

VERNAKALANT**Conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular****Informe para la Comisión de Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios - Asturias (BORRADOR)**

Fecha 30/10/2018

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	9
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	9
4.1 Mecanismo de acción.	9
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	9
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	10
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	10
4.5 Farmacocinética.....	11
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	12
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	12
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	12
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos /metanálisis /revisiones sistemáticas	15
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	18
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y otros estudios.....	20
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	20
5.3.b Comparaciones indirectas	21
5.3.c Otros estudios	21
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	23
5.4.1 Guías de Práctica clínica	23
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	25
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	26
6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos	26
6.2 Ensayos Clínicos comparativos/ metanálisis.....	29
6.3 Fuentes secundarias de seguridad.....	30
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	32
7. AREA ECONÓMICA	33
7.1 Costes. Coste incremental.....	33
7.2 Evaluaciones económicas publicadas	33
7.3 Coste incremental. Datos propios.....	33
7.4 Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal.....	34
7.5.Propuesta de posicionamiento	35
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	35
8.1 Descripción de la conveniencia	35
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	35
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	35
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	35

9.2 Decisión	36
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	36
10. BIBLIOGRAFÍA	38

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química.

AV: Aurículo-ventricular.

AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

CE: Cardioversión eléctrica.

CEI: Coste eficacia incremental.

ECA: Ensayos controlados y aleatorizados.

EMA: Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos

ESC: Sociedad Europea de Cardiología.

FDA: Agencia Americana del Medicamento.

FA: Fibrilación Auricular.

HR: Hazard Ratio.

HUCA: hospital Universitario Central de Asturias

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

ITT: Análisis por intención de tratar.

NICE: National Institute of Clinical Excellence

OR: Odds Ratio.

PAS: Presión arterial sistólica.

PVL: Precio de venta del laboratorio.

RA: Reacción adversa.

RIC: Rango intercuartílico.

RS: Ritmo sinusal.

SCA: Síndrome coronario agudo.

SMC: Scottish Medicines Consortium.

UCI: unidad de cuidados intensivos

UGC: Unidad de Gestión Clínica

Citar este informe como: Rigueira García, AI; Orallo C. *Vernakalant en conversión rápida a ritmo sinusal de la Fibrilación auricular.* Informe para la Comisión de Uso Racional de Medicamento y Productos Sanitarios de Asturias. 16/10/2017.

[Citado: fecha].

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Vernakalant

Indicación clínica solicitada: Conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos y postoperatoria.

Autores / Revisores: Ana Isabel Rigueira García, Claudia Orallo Luna.

Tipo de informe: Actualizado del informe de evaluación:

Vanessa Domínguez Leñero y Francisco Sierra García VERNAKALANT en Fibrilación Auricular.

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 1/06/2011¹.

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0².

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Luis Antuña Montes

Servicio: Servicio de Urgencias HUCA

Justificación de las solicitudes: Los fármacos antiarrítmicos más utilizados actualmente para la conversión de la FA aguda en pacientes en ausencia de cardiopatía son flecainida y propafenona; ambos están contraindicados en pacientes con cardiopatía estructural por el riesgo proarritmogénico o de shock cardiogénico. En estos casos se utiliza amiodarona, antiarrítmico de menor efectividad al resto de antiarrítmicos usados para esta indicación y con una acción lenta y tardía.

Según los solicitantes vernakalant presentaría mayor eficacia, seguridad, adherencia y reducción de la estancia en urgencias o bien en unidades de seguimiento de postoperados de cirugía cardíaca.

Posicionamiento terapéutico sugerido:

Conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos

- En pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular \leq 7 días de duración
- En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular \leq 3 días de duración (Ficha Técnica Brinavess. Revisión Abril 2011)

Fechas de recepción de las solicitudes: septiembre 2016

Peticiones a título: Consensuada por Cardiología (Arritmias, Dr. José Manuel Rubín), UCI post cirugía cardíaca (Dr. Guillermo Muñiz Albayceta) y UGC de Urgencias (Dr. José Antonio García Fernández).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento³

Nombre genérico: Vernakalant

Nombre comercial: Brinavess®

Laboratorio: Cardiome UK Limited.

(Nota: Cardiome UK Limited es una filial de Cardiome Pharma Corp, empresa canadiense. El medicamento fue comercializado y desarrollado por Merk Sharp and Dohme LTD.

Grupo terapéutico. Denominación: Tratamiento cardíaco, otros antiarrítmicos de clase I y III

Código ATC: C01BG11

Vía de administración: Intravenoso

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Información de registro: procedimiento de registro centralizado.

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVL con IVA	Coste por envase PVL – descuentos + IVA
Brinavess 20 mg/ml vial 25 ml	1	665883	390 €	205,92 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2. Descripción del problema de salud⁴

Definición	La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente. Se produce cuando la aurícula se contrae de forma desincronizada. El impulso eléctrico del corazón se inicia en otra parte de la aurícula o cerca de las venas pulmonares en vez de en el nódulo sinusal.
Principales manifestaciones clínicas	Los síntomas suelen ser muy variables, y en general, dependen de la frecuencia cardíaca y de las enfermedades relacionadas. Los síntomas de la FA más frecuentes son: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> palpitaciones. <input type="checkbox"/> cansancio. <input type="checkbox"/> sensación de falta de aire, ahogo o disnea. Los síntomas empeoran los problemas previos del paciente, como por ejemplo una angina de pecho, que podría aparecer con más frecuencia o de una forma más prolongada.
Incidencia y prevalencia⁵	La prevalencia de la FA varía con la edad y sexo. Está presente en 0,12%-0,16% de < 50 años, 3,7%-4,2% entre 60 y 70 años, 10-17% en \geq 80 años. La prevalencia se ha doblado en relación a la década previa, y se considera que va en incremento ligado al envejecimiento de la población. Los varones están afectados más frecuente-

	<p>mente que las mujeres (relación 2:1). Las proporciones de FA permanente, paroxística y persistente son (50%, 25% y 25%).</p> <p>La incidencia oscila entre 0,21 y 0,41 por 1000 personas-año.</p> <p>Se estima que el número de pacientes en Europa en 2013 será de 14-17 millones, y el número de casos nuevos de 120.000-215.000.</p> <p>En España la prevalencia de FA en urgencias es del 1,8%, un 3,6% si consideramos las urgencias médicas. De estas un cuarto son de inicio reciente⁶.</p>
Evolución / Pronóstico	<p>La FA está asociada a una tasa aumentada de muerte, ACV y otros episodios tromboembólicos, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y hospitalizaciones, pérdida de calidad de vida, capacidad reducida para el ejercicio y disfunción ventricular izquierda. La FA dobla la tasa de mortalidad, independientemente de otros predictores conocidos.</p> <p>Sólo el tratamiento antitrombótico se ha demostrado capaz de reducir las muertes relacionadas con la FA.</p>
Grados de gravedad / Estadaje	<p>Se distinguen cinco tipos de FA basándose en la presentación y la duración de la arritmia: FA diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A cada paciente que se presenta por primera vez con FA se lo considera como con FA diagnosticada por primera vez, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la FA. 2. La FA paroxística es autolimitada, normalmente dentro de las 48 horas. Aunque los paroxismos de FA pueden continuar hasta 7 días, el momento de las 48 h es clínicamente importante: después de ese momento, la probabilidad de una conversión espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación. 3. Se considera FA persistente cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica. 4. La FA persistente de larga duración es la que ha durado 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo. 5. Se considera que hay FA permanente cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico). <div data-bbox="438 1160 1362 1760" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <pre> graph TD A[Episodio de fibrilación auricular diagnosticado por primera vez] --> B[Paroxística (normalmente ≤ 48 h)] A --> C[Persistente (> 7 días o que requiere CV)] A --> D[Persistente de larga duración (> 1 año)] A --> E[Permanente (aceptada)] B --> C B --> E C --> D C --> E D --> E </pre> </div> <p>Figura 1. Tipos de FA</p>
Carga de la enfermedad*	<p>Los mayores costes relacionados con la FA el son debidos a la morbimortalidad asociada. En dos años de seguimiento de pacientes recién diagnosticados de FA, los ratios de eventos por cada 100 personas -año fueron 3,83 muertes (1,55 cardiovasculares; 1,37 no cardiovasculares), ictus 1,25. Las complicaciones se dan especialmente en los primeros 4 meses desde diagnóstico (+29% mortalidad total, ictus + 35%, sangrado mayor +56%)⁷.</p> <p>Los costes anuales en España se calcularon con datos del año 2006 en 6360 € (desv. standar 5748 €) en gastos de hospitalización, y en 217€ (88€ desv. Estándar) en pacientes ambulatorio-</p>

rios⁸. Dado que con la introducción de los anticoagulantes orales directos el balance de gastos puede haber cambiado considerablemente, procedería disponer de datos más actualizados.

