bajas. Dos pacientes presentaron disfunción VI severa con ICC, en los cuales no existía cardiopatía estructural previa ni cardiopatía coronaria, al igual que en los casos en los que se documentó proarritmia, lo cual es una puntualización importante ya que estos efectos adversos graves de flecainida son más probables en pacientes con dichas afecciones.

Es reseñable el hecho de que en un nuestro estudio la dronedarona presentó un perfil de seguridad más favorable que flecainida, con menos efectos adversos totales, graves, menos hospitalizaciones de causa cardiovascular y menos discontinuación de tratamiento por efectos adversos (tabla 14), sin alcanzar las diferencias significación estadística, pero hay que destacar que la población de pacientes tratada con dronedarona presentaba un perfil clínico claramente más desfavorable que la tratada con flecainida (ver tabla 10). Se trataba de pacientes más añosos, con un promedio de $68,8 \pm 12$ años en el grupo de dronedarona, el 33,89% eran mayores de 75 años frente a una media de $62,24 \pm 12,7$ años en el grupo de flecainida, con un 15,6 % de mayores de 75 años ($p < 0,01$), con más prevalencia de HTA flecainida (39,8% frente a 54,2%, $p = 0,084$); y de valvulopatía significativa (16,9% frente a 6,8% en el grupo de flecainida, $p = 0,05$), incluyéndose 3 pacientes con cardiopatía isquémica y 5 con miocardiopatía hipertrófica y HVI significativa; en el grupo de flecainida no hubo ningún paciente con dichas afecciones cardíacas dada la

contraindicación formal. Más de la mitad de los pacientes seguía tratamiento con IECAS/ARAII (50,8% frente a un 36,4% en el de flecainida, $p = 0,05$) y presentaban también mayor necesidad de tratamiento con diuréticos (32% frente a 18%, $p=0,05$), también había más porcentaje de pacientes que recibían anticoagulantes orales. Por tanto, los pacientes tratados con dronedarona constituían una población de mayor riesgo cardiovascular.

Sin embargo, en el registro de Friberg (100), en el que se evalúa la seguridad de dronedarona frente al resto de FAA para mantenimiento de RS, los pacientes tratados con dronedarona eran más jóvenes (65,5 años frente a 75,7 años, $p < 0,0001$) y tenían menos comorbilidades que los pacientes tratados con el resto de FAA (tabla 27).

En cuanto a la población de los ensayos clínicos incluidos en los metaanálisis de Freemantle (98) y la Lafuente-Lafuente⁽⁴⁰⁾ en los que se analiza la seguridad de los FAA, observamos que la media de edades es inferior a la de nuestro estudio en los pacientes tratados con ambos FAA. Así la media de edades de los ensayos clínicos con dronedarona es de 65,7 años y en nuestro estudio de 68,8 años. Sin embargo en los estudios ERATO (104) y ATHENA (28) la media de edad era superior a los pacientes de nuestro trabajo (69,7 y 71,6 años). Los pacientes de nuestro trabajo tratados con flecainida presentaban rango de edad media superior a la edad media de los estudios publicados con flecainida (62,24 años en nuestro estudio frente a 57,4 años de edad media en los estudios con flecainida).

En los pacientes tratados con dronedarona al valorar la influencia de factores intrínsecos en la incidencia de cualquier reacción adversa, el género femenino ha mostrado mayor incidencia de reacción adversas de cualquier tipo y estas eran de mayor gravedad (ficha técnica dronedarona, anexo 2). Nuestros

resultados también son concordantes con dicho hallazgo, puesto que en la cohorte tratada con dronedarona hubo más frecuencia de efectos secundarios totales en mujeres (16%) y mayor interrupción de tratamiento por intolerancia/efecto adverso (13,9%). El único efecto secundario grave (una bradicardia sinusal sintomática) se dio en una mujer. Hubo muy pocos pacientes con efectos secundarios en el grupo de dronedarona (8 pacientes), sin alcanzar estas diferencias significación estadística (tabla 17). Sin embargo, las 4 hospitalizaciones por causa cardiovascular fueron en varones.

Consideramos oportuno realizar un análisis de seguridad en función de la dosis de mantenimiento con flecainida, puesto que tan sólo un 25% de la población tratada con este FAA seguía tratamiento a dosis óptimas. No encontramos diferencias significativas en los objetivos de seguridad con ambas dosis. Sin embargo, tanto los efectos secundarios totales, como graves, la interrupción del fármaco por intolerancia/efecto adverso y la hospitalización de causa cardiovascular fueron mayores en los pacientes con dosis subóptimas (tabla 19). Buscando explicación a este hecho, se puede considerar que los cardiólogos de nuestra Unidad presentan reticencia a usar este fármaco a dosis óptimas, quizá por temor a sus efectos secundarios. Sin embargo, nuestro estudio demuestra que se trata de un miedo infundado puesto que los efectos adversos no parecen ser dosis dependientes.

VI.4. Variables predictoras de recurrencia de fibrilación auricular.

Las variables que demostraron ser predictoras independientes de recurrencia de FA fueron:

- ✓ El tratamiento con digoxina (HR 3.36; 95%IC 1.17-9.61; $p= 0.024$), siendo ya conocido que el tratamiento con este FAA predispone a paroxismos de FA por incremento del tono vagal (105)

✓ La elección del fármaco tras fracaso de otros regímenes antiarrítmicos (HR 2.36; 95% IC 1.03-5.44; $p=0.043$). El mayor riesgo de recurrencia tras fracaso de otros FAA parece lógico puesto que se trata de pacientes con mayor tiempo de evolución de FA, en los que cabe presuponer mayor remodelado auricular. En nuestro estudio la dronedarona fue pautaado tras fracaso de otros FAA en más de la mitad de los pacientes, sin embargo, en los pacientes en tratamiento con flecainida no llegaba a una cuarta parte (58% frente a 20% respectivamente, $p<0,001$), pautaándose en su mayoría la flecainida como fármaco de primera elección (tabla 9). Quizá este hecho pueda explicarse por ser la dronedarona un fármaco antiarrítmico 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. A pesar de ello y de tratarse de una población de pacientes con un perfil clínico más desfavorable la eficacia de dronedarona fue superior a la de flecainida (tabla 11).

✓ La prescripción en pacientes con FA persistente (HR 2.24; 95% IC 1.05-4.75; $p=0.036$), justificándose este hallazgo porque dicha forma de presentación suele ser, por definición, de mayor tiempo de evolución hasta que se adopta la estrategia de control de ritmo y por tanto con mayor remodelado auricular y menos probabilidades de mantenimiento de RS que la FA paroxística.

✓ El tratamiento con dronedarona también demostró reducir de forma independiente la recurrencia de FA (HR 0,37; 95% IC 0.147-0.966; $p=0.042$) con respecto a los pacientes tratados con flecainida, apoyando los datos previamente expuestos del análisis de eficacia.

✓ El tamaño de la AI mostró tendencia a la asociación (no significativa) con recurrencia de FA (HR 1.05; 95% IC 0.99-1.11; p=0.07) (tabla 21), puesto que la dilatación de la misma predispone a más distorsión auricular izquierda, más remodelado por tanto más sustrato anatómico para generar recurrencia arrítmica.

VI.5. Reflexión en base a los resultados de nuestro estudio.

La evidencia que respalda la utilización de flecainida es muy limitada, con un número escaso de pacientes en los metaanálisis de FAA para mantenimiento de RS, queda patente la necesidad de realizar estudios con mayor tamaño muestral que evalúen la eficacia y seguridad del fármaco. Sin embargo, dronedarona es el fármaco antiarrítmico 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.

A la luz de los resultados de este trabajo, postulamos que dronedarona es un fármaco eficaz y seguro para 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. A fecha de marzo de 2014 más de 1.300.000 pacientes han sido tratados con dronedarona, de ellos 70.000 son pacientes de nuestro país, con lo que la experiencia con el fármaco se está consolidando. Según el presente estudio, en el que los resultados en eficacia y seguridad son favorables a dronedarona quizá deberíamos considerar un mayor uso del mismo.

VII. LIMITACIONES





Nuestro trabajo es un estudio observacional retrospectivo con las limitaciones correspondientes, sin embargo constituye un fiel reflejo de la práctica clínica habitual, puesto que se trata de una inclusión de pacientes consecutivos no seleccionados en los que se pautan los fármacos antiarrítmicos analizados.

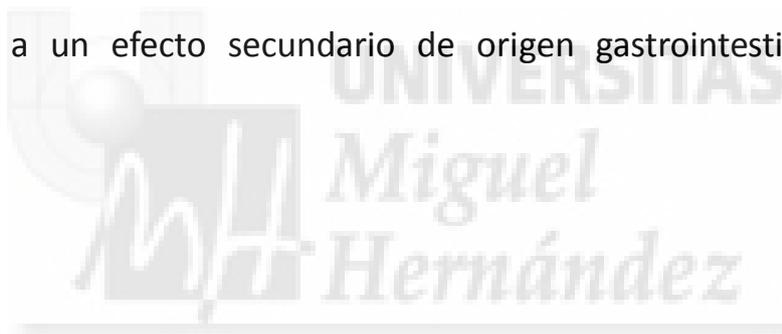
Debido al tamaño muestral, posiblemente no se dispone de la potencia estadística suficiente para detectar diferencias significativas en algunos aspectos, sobre todo en aquellas variables con un reducido número de casos y especialmente en los eventos recogidos en el seguimiento. Así, no realizamos un análisis de mortalidad, puesto que sólo hubo dos fallecimientos de causa no cardíaca a lo largo del seguimiento.

El periodo de seguimiento es breve, disponiendo de datos limitados para extraer conclusiones a partir del año y medio de seguimiento, tanto en el análisis de eficacia como en el de seguridad, si bien la hepatotoxicidad, que es el efecto secundario más temido con el uso de dronedarona ha sido documentada en los primeros seis meses.

La flecainida en nuestro estudio ha sido pautada a dosis óptimas tan sólo en un 25% de los pacientes, sin embargo, los pacientes con dronedarona seguían tratamiento a dosis plenas en su mayoría. Aunque se realizó un subanálisis de eficacia considerando tan sólo los pacientes tratados a dosis óptimas con ambos fármacos, los pacientes con flecainida constituían una muestra pequeña frente a los pacientes con dronedarona. Sin embargo, este hecho nos permitió concluir que los efectos secundarios reportados con flecainida no siguieron un patrón dosis dependiente, siendo incluso más frecuentes que con dronedarona a pesar de estar tratados con dosis subóptimas.

En la cohorte tratada con dronedarona el fármaco se pautaba tras fracaso de uno o varios regímenes antiarrítmicos en más de la mitad de los pacientes (58%), mientras que en la tratada con flecainida esta se prescribía como FAA de primera elección en la mayoría (80%), este hecho puede explicarse por ser la dronedarona un fármaco antiarrítmico de reciente comercialización al inicio de nuestro estudio, por lo que los cardiólogos de la Unidad lo pautaban cuando habían probado otros fármacos con lo que ya tenían experiencia.

Existe heterogeneidad a la hora de registrar los eventos en las historias clínicas, sobre todo en lo relativo a efectos secundarios, así con flecainida el efecto secundario más frecuentemente detectado fue la intolerancia, sin especificarse el tipo, por lo que no se puede clasificar exactamente si corresponde a un efecto secundario de origen gastrointestinal u de otra etiología.