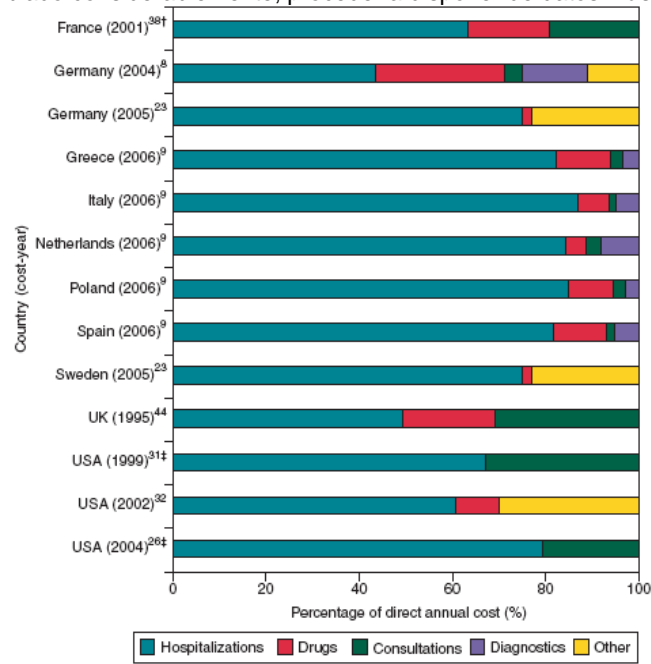
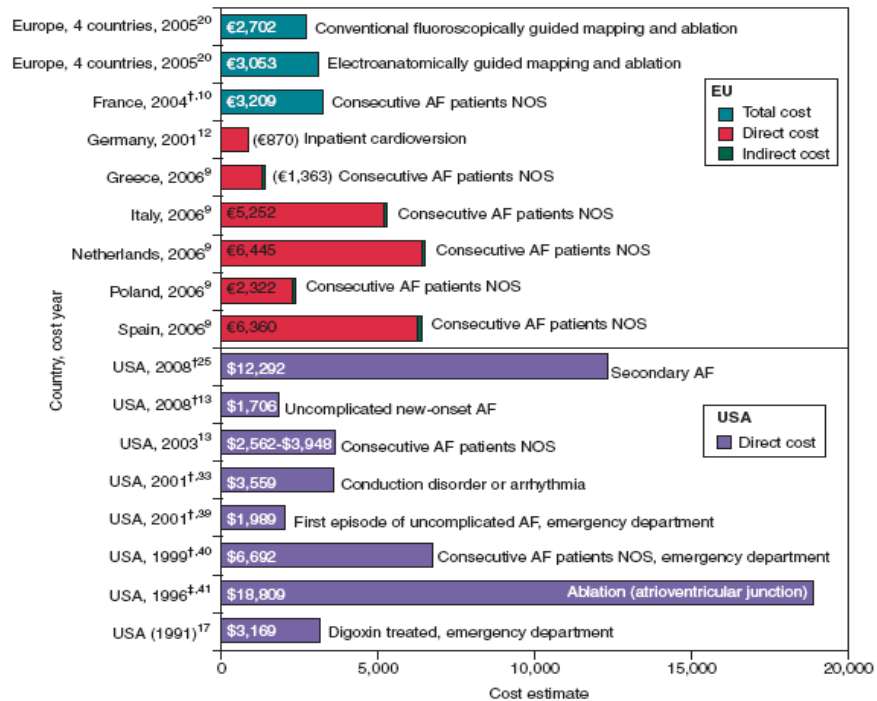


Figure 2 Contribution of hospitalizations, drugs, and other resource use to direct annual costs of atrial fibrillation*. AF, atrial fibrillation; UK, United Kingdom; USA, United States of America. †The following studies are not presented because disaggregated costs were not reported: Jeantet¹⁹; Reynolds⁴³; Fidan.³⁰ ‡For patients undergoing catheter ablation. ‡For elderly patients (medicare beneficiaries, i.e. those aged 65 years and older).



La cardioversión eléctrica de pacientes con FA sintomáticos no parece tener ninguna influencia sobre la calidad de vida subsiguiente ni sobre la evolución natural de la enfermedad.⁹ Los datos disponibles de los procedimientos habituales de reversión a RS, orientan a que las consecuencias posteriores (máximo 2 meses) son independientes del procedimiento usado, y del número de horas invertidos en el proceso (mediana 16,2 h para CE y 24 h para cardioversión farmacológica)¹⁰. Por ello, se podría considerar que los costes de la conversión a RS se limitan a los costes directos de la asistencia sanitaria puntual.

Figure 3 Inpatient cost estimates for atrial fibrillation*. AF, atrial fibrillation; EU, European union; NOS, not otherwise specified; USA, United States of America. *Cost estimate reported as USA \$1000 has been converted to euros (exchange rate = 0.791, valid for 14 July 2010). [†]Cost-year not reported; date represents year of publication. [‡]For ablation of the atrioventricular junction; radiofrequency modification: direct cost = £2644; indirect cost = \$2082; total cost = \$4726.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias^{11,12}

El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas. Hay que perseguir estos objetivos terapéuticos en paralelo, especialmente después de la presentación inicial de FA de nuevo diagnóstico.

La prevención de las complicaciones relacionadas con la FA se basa en el tratamiento antitrombótico, el control de la frecuencia ventricular y el tratamiento adecuado de las enfermedades cardiacas concomitantes. Estos tratamientos pueden por sí mismos aliviar los síntomas, pero el alivio sintomático puede requerir un tratamiento adicional de control del ritmo mediante cardioversión, fármacos antiarrítmicos o ablación.

Figura 4.- Organigrama de manejo de los pacientes con FA

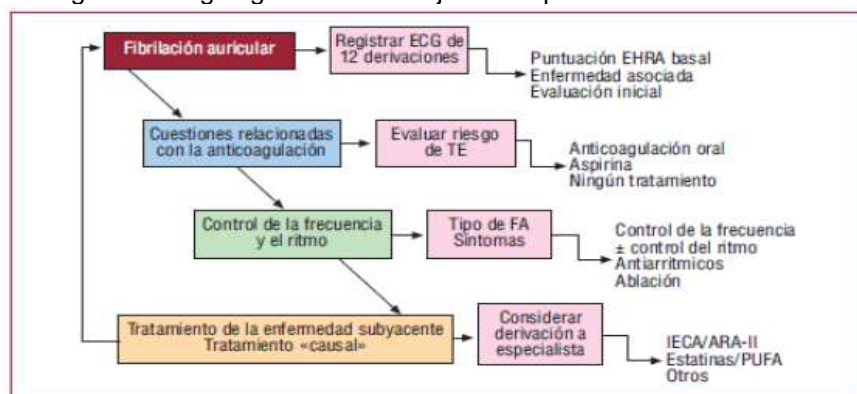
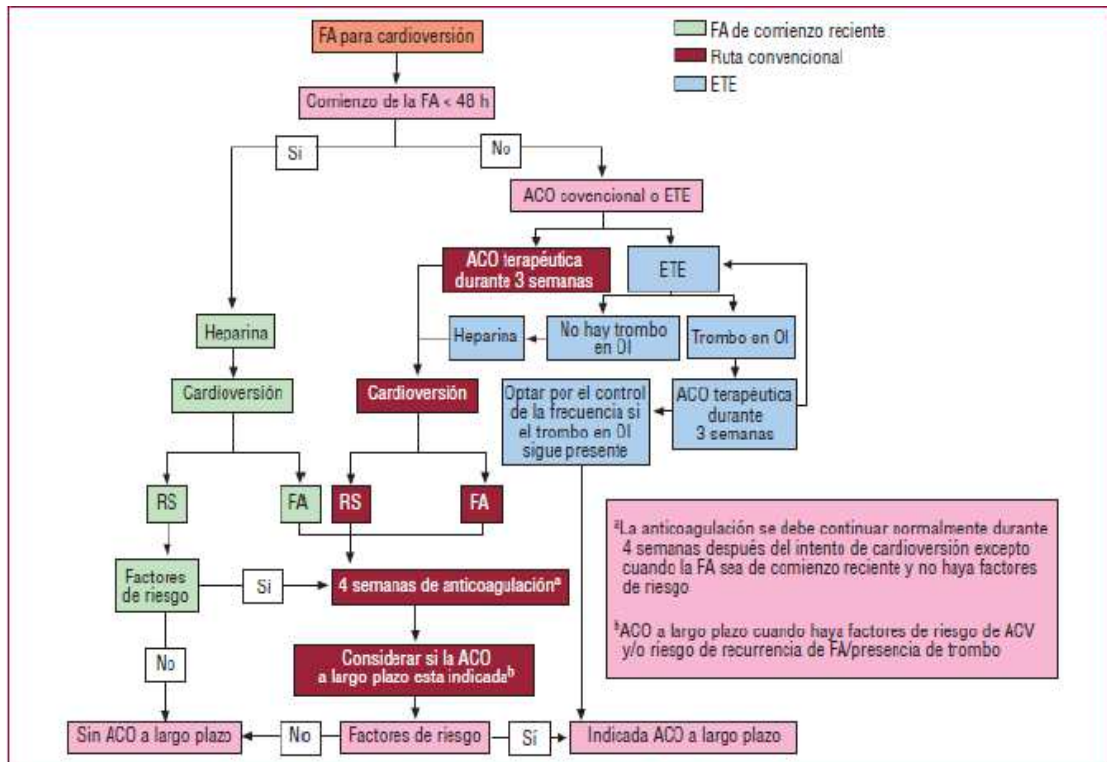


Figura 5.- Cardioversión de la FA hemodinámicamente estable



La cardioversión se puede realizar farmacológicamente con antiarrítmicos o realizar cardioversión eléctrica (CE).

A. **Cardioversión farmacológica.** Muchos episodios de FA terminan espontáneamente en las primeras horas o en días. Cuando esté indicado (p. ej., en pacientes graves), se puede iniciar una cardioversión farmacológica mediante administración de un bolo de un fármaco antiarrítmico a pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de un control adecuado de la frecuencia o en pacientes en quienes se persigue un tratamiento de control del ritmo.

La tasa de conversión con fármacos antiarrítmicos es menor que la obtenida con cardioversión eléctrica, pero no requiere sedación o anestesia. Puede estar indicado repetir la cardioversión farmacológica oral (tratamiento de «pastilla en el bolsillo») en el caso de pacientes ambulatorios seleccionados una vez que se ha establecido la seguridad.

1. La administración IV de **flecainida** en pacientes con FA de corta duración (especialmente < 24 h) tiene un efecto bien establecido (un 67-92% a las 6 h) en la restauración del ritmo sinusal (RS). La dosis habitual es de 2 mg/kg durante 10 min. La mayoría de los pacientes se revierten en la primera hora después de la administración IV. Raramente es efectiva para terminar el flúter auricular o la FA persistente. La administración oral de flecainida puede ser efectiva para una FA de reciente comienzo. Las dosis recomendadas son de 200-400 mg. La flecainida debe evitarse en pacientes con cardiopatía subyacente que tengan función ventricular izquierda alterada e isquemia.
2. Varios estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo han demostrado la eficacia de la **propafenona** para cardiovertir una FA de reciente comienzo a RS. En unas horas, la tasa de cardioversión esperada estuvo entre el 41 y el 91% después de su administración IV (2 mg/kg durante 10-20 min). Las tasas correspondientes de cardioversión precoz en pacientes tratados con placebo fueron de un 10-29%. El tiempo de cardioversión varía desde 30 min a 2 h. La propafenona tiene una eficacia limitada para la cardioversión de la FA persistente o del flúter auricular. Al igual que la flecainida, la propafenona debe evitarse en pacientes con cardiopatía subyacente que tengan función ventricular izquierda alterada e isquemia. Debido a sus débiles propiedades de bloqueo beta, también debe evitarse en la enfermedad pulmonar obstructiva grave. La propafenona también es efectiva en administración oral (cardioversión entre 2-6h).
3. La cardioversión con **amiodarona** tiene lugar varias horas después que con flecainida o propafenona. La tasa aproximada de cardioversión a las 24 horas en pacientes tratados

fue de un 80-90% después del tratamiento con amiodarona (vs con placebo fue de un 40-60% con placebo)¹⁰.

Figura 6.- Esquema temporal de cardioversión con antiarrítmicos IV

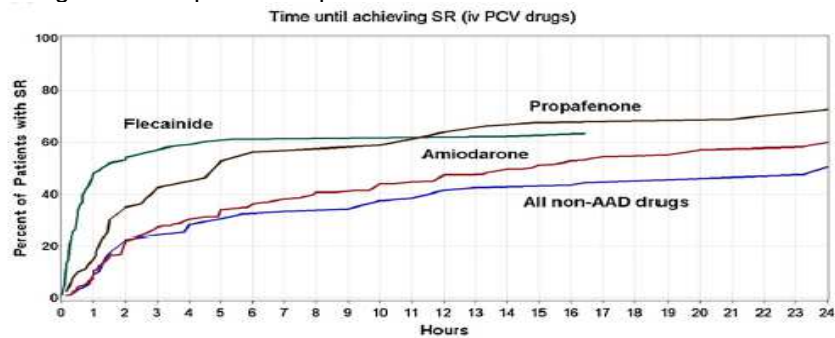
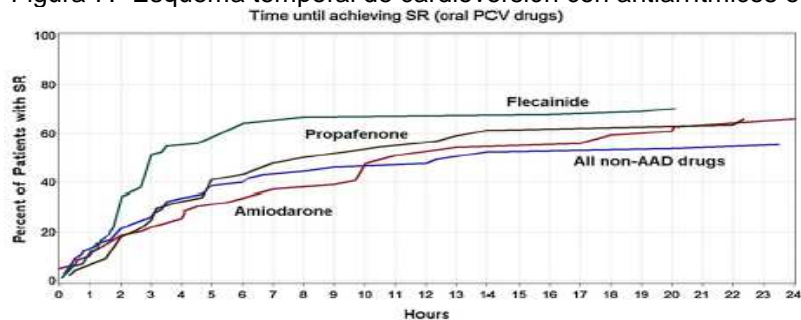


Figura 7.- Esquema temporal de cardioversión con antiarrítmicos orales



4.- La flecainida y la propafenona son eficaces para la cardioversión farmacológica pero su uso **está restringido a pacientes sin cardiopatía estructural**, siendo en este caso una opción rápida, altamente eficaz y la de menor coste.

Vernakalant podría una alternativa de mayor rapidez de acción (pero no de mayor eficacia) al tratamiento habitual en casos muy concretos:

- pacientes hemodinámicamente estables,
- con ICC leve (NYHA I-II), incluidos los pacientes con cardiopatía isquémica,
- sin hipotensión
- sin estenosis aortica grave.

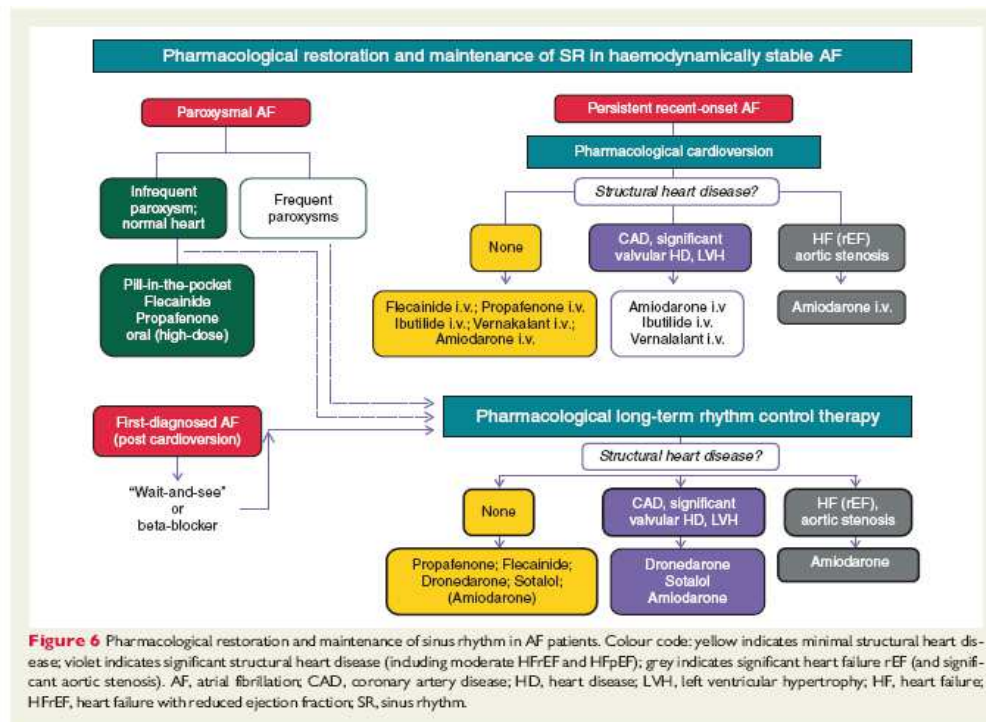


Figura 8. Consenso European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP)¹³

B. **Cardioversión eléctrica.** Revierte rápida y eficazmente la FA a RS y es el método de elección para pacientes con grave deterioro hemodinámico y FA de nueva aparición. La cardioversión eléctrica se puede realizar con seguridad en pacientes sedados tratados con midazolam intravenoso o propofol. Durante el procedimiento es importante la monitorización continua de la presión arterial y la oximetría.

En algunas ocasiones se producen quemaduras cutáneas. Se debe disponer de atropina o isoproterenol intravenosos, o marcapasos transcutáneo temporal, para mitigar la bradicardia después de la cardioversión.