VIII. CONCLUSIONES





Análisis de eficacia:

Dronedarona ha resultado ser un fármaco más eficaz que flecainida para mantenimiento de ritmo sinusal, con una menor tasa de recurrencias de fibrilación auricular (19% frente a 36,6% respectivamente), menos hospitalizaciones por recurrencia arrítmica y una menor necesidad de interrupción del tratamiento por falta de eficacia. El tiempo estimado de mantenimiento en ritmo sinusal fue significativamente superior en el grupo tratado con dronedarona frente al grupo tratado con flecainida.

Análisis de seguridad:

Dronedarona ha demostrado un buen perfil de tolerabilidad, siendo al menos tan segura como flecainida, con menos efectos secundarios totales y graves, incluyendo menos proarritmogenia y menos tasa de interrupción de fármaco por intolerancia y/o efectos adversos.

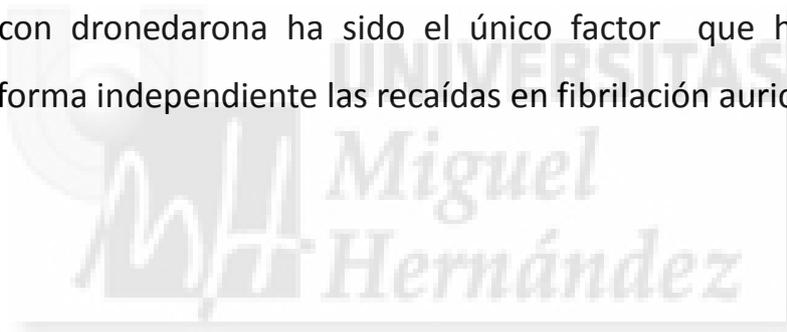
Los efectos adversos de flecainida fueron superiores a los de dronedarona incluso en los pacientes que se seguían tratamiento a dosis subóptimas, con lo cual los efectos secundarios no fueron dependientes de la dosis. En nuestro estudio tan sólo un 25% de los pacientes seguían tratamiento con flecainida a dosis plenas, lo cual se puede explicar porque los cardiólogos de la unidad perciban que el fármaco utilizado a las dosis recomendadas entraña un riesgo potencial. Este estudio demuestra que este temor es infundado puesto que los efectos adversos aparecen con dosis bajas, sin ser superiores en la población tratada con flecainida a dosis plenas.

Características diferenciales de las poblaciones tratadas con ambos FAA:

Los resultados son favorables a dronedarona con respecto a flecainida, a pesar de tratarse de una población con un perfil clínico claramente más desfavorable y de pautarse, en la mayoría de los casos, tras fracaso de uno o varios regímenes antiarrítmicos.

Variables predictoras de recurrencia de FA:

La prescripción del fármaco tras fracaso de uno o varios regímenes antiarrítmicos previos, la presentación de FA como persistente antes de pautar el fármaco y el tratamiento con digoxina se mostraron como variables asociadas de forma independiente a mayor tasa de recurrencia de FA. El tratamiento con dronedarona ha sido el único factor que ha demostrado disminuir de forma independiente las recaídas en fibrilación auricular.



IX. BIBLIOGRAFÍA





1. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. 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 : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9:1006-1023
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (esc). *European heart journal*. 2010;31:2369-2429
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285:2370-2375
4. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the renfrew/paisley study. *Heart*. 2001;86:516-521
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in olmsted county, minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119-125
6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The rotterdam study. *European heart journal*. 2006;27:949-953
7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the united states. *The American journal of cardiology*. 2009;104:1534-1539

8. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: The west birmingham atrial fibrillation project. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1997;47:285-289
9. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046
10. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the renfrew/paisley study. *The American journal of medicine*. 2002;113:359-364
11. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: Report from the stockholm cohort of atrial fibrillation. *European heart journal*. 2010;31:967-975
12. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *The American journal of medicine*. 2006;119:448 e441-419
13. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: A prospective survey in esc member countries: The euro heart survey on atrial fibrillation. *European heart journal*. 2005;26:2422-2434
14. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The registry of the german competence network on atrial fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11:423-434
15. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation zcommittee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-1816

16. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin ii type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *European heart journal*. 2009;30:1411-1420
17. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Executive summary of the proceedings from the 2nd afnet-ehra consensus conference 'research perspectives in af'. *European heart journal*. 2009;30:2969-2977c
18. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: A 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115:3050-3056
19. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, Heidbuchel H, Geller CJ, Kirchhof P, De Haro JC, Frank R, Villacastin JP, Vijgen J, Crijns H. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: Reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2008;10:21-27
20. Kirchhof P. Can we improve outcomes in af patients by early therapy? *BMC medicine*. 2009;7:72
21. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347:1825-1833
22. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347:1834-1840
23. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (staf) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:1690-1696

24. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. 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;126:476-486
25. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008;358:2667-2677
26. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-rhythm study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009;73:242-248
27. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--pharmacological intervention in atrial fibrillation (piaf): A randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789-1794
28. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;360:668-678
29. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2010;362:1363-1373
30. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: Review of clinical evidence and implications for european society of cardiology guidelines. Part i: Primary prevention. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13:308-328

31. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: Review of clinical evidence and implications for european society of cardiology guidelines. Part ii: Secondary prevention. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13:610-625
32. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin ii-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (antipaf) trial. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5:43-51
33. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S. Randomized trial of angiotensin ii-receptor blocker vs. Dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (j-rhythm ii study). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13:473-479
34. Bianconi L, Calo L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. N-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: A randomized, double-blind, multicentre study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13:174-181
35. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304:2363-2372
36. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:828-835

37. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. Statin use and development of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *International journal of cardiology*. 2008;126:160-170
38. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: Review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Annals of internal medicine*. 2003;139:1018-1033
39. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20:527-532
40. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;5:CD005049
41. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 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. *European heart journal*. 2012;33:2719-2747
42. Roden DM. Antiarrhythmic drugs: From mechanisms to clinical practice. *Heart*. 2000;84:339-346
43. Roden DM. Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias. *Cardiovascular research*. 2001;50:224-231
44. Thibault B, Nattel S. Optimal management with class i and class iii antiarrhythmic drugs should be done in the outpatient setting: Protagonist. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1999;10:472-481
45. Nattel S. The molecular and ionic specificity of antiarrhythmic drug actions. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1999;10:272-282
46. Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": Predicting torsades de pointes. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1998;21:1029-1034
47. Vaughan Williams EM. Classifying antiarrhythmic actions: By facts or speculation. *Journal of clinical pharmacology*. 1992;32:964-977

48. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. Acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:854-906
49. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. *The New England journal of medicine*. 1991;324:81-788
50. Crijns HJ, van Gelder IC, Lie KI. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *The American journal of cardiology*. 1988;62:1303-1306
51. Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC, Lee TH, Antman EM, Friedman PL, Stevenson WG. Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Annals of internal medicine*. 1997;127:281-284
52. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Annals of internal medicine*. 1994;121:529-535
53. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2005;352:1861-1872
54. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: A comparative, placebo controlled study. *Heart*. 2000;84:251-257
55. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: An affirm substudy of the first antiarrhythmic drug. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:20-29

56. Dorian P, Mangat I. Restoring sinus rhythm in atrial fibrillation: A pyrrhic victory? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:30-32
57. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice guidelines subcommittee, north american society of pacing and electrophysiology. *Archives of internal medicine*. 2000;160:1741-1748
58. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:791-798
59. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Annals of internal medicine*. 1997;126:63-73
60. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *The New England journal of medicine*. 2007;357:987-999
61. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronedrone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The dionysos study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21:597-605
62. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedronedrone therapy for severe heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008;358:2678-2687
63. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365:2268-2276
64. Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol: An important new antiarrhythmic. *American heart journal*. 1999;137:388-409
65. Singh BN. Sotalol: Current status and expanding indications. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 1999;4:49-65

66. Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *The American journal of cardiology*. 1990;65:74A-81A; discussion 82A-83A
67. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, quart B, MacNeil DJ. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation*. 1996;94:2535-2541
68. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA, 3rd, Page RL, Ezekowitz MD, Slotwiner DJ, Jackman WM, Stevenson WG, Tracy CM, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Le Heuzey JY, Crijns HJ, Olsson SB, Prystowsky EN, Halperin JL, Tamargo JL, Kay GN, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Hochman JS, Buller CE, Kushner FG, Creager MA, Ohman EM, Ettinger SM, Guyton RA, Tarkington LG, Yancy CW. 2011 accf/aha/hrs focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:223-242
69. Podrid PJ, Anderson JL. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. The propafenone multicenter study group. *The American journal of cardiology*. 1996;78:430-434
70. Podrid PJ, Lampert S, Graboys TB, Blatt CM, Lown B. Aggravation of arrhythmia by antiarrhythmic drugs--incidence and predictors. *The American journal of cardiology*. 1987;59:38E-44E
71. Morganroth J, Anderson JL, Gentzkow GD. Classification by type of ventricular arrhythmia predicts frequency of adverse cardiac events from flecainide. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;8:607-615
72. Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *The American journal of cardiology*. 1984;53:41B-51B
73. Franciosa ja, wilen m, weeks ce, et al: Pharmacokinetics hemodynamic effects of flecainide in patients with chronic low output heart failure (abstract). *J am coll cardiol* 1983;1:669. .
74. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *The American journal of cardiology*. 1989;64:1317-1321

75. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide supraventricular tachycardia study group. *Circulation*. 1989;80:1557-1570
76. Pritchett EL, McCarthy EA, Wilkinson WE. Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmias. A randomized, placebo-controlled, crossover trial in patients tolerating oral therapy. *Annals of internal medicine*. 1991;114:539-544
77. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. Uk propafenone psvt study group. *Circulation*. 1995;92:2550-2557
78. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone atrial fibrillation trial investigators. *The American journal of cardiology*. 1997;79:418-423
79. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, Sadowski ZP, Kalsch B, Camez A, Hewkin A, Eberle S. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (the european rythmol/rytmonorm atrial fibrillation trial [eraft] study). *The American journal of cardiology*. 2002;90:1300-1306
80. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone sr) for patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2003;92:941-946
81. Chimienti M, Cullen MT, Jr., Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: Report from the flecainide and propafenone italian study investigators. *The American journal of cardiology*. 1996;77:60A-75A
82. Aliot E, Denjoy I. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The flecainide af french study group. *The American journal of cardiology*. 1996;77:66A-71A
83. Zarembski DG, Nolan PE, Jr., Slack MK, Caruso AC. Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Archives of internal medicine*. 1995;155:1885-1891