En **FA postoperatoria** las recomendaciones de la asociación europea son las siguientes¹³:

- En la FA postoperatoria, el control de la frecuencia puede ser suficiente, ya que la arritmia suele ser autolimitada. Los betabloqueantes son la terapia de primera línea en presencia de una tasa de respuesta ventricular rápida durante la FA (Indicado/recomendado)
- Se debe considerar una estrategia de control del ritmo, incluida la restauración eléctrica o farmacológica del ritmo sinusal con la terapia profiláctica posterior de la fármacos antiarrítmicos, si es necesario, en pacientes hemodinámicamente inestables o altamente sintomáticos con FA postoperatoria (puede estar indicado o recomendado)
- Para la prevención de la FA postoperatoria, se pueden usar bloqueadores beta (tratamiento de primera línea), amiodarona (segunda opción) y sotalol (tercera opción) (Indicado/recomendado)
- El sulfato de magnesio es útil como tratamiento complementario de los betabloqueadores o fármacos antiarrítmicos para la prevención de la FA postoperatoria (puede estar indicado o recomendado)
- Para la conversión de la FA postoperatoria en pacientes estables, la amiodarona y el vernakalant son la opción preferida (indicado / recomendado)

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares¹¹

Tabla 3.- Características diferenciales comparadas con alternativas similares		
Fármaco	Dosis	Características
Amiodarona amp. 150 mg/3 mL comp. 200 mg	Primera dosis: 5-7 mg/kg durante 1-2 h. Seguimiento: 50 mg/h hasta un máximo de 1,0 g durante 24 h.	Flebitis, hipotensión, bradicardia/ auriculoventricular. Ralentiza la frecuencia ventricular. Retraso en la reversión a ritmo sinusal (8-12 h).
FLECAINIDA Amp 150mg/15mL	200-300 mg 1,5-2 mg/kg min I.V.	No adecuado en pacientes con enfermedad cardiaca estructural significativa. Hipotensión, flúter auricular con conducción 1:1, prolongación del QT. Evítese en pacientes con CI o enfermedad cardíaca estructural.
PROPAFENONA Amp 70mg/20mL	1,5-2 mg/kg durante 10 min IV o 450-600mg VO	No adecuado en pacientes con enfermedad cardiaca estructural importante. Hipotensión, flutter auricular con conducción 1:1, prolongación del QRS (leve).
VERNAKALANT Vial 500 mg/25mL para perfusión	3mg/kg iv en 10 min. Seguimiento: 2mg/kg IV en 10 min tras 15 min espera	3mg/kg iv en 10 min. Seguimiento: 2mg/kg iv en 10 min tras 15 min espera
CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA	Cardioversión eléctrica directa sincronizada	Pacientes con inestabilidad hemodinámica y urgente.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción⁴

Vernakalant es un medicamento antiarrítmico que actúa preferentemente en las aurículas para prolongar la refractariedad auricular y para retrasar la conducción de los impulsos de forma dependiente de la frecuencia. Se piensa que estas acciones antifibrilatorias sobre la refractariedad y la conducción suprime la reentrada y se ven potenciadas en las aurículas durante la FA. Se postula que la selectividad relativa de vernakalant sobre la refractariedad auricular frente a la ventricular se debe al bloqueo de las corrientes que están expresadas en las aurículas, pero no en los ventrículos, así como a las características electrofisiológicas únicas de la aurícula en fibrilación. Sin embargo, se ha documentado el bloqueo de las corrientes catiónicas, incluyendo los canales hERG y los canales cardiacos de sodio dependientes de voltaje que están presentes en los ventrículos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA [01/09/2010]¹⁴ y AEMPS⁴ [19/10/2010]:

Conversión rápida a ritmo sinusal (RS) de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos

- En pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular ≤ 7 días de duración.
- En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración.

Situación en otros países:

- FDA USA: no autorizado por dudas en seguridad por las cuales solicitaron realización de un nuevo ensayo clínico focalizado en estos resultados (ACT V). La muerte precoz de un paciente tras la infusión de vernakalant (sin detalles conocidos posteriormente) dio lugar a la paralización del estudio, al posicionamiento desfavorable de la FDA y a la renuncia del desarrollo posterior de este fármaco por el promotor¹⁵.
- Australia: no se ha autorizado (diciembre 2012), por estimación de beneficio-riesgo desfavorable¹⁶.
- Canadá: aprobado en marzo de 2017 para uso en pacientes muy seleccionados¹⁷. Al mismo tiempo se ha activado el periodo de seguimiento especial desde marzo de 2017, que finaliza en marzo de 2023.

- Alemania: aprobado en 2017
- Bélgica, Dinamarca, Francia, Hungría, Irlanda, Portugal y Suecia, aprobados en 2015

4.3 Posología, forma de preparación y administración³.

Posología

Vernakalant se dosifica de acuerdo con el peso corporal del paciente, con una dosis máxima calculada basada en 113 kg. **La perfusión inicial recomendada es de 3 mg/kg a perfundir durante un periodo de 10 minutos.**

Para pacientes que pesen ≥ 113 kg, no exceder la dosis inicial máxima de 339 mg (84,7 ml de la solución de 4 mg/ml). Si no se produce la conversión a RS en el plazo de 15 minutos desde el final de la perfusión inicial, puede administrarse una segunda perfusión de 10 minutos de 2 mg/kg. Para pacientes que pesen ≥ 113 kg, no exceder la segunda perfusión máxima de 226 mg (56,5 ml de la solución de 4 mg/ml). No deben administrarse dosis acumuladas de más de 5 mg/kg en el plazo de 24 horas. No se han evaluado dosis acumuladas por encima de 565 mg.

No hay datos clínicos sobre la administración repetida después de las perfusiones inicial y segunda. A las 24 horas, parece haber niveles insignificantes de vernakalant.

La perfusión inicial se administra en una dosis de 3 mg/kg a lo largo de 10 minutos. Durante este periodo, se debe vigilar al paciente con precaución por si aparecen signos o síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca. Si aparecen estos signos, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas, la perfusión se debe suspender inmediatamente. Si no se ha producido conversión a ritmo sinusal, deben observarse las constantes vitales y el ritmo cardíaco del paciente durante otros 15 minutos. Si no se ha producido conversión al ritmo sinusal con la perfusión inicial o dentro del periodo de observación de 15 minutos, debe administrarse una segunda perfusión de 2 mg/kg a lo largo de 10 minutos.

Si se produce la conversión a ritmo sinusal durante la perfusión inicial o la segunda perfusión, debe continuarse dicha perfusión hasta su terminación. Si se observa aleteo auricular hemodinámicamente estable después de la perfusión inicial, puede administrarse la segunda perfusión de vernakalant porque los pacientes pueden convertir a ritmo sinusal.

Forma de administración

El dispositivo de administración preferido es la bomba de perfusión iv. Sin embargo, es aceptable una bomba de perfusión continua con jeringa siempre y cuando el volumen calculado pueda ser administrado adecuadamente dentro del tiempo especificado para la perfusión. **No se debe administrar como bolo o inyección rápida.** Se recomiendan como diluyentes cloruro sódico al 0,9% para inyectables, solución inyectable Ringer lactato o suero glucosado al 5% para inyectables.

Preparación para la perfusión

Paso 1: Antes de la administración, inspeccione visualmente los viales de vernakalant por si presentan partículas o cambio de color. No utilice ningún vial que muestre partículas o cambio de color. Vernakalant concentrado para solución para perfusión va desde incoloro a amarillo pálido.

Las variaciones de color dentro de este rango no afectan a la potencia.

Paso 2: Dilución del concentrado. Para garantizar una administración adecuada, debe prepararse una cantidad suficiente de vernakalant 20 mg/ml al comienzo del tratamiento para administrar tanto la perfusión inicial como la segunda.

Crear una solución con una concentración de 4 mg/ml siguiendo las siguientes directrices de dilución:

Pacientes < 100 kg: se añaden 25 ml de vernakalant 20 mg/ml a 100 ml de diluyente.

Pacientes > 100 kg: se añaden 30 ml de vernakalant 20 mg/ml a 120 ml de diluyente.

Paso 3: Inspeccione la solución. La solución estéril diluida debe ser transparente, incolora a color amarillo pálido. Antes de la administración, vuelva a inspeccionar visualmente la solución por si hay partículas o cambio de color.

Paso 4: Administración de la perfusión inicial. La perfusión inicial de vernakalant se administra como una dosis de 3 mg/kg a lo largo de 10 minutos.

Paso 5: Observación del paciente. Si no se ha producido conversión a RS, observe las constantes vitales y el ritmo cardíaco del paciente durante otros 15 minutos.

Paso 6: Administración de la segunda perfusión. Si no se ha producido conversión al RS con la perfusión inicial o dentro del periodo de observación de 15 minutos, administre una segunda perfusión de 2 mg/kg a lo largo de 10 minutos. No se han evaluado dosis acumuladas por encima de 565 mg.

4.4 Utilización en poblaciones especiales³.

- Pacientes después de **cirugía cardíaca**: No es necesario ajuste de la dosis.
- Pacientes con **insuficiencia renal** o con **insuficiencia hepática**: No es necesario ajuste de la dosis.
- Pacientes de **edad avanzada** (≥ 65 años): No es necesario ajuste de la dosis.
- **Población pediátrica**: No existe una recomendación de uso específica en menores de 18 años para la indicación actual y, por tanto, no se debe utilizar en esta población.
- **Embarazo** No hay datos acerca del uso de hidrocloreuro de vernakalant en mujeres embarazadas. Después del uso oral repetido, los estudios en animales han demostrado malformaciones. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso durante el embarazo.
- **Lactancia** Se desconoce si vernakalant o sus metabolitos son excretados en la leche humana o animal. No puede descartarse un riesgo para el niño que está recibiendo lactancia materna. Es necesario tener precaución cuando se utilice en mujeres en la lactancia.
- **Fertilidad**. En estudios en animales, vernakalant no ha demostrado modificar la fertilidad.

4.5 Farmacocinética³.

Absorción

En pacientes, el promedio de concentraciones plasmáticas máximas de vernakalant fue de 3,9 $\mu\text{g/ml}$ después de una única perfusión de 10 minutos de 3 mg/kg de hidrocloreuro de vernakalant y 4,3 $\mu\text{g/ml}$ después de una segunda perfusión de 2 mg/kg con un intervalo de 15 minutos entre las dosis.

Distribución

Vernakalant se distribuye de forma amplia y rápida por el cuerpo, con un volumen de distribución de aproximadamente 2L/kg. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg. En pacientes, se estima que el aclaramiento corporal total típico de vernakalant es de 0,41 l/h/kg. La fracción libre de vernakalant en el suero humano es de 53-63% a un intervalo de concentración de 1-5 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminación/excreción

Vernakalant se elimina fundamentalmente por O-desmetilación mediada por CYP2D6. La glucuronidación y la excreción renal son los principales mecanismos de eliminación en personas con escasa metabolización por CYP2D6. La semivida de eliminación media de vernakalant en pacientes fue de aproximadamente 3 horas en personas con metabolización amplia por CYP2D6 y de aproximadamente 5,5 horas en personas con escasa metabolización.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se ha realizado el día 24 de septiembre de 2018 una búsqueda en Pubmed (herramienta clínica) y otra en Embase con límites de estudios que cumplan criterios de medicina basada en evidencia, y las palabras clave "vernakalant" y "atrial fibrillation".

Se ha evaluado el efecto clínico de Vernakalant en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular en seis ensayos fase III: tres ensayos pivotaes aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ACT I¹⁸, ACT II¹⁹ y ACT III²⁰), un ensayo abierto (ACT IV²¹), y dos ensayos más recientes del mismo autor, uno en Asia²² y otro en América²³ de tratamiento de FA de inicio reciente. Hay un sólo ensayo con comparador activo frente a amiodarona intravenosa (AVRO²⁴).

Hay un estudio holandés patrocinado y realizado por Maastricht University Medical Center vs flecainida en 2012 que no se conoce siquiera si se ha iniciado, ni ha comunicado resultados ya que consta en la base de datos como "en estado desconocido"²⁶, y otro español también con flecainida

como comparador activo, que está actualmente reclutando pacientes hasta enero de 2019, y que no incluye medición de variables de seguridad²⁷.

Los ensayos ACT I y III son muy similares y con resultados superponibles, siendo la base de su aprobación para la conversión rápida a RS de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos en pacientes no quirúrgicos de ≤ 7 días de duración.

El ensayo ACT II es la base para su aprobación en pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración.

El ensayo ACT IV es un estudio abierto que no consideraremos salvo para datos de seguridad.

Los resultados de estos EC están analizados en conjunto en un metanálisis reciente²⁵.

Tabla 4.- Ensayos clínicos disponibles con vernakalant

Estudio	Fase	Población y duración de la FA	Diseño	Dosis	Comparador	Vernakalant
CRAFT	II	Pacientes con FA > 3 horas y ≤ 72 horas	Aleatorizado, placebo, control	0,5 & 1,0 mg/kg 2 & 3 mg/kg	20 pac. Placebo	36 pac.
ACT I	III pivotal	Pacientes con FA > 3 horas y ≤ 45 días	Aleatorizado, placebo, control	3 & 2 mg/kg	115 pac. Placebo	221 pac.
ACT III	III pivotal	Pacientes con FA y AA* > 3 horas y ≤ 45 días	Aleatorizado, placebo, control	3 & 2 mg/kg	131 pac. Placebo	134 pac.
ACT II	III pivotal	Pacientes con FA y AA* postcirugía > 3 horas y ≤ 72 horas	Aleatorizado, placebo, control	3 & 2 mg/kg	54 pac. Placebo	107 pac.
ACT IV	III	Pacientes con FA > 3 horas y ≤ 45 horas	Estudio abierto no comparativo	3 & 2 mg/kg	-----	236 pac.
Beast et al Asia	III	Pacientes con FA > 3 horas y ≤ 72 horas	Aleatorizado, placebo, control	3 & 2 mg/kg	123 pac. Placebo	55 pac.
Beast et al América	III	Pacientes con FA > 3 horas y ≤ 7 días	Aleatorizado, placebo, control	3 & 2 mg/kg	217 pac. Placebo	145 pac.
AVRO	III	Pacientes con FA > 3 horas y ≤ 48 horas	Aleatorizado, control activo	3 & 2 mg/kg	120 pac. Amiodarona (dosis usual)	120 pac.

*AA: aleteo auricular (o flúter auricular)

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	Conversión a RS en FA de corta duración	Proporción de pacientes con FA de corta duración que convierte a RS más de 1min en los 90 min siguientes desde el inicio del fármaco	Variable final
Variable principal	Conversión a RS en FA de larga duración	Proporción de pacientes con FA de larga duración que convierten a RS más de 1 min en los 90 min siguientes desde el inicio del fármaco	Variable final
Variable secundaria	Media de tiempo de conversión desde la primera exposición al fármaco en el grupo de FA de corta duración	Período de tiempo hasta que se obtienen la conversión a RS contando a partir de la primera administración del fármaco	Variable intermedia
Variable secundaria	Proporción de pacientes con terminación de la FA en el grupo de FA de corta duración	Ausencia de FA o flúter auricular, que incluía la conversión a ritmo sinusal	Variable intermedia
Variable exploratoria	Pacientes que se mantienen en RS a las 24h en el grupo de FA de corta duración	Permanencia en ritmo sinusal a las 24 horas tras el inicio de la administración	Variable intermedia

Tabla 5.- Variables empleadas en el ensayo ACT I pivotal.

Tabla 6.- Variables empleadas en el ensayo ACT II pivotal.

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	Conversión a RS en FA después de cirugía	Pacientes con FA o flúter auricular después de cirugía cardíaca que convierte a RS más de 1 min en los 90 min siguientes desde el inicio del fármaco	Variable final
Variable secundaria	Media de tiempo de conversión desde la primera exposición al fármaco	Periodo de tiempo hasta que se obtienen la conversión a RS contando a partir de la primera administración de fármaco	Variable intermedia
Variable secundaria	Proporción de pacientes con FA respondedores	Proporción de pacientes con FA con conversión a RS, durante una duración mínima de 1 minuto, dentro de los 90 minutos tras la primera infusión	Variable intermedia
Variable secundaria	Proporción de pacientes con flúter auricular respondedores	Proporción de pacientes con flúter auricular con conversión a RS, durante una duración mínima de 1 minuto, dentro de los 90 minutos tras la primera infusión	Variable intermedia

Tabla 7.- Variables empleadas en el ensayo ACT III pivotal.

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	Conversión a RS en pacientes con FA de corta y de larga duración	Pacientes con FA o flúter auricular a que convierte a RS más de 1min en los 90 min siguientes desde el inicio del fármaco	Variable final
Variable secundaria	Media de tiempo de conversión a RS	Proporción de pacientes con FA respondedores y proporción de pacientes con flúter auricular respondedores	Variable intermedia
Variable secundaria	Pacientes sin síntomas de FA a los 90 minutos	Proporción de pacientes que no presentan síntomas de FA a los 90 minutos del inicio de la administración del fármaco	Variable intermedia
Variable secundaria	Cambios en la escala de calidad de vida EQ-5D a las 2 horas	Escala analógica visual EQ-5D para la evaluación de la calidad de vida	Variable intermedia
Variable exploratoria	Pacientes que convirtieron a RS a las 4 h	Proporción de pacientes que alcanzaron la variable principal y mantuvieron el RS sin recaída de FA a las 4 horas del inicio de la administración del fármaco	Variable intermedia
Variable exploratoria	Pacientes preparados para el alta médica a las 2 horas	Proporción de pacientes listos para el alta a las 2 h del inicio de la administración del fármaco de acuerdo con el investigador	Variable intermedia

Tabla 8.- Variables empleadas en el ensayo clínico AVRO

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	Conversión a RS en pacientes con FA de corta y de larga duración	Pacientes con FA o flúter auricular a que convierte a RS más de 1min en los 90 min siguientes desde el inicio del fármaco	Variable final
Variable secundaria	Media de tiempo de conversión a RS	Proporción de pacientes con FA respondedores y proporción de pacientes con flúter auricular respondedores	Variable intermedia
Variable secundaria	Pacientes sin síntomas de FA a los 90 minutos	Proporción de pacientes que no presentan síntomas de FA a los 90 minutos del inicio de la administración del fármaco	Variable intermedia
Variable secundaria	Cambios en la escala de calidad de vida EQ-5D a las 2 horas	Escala analógica visual EQ-5D para la evaluación de la calidad de vida	Variable intermedia
Variable exploratoria	Pacientes que convirtieron a RS a las 4 h	Proporción de pacientes que alcanzaron la variable principal y mantuvieron el RS sin recaída de FA a las 4 horas del inicio de la administración del fármaco	Variable intermedia
Variable exploratoria	Pacientes preparados para el alta médica a las 2 horas	Proporción de pacientes listos para el alta a las 2 h del inicio de la administración del fármaco de acuerdo con el investigador	Variable intermedia