84. Schumacher B, Jung W, Lewalter T, Vahlhaus C, Wolpert C, Luderitz B. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class ic antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1999;83:710-713
85. Hoy SM, Keam SJ. Dronedarone. *Drugs*. 2009;69:1647-1663
86. Tamargo J, Lopez-Farre A, Caballero R, Delpon E. Dronedarone. *Drugs Today (Barc)*. 2011;47:109-133
87. Djandjighian L, Planchenault J, Finance O, Pastor G, Gautier P, Nisato D. Hemodynamic and antiadrenergic effects of dronedarone and amiodarone in animals with a healed myocardial infarction. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2000;36:376-383
88. Hodeige D, Heyndrickx JP, Chatelain P, Manning A. Sr 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: Anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs. *European journal of pharmacology*. 1995;279:25-32
89. Guiraudou P, Pucheu SC, Gayraud R, Gautier P, Roccon A, Herbert JM, Nisato D. Involvement of nitric oxide in amiodarone- and dronedarone-induced coronary vasodilation in guinea pig heart. *European journal of pharmacology*. 2004;496:119-127
90. Sun W, Sarma JS, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (sr33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart : Comparison with amiodarone. *Circulation*. 1999;100:2276-2281
91. Sun W, Sarma JS, Singh BN. Chronic and acute effects of dronedarone on the action potential of rabbit atrial muscle preparations: Comparison with amiodarone. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2002;39:677-684
92. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. *European heart journal*. 2003;24:1481-1487
93. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC, Jr., Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO, Jr., Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ. Acc/aha/esc guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to

- develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with naspe-heart rhythm society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:1493-1531
94. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR. An official ats statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174:935-952
 95. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs RH, Kjekshus JK, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, David W. [esc/eas guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64:1168 e1161-1168 e1160
 96. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41
 97. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150:604-612
 98. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13:329-345
 99. Goehring jr el, bohn rl, pezzullo jc, jones jk, deslandes b, bozzi s, tamayo sg, naccarelli gv. Real-life comparison of dronedarone with other antiarrhythmic drugs on cardiovascular outcomes in atrial fibrillation: An updated analysis of a large us population. Poster session presented at: 19th annual af symposium; 2014 jan 9-11; orlando.
 100. Friberg L. Safety of dronedarone in routine clinical care. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:2376-2384
 101. Carunchio A, Fera MS, Mazza A, Burattini M, Greco G, Galati A, Ceci V. [a comparison between flecainide and sotalol in the prevention of recurrences of paroxysmal atrial fibrillation]. *Giornale italiano di cardiologia*. 1995;25:51-68
 102. In brief: Fda warning on dronedarone (multaq). *The Medical letter on drugs and therapeutics*. 2011;53:17

103. Cumulative number of patients. Estimated. Ims/midas worldwide monthly database, standard units sold up until 28 february 2013.
104. Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (erato) study. *American heart journal*. 2008;156:527 e521-529
105. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44:2117-2124





X. ANEXOS





Anexo 1. Ficha técnica de Flecainida







1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apocard 100 mg, comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Apocard 100 mg, proporciona 100 mg de flecainida acetato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

A) En pacientes con taquicardia supraventricular sin cardiopatía de base, Apocard está indicado en:

A.1. Prevención:

- Taquicardia Paroxística Supraventricular (TPSV).
- Taquicardia auriculoventricular por reentrada nodal.
- Síndrome de Wolf-Parkinson-White y condiciones similares con vías accesorias de conducción anterógrada o retrógrada.
- Fibrilación/Flutter supraventriculares paroxísticos sintomáticos, de forma especial la fibrilación auricular paroxística.

A.2. Tratamiento:

- Fibrilación Auricular asociada a la presencia de vías accesorias (síndrome de Wolf-Parkinson-White)
- Reversión a ritmo sinusal de la Fibrilación/Flutter supraventriculares paroxísticos sintomáticos, de forma especial la fibrilación auricular paroxística. Las arritmias de inicio reciente responden más rápidamente.

Flecainida oral o intravenosa es eficaz para la cardioversión de este tipo de arritmia.

B) Tratamiento y prevención de arritmias ventriculares perfectamente documentadas y que, según juicio clínico, pongan en peligro la vida del paciente:

- Extrasístoles Ventriculares y/o Taquicardia Ventricular no sostenida sintomáticas, resistentes a otras terapias o cuando no se toleran otros tratamientos.
- Taquicardia Ventricular Sostenida sintomática.

El tratamiento de la arritmia ventricular con Apocard debe iniciarse en un hospital.

No se recomienda el uso de Apocard en pacientes con arritmia ventricular menos graves incluso si existen síntomas.

Debido a los efectos proarrítmicos de Apocard se debe reservar para pacientes en los que se esperen beneficios que excedan a los riesgos.

Apocard no se debe utilizar en pacientes con infarto de miocardio reciente.

4.2 Posología y forma de administración

Comprimidos



Arritmias Supraventriculares: La dosis de inicio recomendada es de 50 mg (medio comprimido) cada 12 horas. Después de 3-5 días de tratamiento, la dosis puede aumentarse en 50 mg cada 12 horas cada 3-5 días, según la respuesta terapéutica, hasta alcanzar la dosis máxima de 300 mg al día.

Para revertir la Fibrilación Auricular Paroxística y/o de reciente comienzo a ritmo sinusal, se administrará por vía oral una dosis de 300 mg (3 comprimidos). Es aconsejable que el paciente permanezca tumbado.

Arritmias ventriculares: La dosis de inicio recomendada es de 100 mg cada 12 horas. Después de 3-5 días de tratamiento, la dosis puede aumentarse en 50 mg cada 12 horas cada 3-5 días, según la respuesta terapéutica, hasta alcanzar la dosis máxima de 400 mg al día. Es posible reducir la dosis de mantenimiento con el tratamiento a largo plazo, ajustándola a la mínima necesaria para mantener el control de la arritmia.

Pacientes de alto riesgo:

- personas de edad avanzada: La dosis inicial no debe sobrepasar los 50 mg cada 12 horas (100 mg/24 h), dado que la tasa de eliminación puede estar reducida en las personas de edad avanzada. La dosis puede aumentarse o disminuirse en 50 mg al día, teniendo en cuenta que es necesario un periodo mínimo de 4 a 5 días para establecer los niveles plasmáticos en el nuevo estado estacionario tras cada modificación. Es esencial la vigilancia clínica y electrocardiográfica.

- con historia o síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca: El producto deberá administrarse con precaución bajo vigilancia clínica y electrocardiográfica. La dosis inicial no debe sobrepasar los 50 mg cada 12 horas (100 mg/24 h). La dosis puede aumentarse o disminuirse en 50 mg al día, teniendo en cuenta que es necesario un periodo mínimo de 4 a 5 días para establecer los niveles plasmáticos en el nuevo estado estacionario tras cada modificación.

- con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina \leq 35 ml/min): La dosis inicial no debe sobrepasar los 50 mg cada 12 horas (100 mg/24 h). La dosis puede aumentarse o disminuirse en 50 mg al día, teniendo en cuenta que es necesario un periodo mínimo de 4 a 5 días para establecer los niveles plasmáticos en el nuevo estado estacionario tras cada modificación. Es esencial la vigilancia clínica y electrocardiográfica.

Niveles plasmáticos

Los niveles plasmáticos basales están comprendidos entre 0,2 y 1,0 μ g/ml (200 a 1000 ng/ml). Los niveles basales superiores a 0,7 - 1,0 μ g/ml (700 - 1000 ng/ml) pueden favorecer la aparición de efectos adversos, especialmente cardíacos. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos en aquellas circunstancias donde se prevea un deterioro de las vías de eliminación del fármaco: insuficiencia hepática y renal severa, y en pacientes con historia o síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca.

Dosificación en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 35 ml/min) la dosis máxima inicial no será superior a 100 mg día (50 mg cada 12 horas). En estos pacientes se recomienda la monitorización de niveles plasmáticos.

Pacientes tratados con otro antiarrítmico y que se cambien a flecainida

Se deben tener en cuenta las características farmacocinéticas del fármaco antiarrítmico y su posible interacción con flecainida. Se valorará la necesidad de hospitalización del paciente, especialmente en aquellos casos en que la retirada del antiarrítmico pueda ocasionar la aparición de arritmias graves.

Población pediátrica



Actualmente se dispone de datos limitados en niños y por tanto el uso de Apocard debería de estar supervisado por un cardiólogo habituado al manejo de arritmias en la población pediátrica (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a flecainida o a alguno de sus excipientes, incluidos en la sección 6.1.

Flecainida está contraindicada en la insuficiencia cardíaca y en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio con ectopia ventricular asintomática o taquicardia ventricular no sostenida asintomática.

Flecainida está contraindicada en presencia de shock cardiogénico.

Asimismo, está contraindicada en pacientes con fibrilación auricular de larga duración, en los que no se ha intentado convertir el ritmo sinusal, y en pacientes con cardiopatía valvular hemodinámicamente significativa.

Síndrome de Brugada conocido.

A menos que se disponga de medidas de electroestimulación cardíaca, flecainida no debe ser administrada a pacientes con disfunción del nódulo sinusal, defectos de conducción aurículo-ventricular, bloqueo aurículo-ventricular de grado dos o superior, bloqueo de rama o bloqueo distal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con flecainida oral debe realizarse bajo supervisión directa del hospital o del especialista en pacientes con:

- Taquicardia recíproca del nódulo AV; arritmias asociadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White y similares condiciones de las vías accesorias.
- Fibrilación auricular paroxística en pacientes con síntomas incapacitantes.

Se ha demostrado que flecainida aumenta el riesgo de mortalidad tras un infarto de miocardio en pacientes con arritmia ventricular asintomática.

Flecainida, al igual que otros anti-arrítmicos, puede provocar efectos pro-arrítmicos, es decir, puede originar la aparición de un tipo más grave de arritmia, incremento de la frecuencia de una arritmia existente, o de la gravedad de los síntomas (ver sección 4.8).

Se debe evitar la administración de flecainida en pacientes con cardiopatías estructurales o función anormal del ventrículo izquierdo (ver sección 4.8).

Flecainida se debe utilizar con precaución en pacientes con fibrilación auricular de inicio agudo tras la cirugía cardíaca.

El tratamiento en pacientes con otras indicaciones deberá seguir siendo iniciado en el hospital.

El tratamiento con flecainida intravenosa se debe iniciar en el hospital.

Se recomienda una monitorización continua de ECG en todos los pacientes tratados con inyecciones en bolo.



Flecainida prolonga el intervalo QT y amplía el complejo QRS en 12-20 %. El efecto sobre el intervalo JT no es significativo.

La terapia con flecainida puede desenmascarar un síndrome de Brugada. En caso de desarrollo de alteraciones del ECG durante el tratamiento con flecainida que pudieran indicar un síndrome de Brugada, se deberá considerar la interrupción del tratamiento.

Dado que la eliminación de flecainida desde el plasma puede ser marcadamente más lenta en pacientes con disfunción hepática importante, flecainida no se debe emplear en estos pacientes a menos que los beneficios potenciales sean superiores a los riesgos. Es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos.

Flecainida se debe usar con precaución en pacientes con trastornos de la función renal (aclaramiento de creatinina ≤ 35 ml/min/1,73 m²) y se recomienda monitorizar la administración terapéutica del medicamento.

En personas de edad avanzada, puede estar reducida la velocidad de eliminación de flecainida en plasma. Este hecho debe tenerse en consideración cuando se realicen ajustes de dosificación.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de flecainida en niños menores de 12 años, dado que no se dispone de información suficiente en este grupo de edad.

Antes de usar flecainida, es necesario corregir los desequilibrios electrolíticos (por ejemplo, hipo- e hiperpotasemia) (ver en sección 4.5 la información sobre algunos medicamentos que provocan alteraciones de electrolitos).

Antes de iniciar la administración de flecainida, se deben corregir la bradicardia grave o la hipotensión pronunciada.

Se sabe que flecainida aumenta los umbrales de estimulación endocárdica, es decir, disminuye la sensibilidad a la estimulación del endocardio. Este efecto es reversible y es más marcado en el umbral de estimulación aguda que en la crónica. Por lo tanto, flecainida se debe usar con precaución en todos los pacientes con marcapasos permanentes o electrodos de estimulación temporales, y no debe administrarse a pacientes con umbrales bajos existentes o marcapasos no programables, a menos que se disponga de medidas adecuadas de electroestimulación.

La desfibrilación ha resultado difícil en algunos pacientes. La mayoría de los casos notificados presentaba una cardiopatía preexistente con hipertrofia cardíaca, antecedentes de infarto de miocardio, cardiopatía arteriosclerótica e insuficiencia cardíaca.

Productos usados diariamente (leche, fórmulas para lactantes y posibles yogures) pueden reducir la absorción de flecainida en niños y lactantes. Flecainida no está aprobada para uso en niños menores de 12 años, sin embargo la toxicidad de la flecainida se ha reportado durante el tratamiento con flecainida en niños que redujeron su ingesta de leche y en lactantes que cambiaron su fórmula de leche por alimentos basados en dextrosa.

Flecainida como un medicamento de estrecho margen terapéutico requiere precaución y un estrecho control cuando se cambian a los pacientes a una formulación diferente.

Para más advertencias y precauciones, consultar la sección 4.5.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción



Anti-arrítmicos de Clase I: Flecainida no se debe administrar concomitantemente con otros anti-arrítmicos de clase I.

Anti-arrítmicos de Clase II: Debe tenerse en cuenta la posibilidad de efectos inotrópicos negativos de carácter aditivo al administrar conjuntamente anti-arrítmicos de Clase II, es decir, betabloqueantes, con flecainida

Anti-arrítmicos de Clase III: cuando se administra flecainida en pacientes que reciben *amiodarona*, la dosis de flecainida deberá reducirse un 50% y monitorizar estrechamente la aparición de efectos adversos. En esta situación se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos.

Anti-arrítmicos de Clase IV: Se debe proceder con precaución con el uso de flecainida con bloqueantes de los canales de calcio, por ejemplo *verapamilo*.

Pueden producirse acontecimientos adversos que amenacen la vida o incluso letales debidos a interacciones que originen un incremento de las concentraciones plasmáticas (ver sección 4.9). Flecainida se metaboliza en gran medida por CYP2D6 y el uso simultáneo de medicamentos que inhiban (por ejemplo antidepresivo, neuroléptico, propranolol, ritonavir, algunos antihistamínicos) o induzcan (por ejemplo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) esta isoenzima puede aumentar o reducir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de flecainida (ver más abajo)

A causa de una insuficiencia renal, se puede producir un aumento de los niveles plasmáticos de flecainida, debido a aclaramiento reducido (ver sección 4.4).

Antes de la administración de flecainida, se deben corregir tanto la hipopotasemia como la hiperpotasemia u otros desequilibrios de electrolitos. La hipopotasemia puede ser el resultado del uso concomitante de diuréticos, corticosteroides o laxantes.

Antihistamínicos: el riesgo de arritmias ventriculares aumenta con *mizolastina* y *terfenadina* (evitar el uso concomitante).

Antivirales: *Ritonavir*, *lopinavir* e *indinavir* aumentan las concentraciones plasmáticas (aumento del riesgo de arritmias ventriculares) (evitar el uso concomitante).

Antidepresivos: *Fluoxetina*, *paroxetina* y otros antidepresivos aumentan la concentración plasmática de flecainida; incremento del riesgo de arritmias con los *tricíclicos*.

Antiepilépticos: Datos limitados en pacientes que reciben inductores conocidos de enzimas (*fenitoína*, *fenobarbital*, *carbamazepina*) indican solo un aumento del 30% de la tasa de eliminación de flecainida.

Antipsicóticos: *Clozapina* – aumento del riesgo de arritmias.

Antimaláricos: La *quinina* aumenta las concentraciones plasmáticas de flecainida.

Antifúngicos: *Terbinafina* puede aumentar las concentraciones plasmáticas de flecainida como resultado de su inhibición de la actividad de CYP2D6.

Diuréticos: Efecto de clase debido a hipopotasemia, que da lugar a cardiotoxicidad.



Antihistamínicos H2 (para el tratamiento de úlceras gástricas): El antagonista H2 *cimetidina* inhibe el metabolismo de flecainida. En voluntarios sanos que recibieron *cimetidina* (1 g al día) durante 1 semana, el AUC de flecainida aumentó en aproximadamente 30% y la semivida aumentó en aproximadamente 10%.

Productos para dejar de fumar: La administración conjunta de *bupropion* (metabolizado por CYP2D6) con flecainida se debe abordar con precaución y debe iniciarse con la dosis más baja del rango recomendado para la medicación concomitante. Si se añade *bupropion* al régimen terapéutico de un paciente que está siendo tratado ya con flecainida, se deberá considerar la necesidad de reducir la dosificación de la medicación original.

Glucósidos cardiacos: Flecainida puede producir un aumento de los niveles plasmáticos de *digoxina* en un 15%, lo que no tiene significado clínico para pacientes con niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico. Se recomienda que, en pacientes digitalizados, los niveles plasmáticos de *digoxina* se determinen con un mínimo de seis horas después de cualquier dosis de *digoxina*, tanto antes como después de la administración de flecainida.

Anticoagulantes: El tratamiento con flecainida es compatible con el uso de anticoagulantes orales.

Interacción con pruebas analíticas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe evidencia sobre la seguridad del medicamento durante el embarazo en humanos. En conejos blancos de Nueva Zelanda, dosis altas de flecainida provocaron algunas anomalías fetales, pero estos efectos no se observaron en conejos pigmentados de raza “*Dutch Belted*” ni en ratas (ver sección 5.3). No se ha establecido la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Los datos han demostrado que flecainida atraviesa la placenta hasta el feto en pacientes que toman flecainida durante el embarazo. Flecainida solo deberá utilizarse durante el embarazo si los beneficios son superiores a los riesgos.

Lactancia

Flecainida se excreta con la leche materna. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas en el lactante son 5-10 veces más bajas que las concentraciones terapéuticas del medicamento (ver sección 5.2). Aunque el riesgo de sufrir efectos adversos en el lactante es muy bajo, flecainida solo deberá utilizarse durante la lactancia si los beneficios son superiores a los riesgos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento pueden aparecer mareos y alteraciones visuales, que habrán de tenerse en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

4.8 Reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema y con la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Poco frecuentes: reducción de los recuentos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Muy raras: aumento de anticuerpos antinucleares, con y sin inflamación sistémica

Trastornos psiquiátricos:

Raras: alucinación, depresión, estado de confusión, ansiedad, amnesia, insomnio

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: mareos, habitualmente transitorios

Raras: parestesia, ataxia, hipoestesia, hiperhidrosis, síncope, temblor, rubor, somnolencia, cefalea, neuropatías periféricas, convulsiones, disquinesia

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: alteraciones visuales tales como diplopía y visión borrosa

Muy raras: depósitos corneales

Trastornos del oído y del laberinto:

Raras: tinnitus, vértigo

Trastornos cardiovasculares:

Frecuentes: pro-arritmia (con mayor probabilidad en pacientes con cardiopatía estructural).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Pueden producirse incrementos dosis-dependiente de los intervalos PR y QRS (ver sección 4.4). Umbral de estimulación alterado (ver sección 4.4).

Poco frecuentes: los pacientes con flutter auricular pueden desarrollar una conducción AV 1:1 con aumento de la frecuencia cardíaca.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado y bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado, paro cardíaco, bradicardia, insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico, hipotensión, infarto de miocardio, palpitaciones, paro sinusal y taquicardia (AT o VT) o fibrilación ventricular. Desenmascaramiento de un síndrome de Brugada preexistente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: disnea

Raras: neumonitis

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, reducción del apetito, diarrea, dispepsia, flatulencia.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: aumento de enzimas hepáticas, con y sin ictericia

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): disfunción hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: dermatitis alérgica, incluido exantema, alopecia

Raras: urticaria grave

Muy raras: reacción de fotosensibilidad



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia, fatiga, pirexia, edema, malestar

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Anorexia

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

La sobredosis de flecainida es una emergencia médica potencialmente amenazante para la vida. Como consecuencia de interacción medicamentosa, pueden producirse también aumento de la susceptibilidad al medicamento y niveles plasmáticos superiores a los terapéuticos (ver sección 4.5). No se conoce ningún antídoto específico. No se conoce ningún método para eliminar rápidamente la flecainida del sistema. La diálisis y la hemoperfusión no son efectivas.

El tratamiento debe ser de soporte y puede incluir la eliminación del medicamento no absorbido desde el tracto gastrointestinal (GI). Las medidas adicionales pueden incluir el uso de agentes inotrópicos o estimulantes cardíacos tales como dopamina, dobutamina o isoproterenol, así como ventilación mecánica y circulación asistida (por ejemplo, bomba de balón). Se deberá considerar la inserción temporal de un marcapasos transvenoso en caso de bloqueo de la conducción. Asumiendo una semivida plasmática de aproximadamente 20 horas, puede ser necesario continuar con estos tratamientos de soporte durante un periodo de tiempo prolongado. La diuresis forzada con acidificación de la orina promueve en teoría de excreción del medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiarrítmicos clase IC, código ATC: C01BC

La flecainida es un fármaco antiarrítmico que pertenece al Grupo IC de la clasificación de Vaughan Williams. Posee propiedades anestésicas locales y actúa como estabilizador de membrana, interfiriendo en la corriente rápida de entrada de Na_1 durante la despolarización de la célula miocárdica, sin afectar la duración del potencial de acción. Deprime la conducción tanto a nivel auricular como ventricular, aunque este efecto es mucho más marcado a nivel del sistema His-Purkinje. En pacientes portadores de vías accesorias funcionantes produce un aumento de los periodos refractarios de la vía anómala, tanto en sentido anterógrado como retrógrado, aunque el aumento es mucho más pronunciado a nivel de la conducción retrógrada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Por vía oral, la absorción de flecainida es superior al 90% de la dosis administrada. La absorción no se modifica por la ingesta de alimentos ni antiácidos. La flecainida no sufre transformación presistémica (efecto de primer paso). Los niveles plasmáticos pico se obtienen al cabo de 3 horas y tras la administración oral de 200 mg, el nivel plasmático pico alcanzado es de 341 ng/ml. El volumen medio de distribución es de 8,3 l/kg y la unión a proteínas es baja (alrededor del 40%).



En pacientes, dosis orales de 200 a 500 mg de flecainida producen concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico de 200 – 1000 µg/L.

La administración intravenosa de 0,5 – 2,0 mg/kg en voluntarios sanos dieron como resultado concentraciones plasmáticas en el rango de 70 – 340 mcg/L.

La vida media plasmática es de 20 horas (rango 12 a 27 horas) tras dosis orales múltiples en pacientes con extrasístoles ventriculares. Los niveles en estado de equilibrio se alcanzan en 3-5 días, no observándose acumulación plasmática del fármaco con el tratamiento crónico.

En voluntarios sanos, aproximadamente el 30% de una dosis oral simple (rango 10 a 50%) se excreta de forma inalterada por la orina.