Tabla 9.- Variables empleadas en el ensayo clínico de Beatch et al. Asia²²

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	Conversión a RS en pacientes con FA de corta duración	Proporción de pacientes con conversión de FA a RS inducida por tratamiento farmacológico durante más de 1 minuto en los 90 minutos siguientes tras la primera exposición al fármaco estudio	Variable final
Variable secundaria	Tiempo de conversión a RS durante las primeras 24 horas	Tiempo de conversión a RS durante las primeras 24 horas	Variable intermedia
Variable secundaria	Proporción que no responden en los primeros 90 minutos	Proporción de pacientes que comunican síntomas de FA a los 90 minutos	Variable intermedia
Variable secundaria	Pacientes que mantienen RS a las 24 h y a los 7 días	Proporción de pacientes que cumplen la variable primaria y aún están en ritmo sinusal a las 24 horas y a los 7 días tras la primera exposición	Variable intermedia
Variable terciaria	Tiempo de conversión durante los 90 minutos	Tiempo de conversión durante los 90 minutos	Variable intermedia
Variable terciaria	Tiempo de conversión durante las 4 horas	Tiempo de conversión durante las 4 horas	Variable intermedia

Tabla 10.- Variables empleadas en el ensayo clínico de Beatch et al. América²³

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	Conversión a RS en pacientes con FA de corta duración	Proporción de pacientes con conversión de FA a RS inducida por tratamiento farmacológico durante más de 1 minuto en los 90 minutos siguientes tras la primera exposición al fármaco estudio, con valoración independiente del comité de eventos clínicos a la vista de datos de ECG/Holter.	Variable final
Variable secundaria	Tiempo de conversión a RS tras la primera exposición al fármaco	Tiempo de conversión a RS tras la primera exposición al fármaco	Variable intermedia
Variable secundaria	Proporción de pacientes que permanecen sin síntomas de FA en los primeros 90 minutos	Proporción de pacientes que permanecen sin síntomas de FA en los primeros 90 minutos tras exposición al fármaco	Variable intermedia
Variable exploratoria	Pacientes con conversión sostenida	Pacientes que han respondido antes de los 90 minutos y mantienen RS a las 24 h tras la primera exposición al fármaco	Variable intermedia

Variable exploratoria	Impacto sobre calidad de vida	Impacto de síntomas de FA sobre calidad de vida a los 90 minutos tras la primera exposición a fármaco	Variable intermedia
-----------------------	-------------------------------	---	---------------------

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos frente a placebo están incorporados a un metanálisis reciente²⁵, se analizan únicamente los resultados analizados en éste, el más reciente que recopila todos los ECA frente a placebo o comparador activo.

Tabla 11.- Metanálisis Akel et al. (2017)²⁵

Nº estudios seleccionados según criterios: 9, 1421 pacientes						
Criterios de inclusión de estudios: estudios con texto completo publicados con restricción de idioma inglés localizados en Cochrane Central Register of Controlled Trials and PubMed/MEDLINE publicados desde 1993 hasta julio de 2017. Palabras clave y términos MeSH incluidos: "atrial fibrillation," "atrial flutter," "vernakalant," "RSD1235," "clinical trials," and "randomized controlled trials." También se hizo búsqueda manual. Es decir, se incluyeron ensayo controlado aleatorizado; estudios que compararon vernakalant versus un fármaco de control; población de pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular.						
Criterios de exclusión: Literatura gris						
VARIABLES ANALIZADAS:						
<ul style="list-style-type: none"> Primaria: Proporción de pacientes con conversión de FA o flutter auricular a RS en los 90 minutos siguientes tras la primera exposición al fármaco estudio Secundarias: proporción de pacientes que sufren efectos adversos, hipotensión, taquicardia ventricular no sostenida, o muerte. 						
Resultados						
Variable evaluada en el estudio	Nº estudios (n)	Nº pacientes eventos/ total grupo vernakalant (%)	Nº pacientes eventos/ total grupo comparador (%)	RR (IC 95%)	NNT/ NNH (IC 95%)	I ²
Variable principal:						
- Conversión a RS a los 90 minutos en pacientes <u>con fibrilación auricular</u>	8	372/824 (45,14%)	51/597 (8,54%)	6,61 (2,78; 15,71)	3 (3;4)	88%
- Conversión a RS a los 90 minutos en pacientes <u>con flutter auricular</u>	3	2/59 (3,39%)	1/28 (3,57%)	0,80 (0,14; 4,73)		0%
Variable secundaria						
- Proporción de pacientes con efectos adversos	9	95/886 (10,72%)	82/626 (13,10%)	0,80 (0,61; 1,01)		0%
• Hipotensión	7	39/721 (5,41%)	11/459 (2,39%)	1,51 (0,62; 3,68)		30%
• Taquicardia ventricular no sostenida	7	75/731 (10,26%)	57/495 (11,51%)	0,76 (0,40; 1,45)		57%
• Muerte	5	7/655 (1,07%)	1/486 (0,21%)	2,05 (0,53; 7,97)		0%

- **Conversión rápida a RS de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos en pacientes después de cirugía cardíaca con FA ≤ 3 días de duración: ensayo ACT II.**

Tabla 12.- Kowey PR et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2: 652–9. ENSAYO ACT II

-Nº de pacientes: 190
-Diseño: fase III, prospectivo, doble ciego, comparado con placebo, aleatorizado en proporción 2:1 a vernakalant (n= 127) o placebo (n= 63).
-Tratamiento: Vernakalant (3,0 mg/kg) o placebo se administraron en infusión de 10 min seguida por 15 min de observación. Si el paciente no pasaba a RS, se administraba vernakalant (2,0 mg/kg) o placebo durante otros 10 min.
 Tratamientos permitidos: β -bloqueantes, antagonistas del calcio y digoxina para control de frecuencia ventricular hasta 2h antes de la perfusión del fármaco en estudio.
-Criterios de inclusión: FA o flúter auricular sostenido desde 3 horas a 72 horas **tras recambio valvular, bypass coronario (injerto de derivación de arteria coronaria) o ambos**, edad ≥ 18 años, peso corporal entre 45 y 136 kg, con tratamiento anticoagulante adecuado, hemodinámicamente estable: presión arterial sistólica >90 mm Hg y <160 mm Hg y presión diastólica <95 mm Hg, RS documentado antes y después de la cirugía.
-Criterios de exclusión: Síndrome del seno enfermo; Bradicardia < 45 lpm; Intervalo QT no corregido >500 milisg o QRS >0.140 sg; Bloqueo de II o III grado auriculoventricular; antecedentes de torsades de pointes; limitación funcional grado IV de la NYHA; enfermedad renal o hepática; síndrome coronario agudo; causa reversible de FA como hipertiroidismo o embolismo pulmonar; balance electrolítico alterado; que recibieran otro fármaco en investigación o vernakalant 30 días antes del reclutamiento; toxicidad por digoxina, mujeres embarazadas o en período de lactancia.
-Tipo de análisis: ITT modificado: 29 pacientes no fueron aleatorizados (24 por conversión espontánea a RS), siendo tratados 161 pacientes (107 en grupo vernakalant y 54 en placebo).
-Pérdidas: 1 de 107 (0,9%) en el grupo de vernakalant con flúter auricular sostenido, ninguna en el grupo placebo

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Vernakalant N (107)	Placebo N (54)	RAR (IC95%)	P	NNT (IC 95%)
Variable principal -Pacientes con FA o flúter auricular después de cirugía cardíaca que convierte a RS más de 1min en los 90 min siguientes desde el inicio del fármaco.	48/107 (44,9%)	8/54 (14,8%)	30% (16,7 a 43,4%)	$<0,001$	4 (3 a 6)
VARIABLES SECUNDARIAS -media de tiempo de conversión desde la primera exposición al fármaco en pacientes con FA - proporción de pacientes con FA respondedores (conversión a RS) - proporción de pacientes con flúter auricular respondedores (conversión a RS)	12,4 min 47/100 (47,0%) 0/6 (0,0%)	 7/50 (14,0%) 1/4 (25,0%)	 33,0% (19,3 a 46,7%) -25,0% (-67,4 a 17,4%)	 $<0,001$ $>0,05$	 4 (3 a 6) -

Vernakalant no fue efectivo en pacientes con flúter auricular para convertir a RS. El 75% de los respondedores precisaron únicamente una dosis en este ensayo.