Los 2 metabolitos urinarios principales son la meta-o-dealquil-flecainida (activa pero con 1/5 de potencia) y la meta-o-dealquil-lactam de flecainida (inactiva). El citocromo 2D6 contribuye al metabolismo de la flecainida pero el papel de la actividad polimórfica de la enzima es insignificante tras la administración de dosis terapéuticas. La administración repetida de flecainida no ha mostrado inducción enzimática ni acumulación.

La eliminación plasmática de flecainida es mucho más lenta con pH urinario muy alcalino (8 ó más).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Una raza de conejos mostró teratogenicidad y embriotoxicidad con flecainida. Este efecto no se presentó ni en otras razas de conejos ni en ratas o ratones. Se observó prolongación del embarazo en ratas con dosis de 50 mg/kg. No se han observado efectos sobre la fertilidad. No hay datos disponibles sobre el embarazo y la lactancia en seres humanos.

Flecainida no suele modificar la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Flecainida ha demostrado poseer un efecto inotrope negativo moderado, con disminución de la fracción de eyección.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, aceite vegetal hidrogenado y estearato magnésico.

6.2 Incompatibilidades

El acetato de flecainida precipita en soluciones salinas, pero es compatible con las soluciones glucosadas habituales.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en plaquetas blister UPVC/PVDC. Envases con 30 y 60 comprimidos de 100 mg.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.



La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEDA Pharma SAU
Av. Castilla, 2
P.E. San Fernando
28830 San Fernando de Henares (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57.532

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

15 de enero de 1988

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2015

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>



Anexo 2. Ficha técnica de Dronedarona





1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MULTAQ 400 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 400 mg de dronedarona (como hidrócloruro).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 41,65 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos blancos, oblongos, grabados con una doble onda en una cara y el código «4142» en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

MULTAQ está indicado para el mantenimiento del ritmo sinusal después de una cardioversión efectiva en pacientes adultos y clínicamente estables con fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente. Por su perfil de seguridad (ver secciones 4.3 y 4.4), MULTAQ debe prescribirse sólo después de que otras opciones alternativas de tratamiento hayan sido consideradas.

MULTAQ no debe administrarse a pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda ni a pacientes con episodios anteriores o actuales de insuficiencia cardíaca.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse sólo bajo la supervisión de un especialista (ver sección 4.4).

El tratamiento con MULTAQ se puede iniciar en pacientes ambulatorios.

El tratamiento con antiarrítmicos de Clase I o III (tales como flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona) debe discontinuarse antes de comenzar con MULTAQ. La información que existe sobre el mejor momento para pasar de amiodarona a MULTAQ es escasa. Se debe tener en cuenta que amiodarona puede tener una duración de acción larga después de su interrupción debido a su larga vida media. Si se prevé este paso, debe hacerse bajo la supervisión de un especialista (ver secciones 4.3 y 5.1).

Posología

La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día en adultos. Se debe tomar:

- un comprimido con el desayuno y
- un comprimido con la cena.

No debe tomarse zumo de pomelo junto con MULTAQ (ver sección 4.5).

Si se olvida una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente dosis en su horario habitual y no deben doblar la dosis.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de MULTAQ aún no se ha establecido en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad de los pacientes de edad avanzada que no tenían otras enfermedades cardiovasculares fue comparable a la de los pacientes más jóvenes. Se debe tener precaución en pacientes ≥ 75 años que presenten otras comorbilidades (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1). Aunque los niveles plasmáticos en mujeres de edad avanzada se incrementaron en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos, no se consideran necesarios ajustes de dosis (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

MULTAQ está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por ausencia de datos (ver secciones 4.3 y 4.4). No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

MULTAQ está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 30 ml/min) (ver sección 4.3). No se requieren ajustes de dosis en otros pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral

Se recomienda tragar el comprimido entero con agua durante una comida. El comprimido no puede dividirse en dosis iguales.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, o bloqueo completo de rama, bloqueo distal, disfunción del nodo sinusal, defectos de la conducción auricular, o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos).
- Bradicardia < 50 latidos por minuto (lpm).
- FA permanente con una duración de la FA ≥ 6 meses (o de duración desconocida) en la que el médico no considere necesario realizar más intentos para restaurar el ritmo sinusal.
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica.
- Historia de, o que padecen insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda.
- Pacientes con toxicidad hepática y pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.
- Administración conjunta con inhibidores potentes del citocromo P 450 (CYP) 3A4 como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir (ver sección 4.5).
- Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y ciertos macrólidos orales (tales como eritromicina), antiarrítmicos de clases I y III (ver sección 4.5).
- Intervalo QTc de Bazett ≥ 500 milisegundos.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (CrCl) < 30 ml/min).
- Administración conjunta con dabigatran.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante la administración de dronedarona se recomienda una monitorización estrecha y periódica de la función cardíaca, hepática y pulmonar (ver a continuación). Si reaparece la FA se debe considerar la interrupción del tratamiento con dronedarona. El tratamiento con dronedarona debe interrumpirse en caso de que el paciente desarrolle alguna de las circunstancias mencionadas en las contraindicaciones de la sección 4.3. Es necesaria la monitorización de los medicamentos administrados conjuntamente como digoxina y anticoagulantes.

Pacientes que desarrollan FA permanente durante el tratamiento

Un estudio clínico en pacientes con FA permanente (FA de al menos 6 meses de duración) y factores de riesgo cardiovasculares fue interrumpido prematuramente debido a un exceso de mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca en pacientes que recibían MULTAQ (ver sección 5.1). Se recomienda realizar ECGs regularmente, al menos cada 6 meses. Si los pacientes tratados con MULTAQ desarrollan FA permanente, el tratamiento con MULTAQ debe interrumpirse.

Pacientes con historia de, o que padecen insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda

MULTAQ está contraindicado en pacientes hemodinámicamente inestables, con historia de o que padecen insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda (ver sección 4.3). Los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados para detectar síntomas de Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Durante el tratamiento con MULTAQ, se han notificado de forma espontánea acontecimientos de insuficiencia cardíaca de nueva aparición o empeoramiento de la misma. Debe advertirse a los pacientes que consulten con un médico si desarrollan o sufren signos o síntomas de la insuficiencia cardíaca, tales como aumento de peso, edema postural, o aumento de la disnea. Si apareciera insuficiencia cardíaca, el tratamiento con MULTAQ debe interrumpirse. Durante el tratamiento se debe realizar un seguimiento de los pacientes por si desarrollan una disfunción sistólica ventricular izquierda. Si ésta apareciera el tratamiento con MULTAQ debe interrumpirse.

Pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años con múltiples comorbilidades (ver secciones 4.2 y 5.1).

Lesiones hepáticas

Se han notificado lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda potencialmente mortal, en pacientes tratados con MULTAQ durante la post-comercialización. Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, después de una semana y de un mes tras iniciar el tratamiento y mensualmente durante 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica.

Si los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) están incrementados ≥ 3 veces el límite normal superior (LNS), los niveles de ALT deben determinarse de nuevo en un plazo de 48 a 72 horas. Si los niveles de ALT se confirman como $\geq 3 \times$ LNS, el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse. Debe realizarse una monitorización adecuada y una estrecha vigilancia de los pacientes hasta la normalización de la ALT.

Debe aconsejarse a los pacientes que informen inmediatamente a su médico sobre cualquier síntoma de daño hepático potencial (tales como inicio de dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar en general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito).

Control del incremento de creatinina en plasma

Se ha observado un incremento de la creatinina plasmática (incremento medio $10 \mu\text{mol/L}$) con dronedarona 400 mg dos veces al día en sujetos sanos y pacientes. En la mayoría de los pacientes este incremento sucede al comienzo del tratamiento y alcanza la meseta después de 7 días. Se recomienda medir los valores de creatinina en plasma antes y a los 7 días después del inicio con dronedarona. Si se observa un incremento de la creatininemia, debe volver a medirse después de otros 7 días. Si no se observa otro incremento de creatinina, este valor debe utilizarse como la nueva referencia del nivel basal teniendo en cuenta que esto es esperable con dronedarona. Si la creatinina sérica continua aumentando entonces se deben investigar otras causas y considerar la interrupción del tratamiento. Un incremento de la creatininemia no debe conducir necesariamente a la interrupción del tratamiento con inhibidores de la ECA o Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI). Durante la postcomercialización se han notificado aumentos importantes de la creatinina tras el inicio de dronedarona. En algunos casos también se notificó aumentos del nitrógeno ureico en sangre

posiblemente debido a una hipoperfusión secundaria al desarrollo de ICC (azotemia pre-renal). En estos casos dronedarona se debe interrumpir (ver secciones 4.3 y 4.4). Se recomienda monitorizar la función renal periódicamente y considerar más analíticas si fuera necesario.

Desequilibrio electrolítico

Debido a que los fármacos antiarrítmicos pueden ser ineficaces o pueden ser arritmogénicos en pacientes con hipocaliemia, cualquier deficiencia de potasio o magnesio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con dronedarona.

Prolongación QT

La actividad farmacológica de dronedarona puede inducir prolongación moderada del intervalo QTc de Bazett (aproximadamente 10 milisegundos) relacionado con una repolarización prolongada. Estos cambios están ligados al efecto terapéutico de dronedarona y no reflejan toxicidad. Durante el tratamiento se recomienda monitorización, incluyendo un electrocardiograma (ECG). Si el intervalo QTc de Bazett es ≥ 500 milisegundos dronedarona debe discontinuarse (ver sección 4.3).

En base a la experiencia clínica, dronedarona tiene un bajo efecto proarritmogénico y en el estudio ATHENA se ha demostrado un descenso de muerte por arritmia (ver sección 5.1).

Sin embargo pueden ocurrir efectos proarritmogénicos en situaciones especiales como el uso concomitante de fármacos que favorecen arritmias y/o desórdenes electrolíticos (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Durante la postcomercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar. La aparición de disnea o tos no productiva puede estar relacionada con toxicidad pulmonar y los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados clínicamente. Si se confirma toxicidad pulmonar debe interrumpirse el tratamiento.

Interacciones (ver sección 4.5)

Digoxina

La administración de dronedarona en pacientes que reciben digoxina podría dar lugar a un incremento en la concentración plasmática de digoxina y precipitar los síntomas y signos asociados con la toxicidad de la digoxina. Las dosis de digoxina deben reducirse a la mitad y se recomienda una monitorización clínica, biológica y del ECG. También es posible un efecto sinérgico entre la frecuencia cardíaca y la conducción aurículo-ventricular.

La administración conjunta de betabloqueantes o antagonistas del calcio con efecto depresor de los nodo sinusal y aurículo-ventricular debe realizarse con precaución. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis sólo debe realizarse después de valorar el ECG. En pacientes en tratamiento con antagonistas del calcio o betabloqueantes, al iniciar el tratamiento con dronedarona, debe realizarse un ECG y ajustar la dosis si fuera necesario.

Anticoagulación

Los pacientes deben ser anticoagulados de forma correcta de acuerdo a las guías clínicas de FA. El Cociente Normalizado Internacional (INR) se debe monitorizar estrechamente después de iniciar el tratamiento con dronedarona en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, según su ficha técnica.

No se recomienda el uso de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, fenobarbital, carbamacepina, fenitoína o hierba de San Juan.

Los *inhibidores de la MAO* podrían disminuir el aclaramiento del metabolito activo de la dronedarona y deben, por lo tanto, utilizarse con precaución.

Las *estatinas* deben utilizarse con precaución. Se deben considerar dosis menores de inicio y de mantenimiento y se deben monitorizar los signos clínicos de toxicidad muscular en los pacientes. Se debe advertir a los pacientes para que eviten bebidas con *zumos de pomelo* mientras tomen dronedarona.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dronedarona es metabolizada principalmente por el CYP 3A4 (ver sección 5.2). Por lo tanto los inhibidores e inductores del CYP 3A4 tienen potencial para interactuar con dronedarona. Dronedarona es un inhibidor moderado del CYP 3A4, es un inhibidor leve del CYP 2D6 y un inhibidor potente de glicoproteínas-P (Gp-P). Por lo tanto Dronedarona tiene potencial para interactuar con medicamentos que son sustratos de las glicoproteínas-P, CYP 3A4 o CYP 2D6. Dronedarona y/o sus metabolitos activos también han demostrado inhibir *in vitro* el transporte de proteínas de las familias del Transportador de Aniones Orgánicos (OAT), Polipéptido de Transporte de Aniones Orgánicos (OATP) y Transporte de Cationes Orgánicos (OCT).

Dronedarona no tiene potencial significativo para inhibir el CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 y CYP 2B6.

También puede esperarse una potencial interacción farmacodinámica con betabloqueantes, antagonistas del calcio y digital.

Medicamentos inductores de torsades de pointes

Medicamentos inductores de torsades de pointes como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, algunos macrólidos orales (tales como eritromicina), terfenadina y antiarrítmicos clases I y III, están contraindicados debido al riesgo potencial de proarritmia (ver sección 4.3). También se debe tener precaución cuando se administra conjuntamente con betabloqueantes o digoxina.

Efectos de otros medicamentos sobre MULTAQ*Inhibidores potentes del CYP 3A4*

Dosis repetidas de ketoconazol 200 mg al día, aumentó 17 veces los niveles de dronedarona. Por lo tanto, el uso concomitante de ketoconazol junto con otros inhibidores potentes del CYP 3A4 como itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, o nefazodona está contraindicada (ver sección 4.3).

*Inhibidores moderados/leves del CYP 3A4:**Eritromicina*

La eritromicina, un macrólido oral, puede inducir torsades de pointes y, por ello, está contraindicada (ver sección 4.3). Dosis repetidas de eritromicina (500 mg tres veces al día durante 10 días) resultaron en un aumento en el estado estacionario de 3,8 veces en los niveles de dronedarona.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio, diltiazem y verapamilo son sustratos y/o inhibidores moderados del CYP 3A4. Además debido a sus propiedades enlentecedoras de la frecuencia cardíaca, verapamilo y diltiazem tienen potencial para interactuar con dronedarona desde un punto de vista farmacodinámico.

Dosis repetidas de diltiazem (240 mg dos veces al día), verapamilo (240 mg una vez al día) y nifedipino (20 mg dos veces al día) dio lugar a un incremento de los niveles de dronedarona de 1,7; 1,4 y 1,2 veces respectivamente. Los antagonistas del calcio también incrementan sus niveles con dronedarona (400 mg dos veces al día) (verapamilo en 1,4 veces y nisoldipino en 1,5 veces). En estudios clínicos, el 13% de los pacientes recibieron antagonistas del calcio conjuntamente con dronedarona. No hubo aumento del riesgo de hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca. En resumen y debido a la interacción farmacocinética y la posible interacción farmacodinámica, los antagonistas del calcio con efecto depresor del nódulo sinusal y aurículo-ventricular como verapamilo y diltiazem deben utilizarse con precaución cuando se asocian con dronedarona. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis sólo debe realizarse después de valorar el ECG. En pacientes en tratamiento con antagonistas del calcio al inicio del tratamiento con dronedarona, debe

realizarse un ECG y la dosis de los antagonistas del calcio debe ajustarse si fuera necesario (ver sección 4.4).

Otros inhibidores moderados/débiles del CYP 3A4

Otros inhibidores moderados del CYP3A4 también es probable que incrementen los niveles de dronedarona.

Inductores del CYP 3A4

Rifampicina (600 mg una vez al día) disminuye los niveles de dronedarona en un 80% sin cambios importantes en los niveles de su metabolito activo. Por lo tanto, la administración conjunta de rifampicina con otros inductores potentes del CYP 3A4 como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan no está recomendada por disminuir los niveles de dronedarona.

Inhibidores de la MAO

En un estudio *in vitro* la MAO contribuyó al metabolismo del metabolito activo de dronedarona. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación (ver secciones 4.4 y 5.2).

Efecto de MULTAQ sobre otros medicamentos

Interacción con medicamentos que son metabolizados por el CYP 3A4

- **Estatinas**

Dronedarona puede aumentar los niveles de estatinas que son sustratos del CYP 3A4 y/o sustratos de Gp-P. Dronedarona (400 mg dos veces al día) incrementó los niveles de simvastatina y simvastatina ácida 4 y 2 veces respectivamente. Es predecible que dronedarona también pueda incrementar el nivel de lovastatina dentro del mismo rango que la simvastatina ácida. Hubo una interacción débil entre dronedarona y atorvastatina (que resultó en un aumento medio de 1,7 veces en los niveles de atorvastatina). Hubo una interacción débil entre dronedarona y estatinas transportadas por OATP, tales como rosuvastatina (que resultó en aumento medio de 1,4 veces en los niveles de rosuvastatina). En ensayos clínicos no hubo evidencia de problemas de seguridad cuando dronedarona se administró conjuntamente con estatinas metabolizadas por el CYP 3A4. Sin embargo de forma espontánea se han notificado casos de rabdomiolisis cuando se administra en combinación con una estatina (en particular simvastatina), por lo tanto el uso concomitante con estatinas debe realizarse con precaución. Se deben considerar dosis menores de inicio y mantenimiento de estatinas siguiendo las recomendaciones incluidas en la ficha técnica (FT) de las estatinas y monitorizar los signos clínicos de toxicidad muscular en los pacientes (ver sección 4.4).

- **Antagonistas del Calcio**

La interacción entre dronedarona y antagonistas del calcio está descrita anteriormente (ver sección 4.4).

- **Inmunosupresores**

Dronedarona podría aumentar las concentraciones plasmáticas de inmunosupresores (tacrolimus, sirolimus, everolimus y ciclosporina). Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas y ajustar a la dosis adecuada en caso de administración conjunta con dronedarona.

- **Anticonceptivos orales**

No se observaron descensos de etinilestradiol y levonorgestrel en sujetos sanos que recibieron dronedarona (800 mg dos veces al día) conjuntamente con anticonceptivos orales.

Interacción con medicamentos que son metabolizados por el CYP 2D6: betabloqueantes y antidepresivos

- **Betabloqueantes**

El tratamiento con sotalol se debe interrumpir antes de comenzar el tratamiento con MULTAQ (ver secciones 4.2 y 4.3). Los betabloqueantes que se metabolizan en el CYP 2D6 pueden incrementar sus niveles por dronedarona. Asimismo los betabloqueantes tienen potencial para interactuar con dronedarona desde un punto de vista farmacodinámico. Dronedarona 800 mg al día incrementó los

niveles de metoprolol 1,6 veces y los niveles de propanolol 1,3 veces (es decir muy por debajo de las diferencias en 6 veces observadas entre metabolizadores lentos y rápidos del CYP 2D6). En estudios clínicos, se observó bradicardia con mayor frecuencia cuando dronedarona se administró en combinación con betabloqueantes.

Debido a la interacción farmacocinética y la posible interacción farmacodinámica, los betabloqueantes deben utilizarse con precaución junto con dronedarona. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis sólo debe realizarse después de valorar el ECG. En pacientes en tratamiento con betabloqueantes debe realizarse un ECG al inicio del tratamiento con dronedarona y ajustar la dosis si fuera necesario (ver sección 4.4).

- **Antidepresivos**

Como dronedarona es un inhibidor débil del CYP 2D6 en humanos, se prevee tener una interacción limitada con medicamentos antidepresivos metabolizados por el CYP 2D6.

Interacción con sustrato Gp-P

- **Digoxina**

Dronedarona (400 mg dos veces al día) incrementa los niveles de digoxina 2,5 veces por inhibición del transportador Gp-P. Además, digital tiene la posibilidad de interactuar con dronedarona desde el punto de vista farmacodinámico. Es posible un efecto sinérgico sobre la frecuencia cardíaca y sobre la conducción aurículo-ventricular. En estudios clínicos, cuando se administró dronedarona junto con digital se observaron niveles elevados de digital y/o trastornos gastrointestinales que indican toxicidad por digital.

La dosis de digoxina debe reducirse aproximadamente un 50%, deben monitorizarse estrechamente los niveles de digoxina y se recomienda monitorización clínica y del ECG.

- **Dabigatran**

Cuando se administra conjuntamente dabigatran etexilato 150 mg una vez al día con dronedarona 400 mg dos veces al día, el AUC₀₋₂₄ y C_{max} de dabigatran se incrementan un 100% y un 70% respectivamente. No se dispone de datos clínicos sobre la administración conjunta de estos medicamentos en pacientes con FA. La administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3).

Interacción con warfarina y losartan (sustratos CYP 2C9)

- **Warfarina y otros antagonistas de la vitamina K**

Dronedarona (600 mg dos veces al día) incrementó en 1,2 veces la S-warfarina sin cambios en la R-warfarina y sólo un incremento de 1,07 en el Cociente Normalizado Internacional (INR). Sin embargo, se notificaron elevaciones clínicamente significativas del INR (≥ 5) normalmente una semana después de iniciar tratamiento con dronedarona, en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Consecuentemente el INR se debe monitorizar estrechamente después de iniciar el tratamiento con dronedarona en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, según su ficha técnica.

- **Losartan y otros ARAII (Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II)**

No se observó interacción entre dronedarona y losartan y no se espera interacción entre dronedarona y otros ARAII.

Interacción con teofilina (sustrato CYP 1A2)

Dronedarona 400 mg dos veces al día no incrementa el estado estacionario de los niveles de teofilina.

Interacción con metformina (sustrato OCT1 and OCT2)

No se observó ninguna interacción entre dronedarona y metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2.

Interacción con omeprazol (sustrato CYP 2C19)

Dronedarona no afecta la farmacocinética de omeprazol, un sustrato del CYP 2C19.

Interacción con clopidogrel

Dronedarona no afecta la farmacocinética de clopidogrel o de su metabolito activo.

Otra información

Pantoprazol (40 mg una vez al día), un medicamento que incrementa en pH gástrico sin efecto alguno sobre el citocromo P450, no interacciona significativamente con la farmacocinética de dronedarona.

Zumo de pomelo (inhibidor del CYP 3A4)

Dosis repetidas de 300 ml de zumo de pomelo tres veces al día, dieron lugar a un incremento de tres veces los niveles de dronedarona. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que eviten las bebidas con zumo de pomelo mientras estén tomando dronedarona (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaMujeres en edad fértil y Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de dronedarona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar MULTAQ durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si dronedarona y sus metabolitos activos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que dronedarona y sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con MULTAQ tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Dronedarona no ha mostrado alterar la fertilidad en estudios realizados en animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de MULTAQ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la capacidad para conducir y utilizar máquinas se puede ver afectada por reacciones adversas como fatiga.