Los análisis de subgrupos por tipo de cirugía no revelaron diferencias significativas en las tasas de respondedores. Excluyendo a los pacientes con datos perdidos, el 60% de los pacientes con FA o flúter que respondieron al tratamiento presentaban RS a las 24 horas y el 57% a los 7 días. Tres respondedores que volvieron a FA o flúter lo hicieron dentro de las 2 horas siguientes.

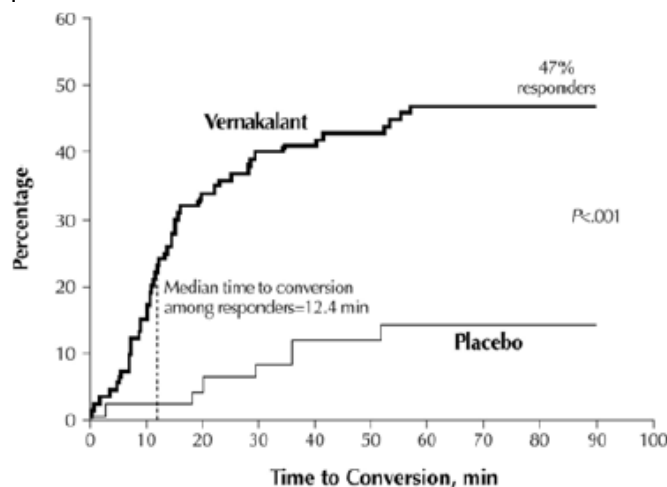


Figura 9. Porcentaje acumulado de respondedores en el tiempo tras inicio del tratamiento en pacientes con FA.

- **Comparación vernakalant frente a amiodarona.**

Tabla 13.- Camm AJ et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2011;57:313–21. **ENSAYO AVRO**

<p>-Nº de pacientes: 254</p> <p>-Diseño: fase III, doble ciego, controlado con amiodarona y aleatorizado en proporción 2:1 a vernakalant (n= 128) y amiodarona (n= 126).</p> <p>-Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vernakalant se administró en infusión de 10 min (3,0 mg/kg) seguida por 15 min de observación. Si el paciente no pasaba a RS, se administraba vernakalant (2,0 mg/kg) durante otros 10 min. Para mantener el ciego se administró en una segunda línea, una infusión de placebo durante 60 min seguida de una infusión de mantenimiento con placebo 60 min. • Amiodarona se administró mediante infusión de 5 mg/kg de 60 min seguida por una infusión de mantenimiento de 50 mg a lo largo de otros 60 min (equivalente a lo que recibiría el paciente durante una hora adicional según una perfusión estándar de 15 mg/kg a lo largo de 24 h). Para mantener el ciego se administró una segunda línea con placebo durante 10 min, seguido de un periodo de 15 min de observación y otra infusión de 10 min con placebo. <p>-Criterios de inclusión:</p> <p>Entre 18 y 85 años.</p> <p>FA sintomática de inicio reciente (entre 3 y 48h) candidatos a cardioversión.</p> <p>Hemodinámicamente estable: Presión arterial sistólica >100 y <160 mm Hg y Presión diastólica <95 mm Hg.</p> <p>Con tratamiento anticoagulante adecuado.</p> <p>-Criterios de exclusión:</p> <p>* Hallazgos del ECG y trastornos del ritmo: intervalo QRS >140 ms, sospecha o certeza de intervalo QT prolongado o no corregido de >440 ms; síndrome familiar del QT largo, episodios previos documentados de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado. Torsade de pointes, fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida en el pasado. Bradicardia sintomática, síndrome del seno enfermo o frecuencia ventricular inferior 50 latidos por min. Pacientes con marcapasos, pacientes con aleteo auricular.</p> <p>* Trastornos cardiovasculares: presencia de trombo auricular, insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia cardíaca de clase IV de la NYHA o insuficiencia cardíaca que precisa inotrópicos, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo o cirugía cardíaca en los 30 días previos a la entrada en el estudio, accidente cerebrovascular en los 3 meses previos al reclutamiento, estenosis valvular significativa, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, miocardiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva</p> <p>* Otros: Fracaso de la cardioversión eléctrica en el pasado; causas secundarias de FA; desequilibrio electrolítico no corregido, toxicidad por digoxina, contraindicaciones a la amiodarona o exposición previa a vernakalant.</p> <p>-Tipo de análisis: ITT modificado: No se aleatorizaron a 22 pacientes (19 por conversión espontánea), siendo tratados 232 pacientes (116 en grupo vernakalant y 116 en placebo).</p> <p>-Pérdidas: 6 de 116 (5,1%) en el grupo de vernakalant y 1 de 116 (0,8%) en el grupo de amiodarona.</p>					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Vernakalant N=116	Amiodarona N=116	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable principal					
-Pacientes con FA que convierte a RS más de 1min en los 90 min siguientes desde el inicio del fármaco	60 (51,7%)	6 (5,2%)	46,6% (36,6 a 56,5%)	<0,001	3 (2 a 3)
Variables secundarias					
-Pacientes sin síntomas de FA a los 90 minutos	62 (53,4%)	38 (32,8%)	20,7% (8,2 a 33,2%)	0,0012	5 (4 a 13)
-Cambios en la escala de calidad de vida EQ-5D a las 2 horas	+10,9 puntos	+ 5,6 puntos	5,3	0,0006	-
- Pacientes que convirtieron a las 4 h	63 (54,3%)	26 (22,4%)	31,9% (20,1 a 43,7%)	0,0001	4 (3 a 5)
-Pacientes preparados para el alta médica a las 2 horas	43 (37,1%)	11 (9,5%)	27,6% (17,3 a 37,9%)	0,0001	4 (3 a 6)
* Taquicardia, pulso irregular, mareo, dolor en el pecho, fatiga, dificultad para respirar y mareos					

La conversión de FA a RS dentro de los primeros 90 minutos después de la primera dosis fue significativamente más rápida en pacientes con vernakalant en comparación con pacientes con amiodarona ($p<0,0001$). En el grupo de pacientes que respondieron a vernakalant (n= 60), el tiempo medio de conversión fue de 11,0 minutos, y en el de amiodarona (n=6) fue de 25,5 minutos.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

Los ensayos ACT, los de Beatch et al (asiático y americano) y AVRO son ensayos fase III con una metodología adecuada: doble ciego, aleatorizado y se describen los abandonos y exclusiones del estudio.

El comparador de los ensayos ACT y los de Beatch fue placebo, por lo que hubiera sido mejor la comparación frente a sustancia activa como flecainida o amiodarona (en el caso de pacientes con cardiopatía estructural).

En el caso del ensayo AVRO el comparador fue correcto, ya que amiodarona es un fármaco utilizado en pacientes con cardiopatía estructural.

El diseño de administración en ACT fue el siguiente:

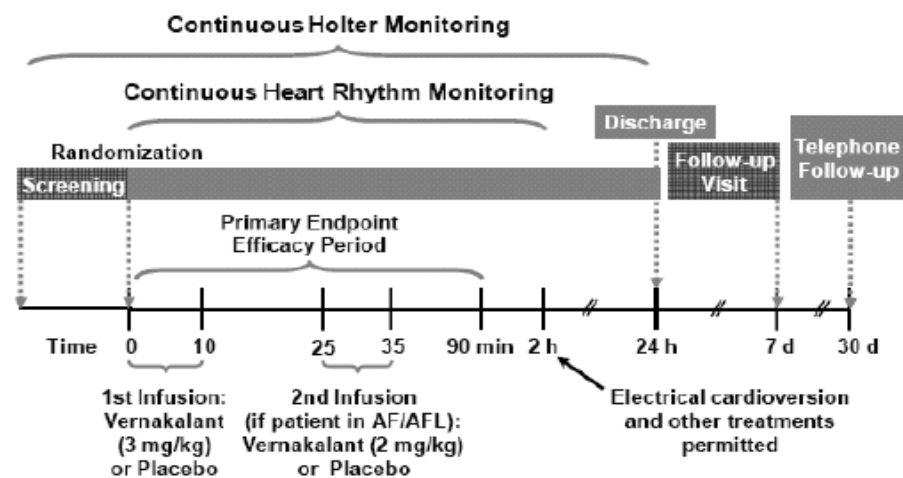


Figura 10. Metodología utilizada en los ensayos ACT.

El metanálisis de Akel tiene un diseño de análisis peculiar, puesto que lo más correcto hubiera sido ofrecer resultados según el tipo de comparador, activo o no, aunque en la práctica el estudio AVRO con resultados medidos a los 90 minutos se puede asimilar a medida de efecto placebo, dado que no ha dado tiempo de evaluar efecto de amiodarona. Obviamente está limitado por las variables seleccionadas en los ECA incluidos. La selección de variables a analizar en cualquier caso ha sido lo suficientemente conservadora para obtener información esencial.