4.8 Reacciones adversasResumen del perfil de seguridad

La valoración de factores intrínsecos como sexo o edad en la incidencia de cualquier reacción adversa durante el tratamiento, mostró interacciones para el género femenino, tanto por la incidencia de cualquier reacción adversa como por reacciones adversas graves.

En estudios clínicos, la interrupción temprana debido a reacciones adversas ocurrió en el 11,8 % de los pacientes tratados con dronedarona y en el 7,7% en el grupo placebo. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento con MULTAQ fueron trastornos gastrointestinales (3,2% de los pacientes frente al 1,8% en el grupo placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con dronedarona 400 mg dos veces al día en los 5 estudios fueron diarrea, náuseas y vómitos, fatiga y astenia.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de dronedarona 400 mg dos veces al día en pacientes con fibrilación auricular (FA) o flutter auricular (FLA) se basa en 5 estudios controlados con placebo. Un total de 6.285 pacientes fueron aleatorizados (3.282 pacientes recibieron dronedarona 400 mg dos veces al día y 2.875 recibieron placebo).

El seguimiento medio de los estudios fue de 13 meses. En el estudio ATHENA, el seguimiento máximo fue de 30 meses. Algunas reacciones adversas también se identificaron durante los estudios postcomercialización.

Las reacciones adversas se presentan según el sistema de clasificación de órganos.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas incluyendo angioedema
Trastornos de sistema nervioso			Disgeusia	Ageusia
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva (ver a continuación)	Bradicardia (ver secciones 4.3 y 4.4)		
Trastornos vasculares				Vasculitis incluyendo vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar (ver a continuación)	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de función hepática anómalas		Lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda potencialmente mortal (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash (incluyendo generalizado, macular, máculo-papular) Prurito	Eritemas (incluyendo eritema y rash eritematoso) Eczema Reacción de fotosensibilidad Dermatitis alérgica Dermatitis	
Trastornos generales y		Fatiga Astenia		

alteraciones en el lugar de la administración				
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre*			
	Prolongación del QTc Bazett #			

* ≥ 10 % cinco días después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4)

> 450 mseg en hombres ≥ 470 mseg en mujeres (ver sección 4.4)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En 5 estudios controlados con placebo, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sucedió en el grupo dronedarona con porcentajes comparables al placebo (muy frecuente, 11,2% frente a 10,9%). Este porcentaje debe considerarse en el contexto de la incidencia subyacente elevada de ICC en pacientes con FA. También se han notificado casos de ICC durante la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida) (ver sección 4.4).

En 5 estudios controlados con placebo, el 0,6% de los pacientes del grupo de dronedarona presentaron acontecimientos pulmonares en comparación con el 0,8% de los pacientes que recibieron placebo. Durante la postcomercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar (frecuencia no conocida). Un número de pacientes había sido tratado previamente con amiodarona (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se desconoce si dronedarona y/o sus metabolitos puede eliminarse mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

No existe antídoto específico. En el caso de sobredosis, el tratamiento debe ser de soporte y dirigido a aliviar los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia cardíaca, antiarrítmico de clase III, código ATC: C01BD07

Mecanismo de acción

En animales, dronedarona previene la fibrilación auricular o restablece el ritmo sinusal normal dependiendo del modelo utilizado. En varios modelos animales también previene la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular. Lo más probable es que estos efectos resulten de sus propiedades electrofisiológicas que pertenecen a las cuatro clases de Vaughan-Williams. Dronedarona es un bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de potasio (incluyendo IK (Ach), IKur, IKr, IKs) y que por lo tanto prolonga el potencial de acción cardíaca y los periodos refractarios (Clase III). También inhibe las corrientes de sodio (Clase Ib) y las corrientes de calcio (Clase IV). Y antagoniza de forma no competitiva las actividades adrenérgicas (Clase II).

Propiedades farmacodinámicas

En modelos animales, dronedarona reduce la frecuencia cardíaca. Prolonga la longitud del ciclo de Wenckebach y los intervalos AH-, PQ-, QT-; sin ningún efecto marcado o un incremento débil en los intervalos QTc-, y sin ningún cambio en los intervalos HV- y QRS-. Aumenta los periodos efectivos refractarios (PER) de la aurícula, del nódulo aurículo ventricular, y prolonga ligeramente el PER ventricular con un grado mínimo de dependencia de frecuencia invertida.

Dronedarona disminuye la presión arterial sanguínea y la contractilidad del miocardio (dp/dt máx) sin ningún cambio en la fracción de eyección ventricular izquierda y reduce el consumo miocárdico de oxígeno.

Dronedarona tiene propiedades vasodilatadoras en arterias coronarias (relacionadas con la activación de la vía del óxido nítrico) y en arterias periféricas.

Dronedarona presenta efectos antiadrenérgicos indirectos y antagonismo parcial a la estimulación adrenérgica. Reduce la respuesta alfa-adrenérgica de la presión arterial a la epinefrina y las respuestas beta 1 y beta 2 al isoproterenol.

Eficacia clínica y seguridad*Reducción del riesgo de hospitalización relacionada con FA*

En el estudio ATHENA, estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, se demostró la eficacia de dronedarona en la reducción del riesgo de hospitalización relacionada con FA en pacientes con FA o con antecedentes de FA y factores de riesgo adicionales. Los pacientes debían tener al menos un factor de riesgo (incluyendo edad, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, diámetro de la aurícula izquierda ≥ 50 mm o FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) $< 0,40$) junto con FA/FLA y ritmo sinusal ambos documentados en los últimos 6 meses. No se incluyeron pacientes que habían recibido amiodarona durante las 4 semanas previas a la aleatorización. Los pacientes podían estar en FA/FLA o en ritmo sinusal después de una cardioversión espontánea o después de cualquier procedimiento.

Se aleatorizaron y trataron cuatro mil seis cientos veinte y ocho (4.628) pacientes hasta un máximo de 30 meses (mediana del seguimiento: 22 meses) con dronedarona 400 mg dos veces al día (2.301 pacientes) o placebo (2.327 pacientes), además del tratamiento convencional que incluía betabloqueantes (71%), inhibidores de la ECA o ARAIIs (69%), digitálicos (14%), antagonistas del calcio (14%), estatinas (39%), anticoagulantes orales (60%), tratamiento antiagregante crónico (6%) y/o diuréticos (54%).

La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la primera hospitalización por razones cardiovasculares o muerte por cualquier causa.

El intervalo de edad de los pacientes fue de 23 a 97 años y el 42% estaban por encima de 75 años. El cuarenta y siete por ciento (47%) de los pacientes eran mujeres y la mayoría eran caucásicos (89%).

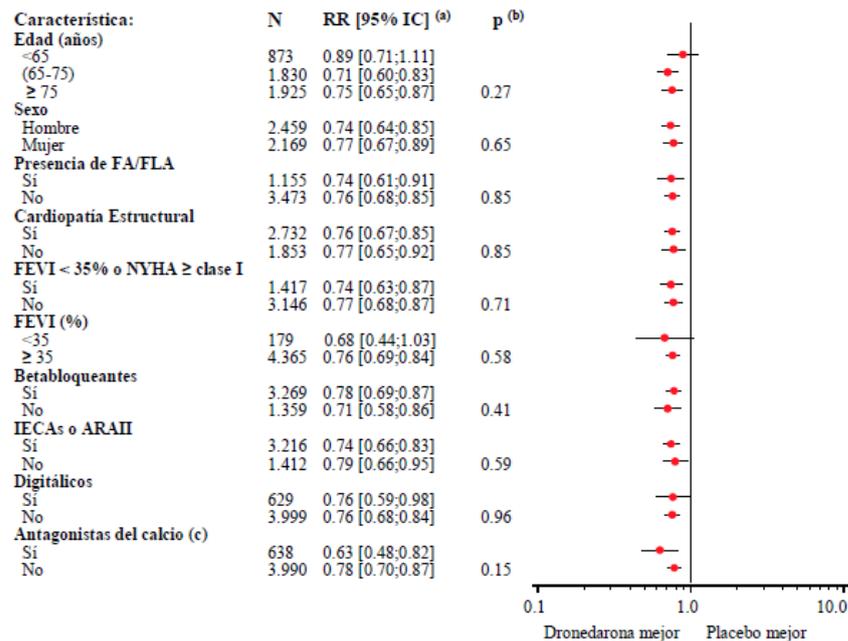
La mayoría tenía hipertensión (86%) y cardiopatía estructural (60%) (incluyendo enfermedad arterial coronaria: 30%; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): 30%; FEVI $< 45\%$: 12%).

El veinte y cinco por ciento (25%) tenía FA al inicio del estudio.

Dronedarona redujo la incidencia de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa en un 24,2% comparado con placebo ($p < 0,0001$).

La reducción en la hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa fue consistente en todos los subgrupos, con independencia de las características o medicamentos basales (inhibidores de la ECA o ARAII; betabloqueantes, digitálicos, estatinas, antagonistas del calcio y diuréticos) (ver figura 1).

Figura 1 – El riesgo relativo (dronedarona 400 mg dos veces al día frente a placebo) estimado con un intervalo de confianza del 95% según las características basales seleccionados – primera hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa.



a Determinado por el modelo de regresión de Cox

b Valor de P de la interacción entre las características de los valores basales y el tratamiento según modelo de regresión de Cox

c Antagonistas del calcio con efectos reductores en la frecuencia cardíaca limitados al diltiazem, verapamilo y bepridilo

Se obtuvieron resultados similares en la incidencia de hospitalización cardiovascular con una reducción del riesgo del 25,5% ($p < 0,0001$).

Durante el curso del estudio, el número de muertes por cualquier causa fue comparable entre los grupos dronedarona (116/2.301) y placebo (139/2.327).

Mantenimiento del ritmo sinusal

En los estudios EURIDIS y ADONIS, un total de 1.237 pacientes con un episodio previo de FA o FLA fueron aleatorizados de forma ambulatoria a recibir tratamiento con dronedarona 400 mg dos veces al día ($n=828$) o placebo ($n=409$) además de los tratamientos convencionales (incluyendo anticoagulantes orales, betabloqueantes, inhibidores de la ECA o ARAII, agentes antiagregantes crónicos, diuréticos, estatinas, digitálicos, y antagonistas del calcio). Los pacientes tuvieron al menos un episodio FA/FLA documentado por ECG durante los 3 últimos meses, estuvieron en ritmo sinusal durante al menos una hora y fueron seguidos durante 12 meses. En los pacientes previamente tratados con amiodarona, se realizó un ECG después de aproximadamente 4 horas de la primera administración para verificar su buena tolerabilidad. Se tuvieron que retirar otros medicamentos antiarrítmicos con al menos 5 semividas plasmáticas antes de la primera administración.

El intervalo de edad de los pacientes varió de 20 a 88 años, siendo la mayoría pacientes caucásicos (97%), hombres (69%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (56,8%) y cardiopatía estructural (41,5%) incluyendo enfermedad coronaria cardíaca (21,8%).

Tanto en el análisis conjunto de los estudios EURIDIS y ADONIS, como en los ensayos individuales, dronedarona retrasó sistemáticamente el tiempo hasta la primera recurrencia de FA/FLA (variable principal). Comparado con el placebo, dronedarona disminuyó el riesgo de la primera recurrencia de

FA/FLA durante el periodo de estudio de 12 meses alrededor de un 25% ($p=0,00007$). La mediana del tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia de FA/FLA en el grupo dronedarona fue de 116 días, es decir 2,2 veces más largo que en el grupo placebo (53 días).

El estudio DIONYSOS comparó la eficacia y seguridad de dronedarona (400 mg dos veces al día) frente a amiodarona (600 mg al día durante 28 días, y luego 200 mg al día) durante 6 meses. Se aleatorizaron un total de 504 pacientes con FA documentada, 249 recibieron dronedarona y 255 recibieron amiodarona. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 28 y 90 años, el 49% de ellos eran mayores de 65 años. La incidencia de la variable principal de eficacia definida como primera recurrencia de FA o discontinuación prematura del medicamento en estudio por intolerancia o falta de eficacia a los 12 meses fue del 75% en el grupo dronedarona y del 59% en el grupo amiodarona (tasa de riesgo=1,59, log-rank valor- $p < 0,0001$). La recurrencia de FA fue de 63,5% frente al 42%, respectivamente. Las recurrencias de FA (incluyendo la ausencia de conversión) fueron más frecuentes en el grupo dronedarona, mientras que las discontinuaciones prematuras del medicamento en estudio debido a intolerancia fueron más frecuentes en el grupo amiodarona. La incidencia de la principal variable de seguridad definida como la aparición de acontecimientos específicos en tiroides, hígado, pulmón, neurológicos, piel, ojos o gastrointestinales o discontinuación prematura del medicamento en estudio después de cualquier efecto adverso se redujo aproximadamente un 20% en el grupo dronedarona comparado con el grupo amiodarona ($p=0,129$). Esta reducción fue debida a la ocurrencia significativamente menor de acontecimientos en tiroides o neurológicos y por una tendencia de menos acontecimientos en piel u ojos, y menos discontinuaciones prematuras del medicamento en estudio en comparación con el grupo amiodarona. Se observaron más acontecimientos adversos gastrointestinales, principalmente diarrea, en el grupo dronedarona (12,9% frente a 5,1%).

Pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo dentro del mes previo, o que fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca durante el mes previo.

El estudio ANDROMEDA se llevó a cabo en 627 pacientes con disfunción ventricular izquierda, hospitalizados por insuficiencia cardíaca de nueva aparición o empeoramiento de la misma y que habían presentado al menos un episodio de dificultad respiratoria en situación de mínimo esfuerzo o en reposo (clase funcional III o IV de NYHA) o disnea paroxística nocturna durante el mes previo a la admisión. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 27 y 96 años, el 68% de ellos eran mayores de 65 años.

El estudio se interrumpió prematuramente debido a que se observó un balance desfavorable de muertes en el grupo dronedarona [$n = 25$ frente a 12 (placebo), $p = 0,027$] (ver sección 4.3 y 4.4).

Pacientes con Fibrilación Auricular Permanente

El estudio PALLAS fue un estudio aleatorizado controlado con placebo en el que se investigaban los beneficios clínicos de dronedarona 400 mg dos veces al día, añadido a un tratamiento estándar en pacientes con fibrilación auricular permanente y con factores de riesgo asociados (insuficiencia cardíaca congestiva ~ 69%, enfermedad coronaria ~ 41%, antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT ~ 27%, FEVI $\leq 40\% \sim 20,7\%$, y pacientes ≥ 75 años con hipertensión y diabetes ~ 18%). El estudio se discontinuó prematuramente, después de aleatorizar 3.149 pacientes (placebo = 1.577; dronedarona = 1.572), debido a un aumento significativo en la insuficiencia cardíaca (placebo = 33; dronedarona = 80; HR = 2,49 (1,66-3,74)), accidente cerebrovascular [placebo = 8; dronedarona = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] y en la mortalidad cardiovascular [placebo = 6; dronedarona = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (ver secciones 4.3 y 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, en condiciones de alimentación, dronedarona se absorbe bien (al menos un 70%). Sin embargo debido al efecto de primer paso metabólico presistémico, la biodisponibilidad absoluta de dronedarona (junto con la comida) es de un 15%. La ingesta concomitante con alimentos incrementa la biodisponibilidad de dronedarona de 2 a 4 veces de media. Después de la administración oral en condiciones de alimentación el pico de concentraciones plasmáticas de dronedarona y del principal metabolito circulante (metabolito N-debutilo) se alcanzan

en 3-6 horas. Después de administraciones repetidas de 400 mg dos veces al día, se alcanza el estado estacionario en 4-8 días de tratamiento y la tasa de acumulación media fluctúa entre 2,6 y 4,5. La media del estado estacionario de la C_{max} de dronedarona es de 84-147 ng/ml y la exposición del principal metabolito N-debutilo es similar al del compuesto original. La farmacocinética tanto de la dronedarona como de su metabolito N-debutilo se desvían moderadamente de la proporcionalidad de la dosis: un aumento de 2 veces en la dosis resulta en un aumento aproximadamente de 2,5 a 3 veces con respecto a C_{max} y AUC.

Distribución

La unión plasmática a proteínas de dronedarona *in vitro* y de su metabolito N-debutilo es de 99,7% y 98,5% respectivamente y no es saturable. Ambos compuestos se unen a la albúmina principalmente. Después de la administración intravenosa (IV) el volumen de distribución y el estado estacionario (V_{ss}) variaron de 1.200 a 1.400 L.

Biotransformación

Dronedarona se metaboliza ampliamente, principalmente por el CYP 3A4 (ver sección 4.5). La principal vía metabólica incluye la N-debutilación para formar el principal metabolito activo seguida de oxidación, desaminación oxidativa para formar el metabolito ácido propanoico inactivo, seguida de oxidación, y oxidación directa. Las monoamino oxidasas contribuyen parcialmente al metabolismo del metabolito activo de la dronedarona (ver sección 4.5).

El metabolito N-debutilo muestra actividad farmacodinámica pero es de 3 a 10 veces menos potente que dronedarona. Este metabolito contribuye a la actividad farmacológica de dronedarona en humanos.

Eliminación

Después de la administración oral, aproximadamente el 6% de la dosis marcada se excreta en orina principalmente como metabolitos (compuesto alterado excretado en orina) y el 84% se excreta en heces, principalmente, como metabolitos. Después de la administración intravenosa de dronedarona el aclaramiento plasmático varía entre 130-150 L/h. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 25-30 horas y la de su metabolito N-debutilo alrededor de 20-25 horas. En pacientes, dronedarona y su metabolito se eliminan completamente del plasma a las 2 semanas después de discontinuar el tratamiento con 400 mg dos veces al día.

Poblaciones especiales

La farmacocinética de dronedarona en pacientes con FA es consistente con la de los sujetos sanos. El sexo, edad y peso son factores que influyen en la farmacocinética de dronedarona. Cada uno de estos factores tiene una influencia limitada en dronedarona.

Sexo

En mujeres, los niveles de dronedarona y de su metabolito N-debutilo son por término medio de 1,3 a 1,9 veces más altas comparadas con hombres.

Pacientes de edad avanzada

Del número total de sujetos en estudios clínicos con dronedarona, el 73% tenía 65 años o más y el 34% 75 años o más. En pacientes de 65 años o mayores, los niveles de dronedarona son un 23% más altas en comparación con pacientes por debajo de 65 años.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática moderada, los niveles de dronedarona no ligada aumentan 2 veces. La del metabolito activo disminuye alrededor de un 47% (ver sección 4.2).

No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de dronedarona (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

No se ha evaluado en ningún estudio específico el efecto de la insuficiencia renal en las farmacocinéticas de dronedarona. No se espera que la insuficiencia renal modifique las

farmacocinéticas de dronedarona porque ningún compuesto inalterado se excretó en orina y sólo el 6% aproximadamente de la dosis se excretó en orina en forma de metabolitos (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Dronedarona no tiene ningún efecto genotóxico, basado en la prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones y en cuatro pruebas *in vitro*.

En estudios carcinogénicos realizados durante 2 años con administración oral, la dosis más alta de dronedarona administrada durante 24 meses fue de 70 mg/kg/día en ratas y 300 mg/kg/día en ratones. Se observó un aumento en la incidencia de tumores de glándula mamaria en ratón hembra, sarcomas histiocísticos en ratón y hemangiomas a nivel del nódulo linfático mesentérico en ratas, todos ellos sólo a las dosis más altas examinadas (que se corresponden con una exposición de 5 a 10 veces la dosis terapéutica humana). Los hemangiomas no fueron cambios precancerosos y no se transformaron en hemangiosarcomas malignos ni en animales ni en el hombre. Ninguna de estas observaciones se consideró como relevante en humanos.

En estudios de toxicidad crónica se observó fosfolipidosis de carácter leve y reversible (acumulación de macrófagos espumosos) en nódulos linfáticos mesentéricos principalmente en rata. Este efecto se considera específico para estas especies y no es relevante en humanos.

A dosis altas dronedarona causó marcados efectos en el desarrollo embrio-fetal en ratas, tales como aumento en las pérdidas post-implantación, pesos bajos fetales y de la placenta, y malformaciones externas, viscerales y esqueléticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

hipromelosa (E464),
almidón de maíz,
crospovidona (E1202),
poloxámero 407,
lactosa monohidrato,
sílice anhídrica coloidal,
estearato de magnesio (E572).

Recubrimiento del comprimido:

hipromelosa (E464),
macrogol 6000,
dióxido de titanio (E171),
cera carnauba (E903).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Blister opacos de PVC/Aluminio en envases de 20, 50 y 60 comprimidos recubiertos con película.
- Blister unidosos, perforados, opacos de PVC/Aluminio en envases de 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/591/001 – Envases de 20 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/591/002 – Envases de 50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/591/003 – Envases de 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/591/004 – Envases de 100 x 1 comprimidos recubiertos con película

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de noviembre de 2009
Fecha de la última revalidación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Anexo 3. Comunicaciones a Congresos





A fecha de finalización del presente estudio, se han presentado las siguientes comunicaciones a congresos nacionales y regionales derivadas del mismo:

✓ **Comparación de eficacia de flecainida y dronedarona como terapia para mantenimiento de ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular.** Sánchez-Soriano RM, Chamorro CI, Raso R, Ferrero MJ, Ruiz-Nodar JM, Lozano MT, Albero JV, Marco E, Sogorb F, Grau G. XXI Congreso de la Sociedad Valenciana de Cardiología. Castellón. 15-16 de mayo de 2014.

✓ **Comparación de seguridad de flecainida y dronedarona como terapia para mantenimiento de ritmo sinusal en pacientes con arritmias auriculares.** Sánchez-Soriano RM, Chamorro CI, Ferrero MJ, Raso R, Ruiz-Nodar JM, Lozano MT, Marco E, Albero JV, Sogorb F, Grau G. XXI Congreso de la Sociedad Valenciana de Cardiología Castellón. 15 y 16 de mayo de 2014.

✓ **Comparación de eficacia y seguridad de flecainida y dronedarona en el tratamiento de arritmias auriculares.** Ruth María Sánchez Soriano¹, Carlos Israel Chamorro Fernández¹, María José Ferrero Silvestre¹, Rafael Raso Raso¹, Juan Miguel Ruiz Nodar², M. Teresa Lozano Palencia², Francisco Sogorb Garri² y Guillermo Grau Jornet¹ ;¹Sección de Cardiología del Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy (Alicante);²Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Alicante. Congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2014, Santiago de Compostela, 31 de Octubre -1 de noviembre 2014.