Medida de variables: En los estudios ACT se incluyeron como variable secundaria la conversión a RS a las 24 horas, sin embargo sólo proporcionan información de los pacientes que convirtieron antes de las 2 horas, omitiendo los datos de los no respondedores en ese plazo. Curiosamente, las variables medidas, en cualquier caso, no están especificadas a priori en la base de datos de clinicaltrials (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00115791>), por lo que existe la posibilidad de que se hubiera manipulado la publicación selectiva de determinadas variables.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

En el informe EPAR²⁸ se destaca que la variable principal a los 90 minutos resulta un período muy corto para observar eficacia en mantener el RS, y conocer los resultados a medio-largo plazo, lo que resulta la mayor limitación de la información disponible, habida cuenta que el tratamiento de FA tiene interés fundamentalmente por la repercusión futura sobre enfermedad cardiovascular. Los resultados del metanálisis han demostrado la conversión rápida de la FA de inicio reciente (menos de 7 días) a RS en menos de 90 minutos en el 45% de los pacientes, aunque la heterogeneidad en los resultados fue alta. Entre estos pacientes se han incluido pacientes con FA tras

someterse recientemente a injerto de derivación de arterias coronarias y/o cirugía valvular (ACT II). No obstante, la práctica habitual de atención de los pacientes es realizar un seguimiento de 24 horas, ya que se considera que la conversión en ese plazo de tiempo es prácticamente mayoritaria, y en caso contrario plantearse algún otro procedimiento de cardioversión -o no-, ya que los fármacos sólo aceleran la conversión que será espontánea²⁹. Según los datos agrupados de ACT I y III, en pacientes que no recibieron fármacos antiarrítmicos, se observó que un 97,2% de pacientes que respondieron a los 90 minutos, mantuvieron el RS a las 24h y un 93% a los 7 días. Sin embargo, en pacientes que recibieron fármacos antiarrítmicos de forma concomitante, estos datos fueron del 100% y el 98,2% respectivamente, no estando claro el porqué de la mayor efectividad en estos pacientes, aunque este uso diferente también puede reflejar diferencias en las comorbilidades. Los detalles sobre el momento del uso de otros antiarrítmicos no se recopilieron durante los estudios ACT I y ACT III. Resulta muy llamativo en relación a esto, que no se aporte la información de la respuesta a las 24 horas de las personas que no respondieron a la administración de vernakalant, ya que no se puede valorar de este modo su diferencia respecto a placebo en tal plazo de tiempo, ni la estimación de posibles candidatos a CE, ni tampoco se puede comparar su eficacia, aunque sea por comparación indirecta, frente a otras alternativas.

Para la fibrilación auricular de más de 48 horas de duración era necesaria la anticoagulación de acuerdo con las directrices de tratamiento.

Los resultados de los con flúter auricular han demostrado que vernakalant no fue eficaz en este subgrupo, lo cual no tiene explicación conocida, pero tiene la trascendencia por el esfuerzo diagnóstico que se tendría que realizar tanto en urgencias como en planta de hospitalización antes de decidir aplicar este fármaco o sus alternativas.

Los efectos adversos descritos en los ensayos son de naturaleza media o moderada, no diferentes de placebo, aunque destaca una tendencia a incremento de mortalidad, imposible de discernir por falta de potencia estadística de los estudios realizados, y diseño no adaptado para aclarar esta cuestión. Los efectos adversos no fueron homogéneos entre los distintos ECA, y no se ha podido hacer análisis por subgrupos para conocer cuál es el perfil de pacientes más idóneo para maximizar el beneficio/riesgo.

Respecto al ensayo AVRO las limitaciones han sido la corta duración del seguimiento para evaluar la eficacia (90 minutos) y el régimen usado en el grupo de amiodarona, ya que en estudios similares con amiodarona las tasas de respuesta a los 60-120 minutos fueron similares a las del grupo placebo, mientras que a las 12 y 24 horas las tasas aumentaban considerablemente, con una mediana de tiempo de conversión de entre 300 y 700 minutos, llegando a tasas del 37% a las 8h³⁰, 64% a las 12h y muy superiores a las 24h³¹. Las revisiones disponibles cuantifican la conversión a ritmo sinusal con amiodarona a 24 horas en un 72% vs 49% con placebo (NNT: 4, p=0,003), mientras que es similar en un plazo inferior a 8 horas³⁴. Por tanto, **en este ensayo clínico, el comparador no se ha usado en las condiciones óptimas, ya que, la amiodarona tarda varias horas en actuar** y se requieren infusiones de 24h^{32,33}. Siendo su NNT De hecho, los datos del estudio ACT II son que la proporción de RS a las 24 h es del 60%, muy inferior a la de cualquier alternativa farmacológica, y que algunos pacientes vuelven a FA o flutter auricular tras las 2 horas, por lo cual **sería fundamental tener datos de pacientes en RS tras ese periodo de tiempo, pues los que recaigan o no respondan son candidatos a volver a urgencias si se les ha dado el alta.**

Las conclusiones del estudio AVRO se limitan a los efectos observados durante 90 minutos, sin embargo a 240 minutos, las curvas de cardioversión se van aproximando en el tiempo (ver figura 11). No sabemos qué pasaría si se hubiera aumentado el tiempo de seguimiento y si se habrían igualado las curvas.

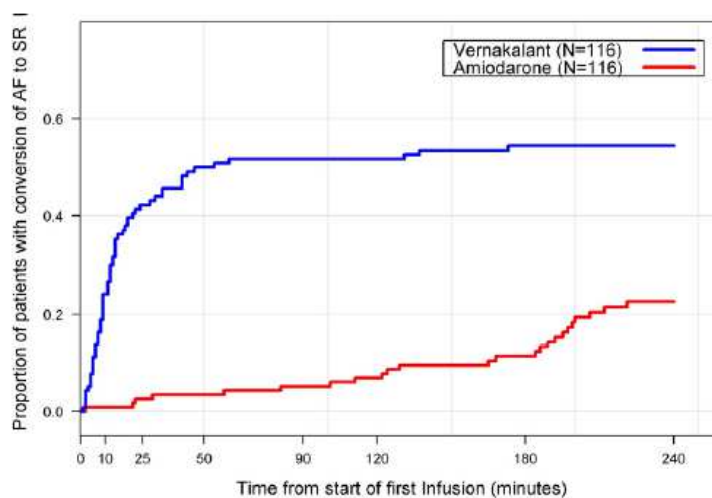


Figura 11. Tiempo hasta la conversión de la FA inducida por el tratamiento RS en 240 min tras primera administración.

C. Relevancia clínica de los resultados

Vernakalant ha demostrado una acción rápida, en relación a amiodarona fundamentalmente (no comparado con el resto), aunque su eficacia medida en porcentaje de respondedores (45%) es muy bajo, comparando indirectamente con el resto de fármacos en esta indicación, que consiguen porcentajes de respuesta entre 70% y 90% entre 8 y 24 horas, tiempo que se considera aceptable antes de plantear uso de CE u otras medidas por fracaso de la cardioversión farmacológica²⁹. Desconociéndose la trascendencia clínica real en la evolución de la enfermedad y consecuencias clínicas del hecho de que la respuesta se consiga de forma más rápida, y considerándose que una cardioversión exitosa a las 12 horas es un plazo aceptable, a día de hoy parece que los resultados no se pueden considerar como de relevancia clínica sino al contrario. Por tanto, la única ventaja de vernakalant en términos de eficacia parece ser el tiempo rápido de conversión, de trascendencia clínica desconocida.

Los resultados de la FA en pacientes poscirugía cardíaca son significativos aunque menores que los informados en la población general de FA. Es de destacar la importancia clínica de la duración inferior a 48h de la FA, puesto que a partir de ese momento se requiere anticoagulación para realizar la cardioversión.

En la práctica real se espera que la mayoría de la población que requiera asistencia tenga una duración desconocida de FA, y en este caso la eficacia es desconocida ya que no se incluyeron en los ensayos.

Las dudas de su seguridad que motivaron el rechazo de comercialización de USA y Australia, se mantienen intactas y no parece que exista interés en resolverlas. Al contrario, es muy llamativo que la oleada de autorizaciones de la mayoría de países europeos se haya producido en 2015, una vez ha finalizado el periodo de seguimiento adicional de riesgos postautorización por la EMA. Por tanto, son demasiadas lagunas para optar por reemplazo de la terapia actualmente utilizada, con beneficios y riesgos perfectamente conocidos³⁴.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y otros estudios

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Bash et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. 2012³⁵

Revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la eficacia de los tratamientos para provocar la cardioversión en 2 horas y 8-24 horas en pacientes con FA de corta duración e inicio reciente. Los estudios elegibles incluyeron ECA en los que se evaluaron las tasas de cardioversión en al menos 2 grupos de tratamiento. Las comparaciones bayesianas de tratamiento mixto estimaron odds ratios (OR) para una cardioversión exitosa.

Se incluyeron 30 ECA, de los cuales, 22 evaluaron la cardioversión rápida y proporcionaron datos para la variable principal de 2 horas tras la infusión (2.433 pacientes), mientras que 18 proporcionaron datos de las tasas de cardioversión dentro de las 8-24 h posteriores al tratamiento (1.893 pacientes).

Tasas de éxito de cardioversión a las 2 horas

De forma global, el 33,4% (805/2.410) de los pacientes con FA convirtieron a RS con éxito en 2 horas. La comparación agrupada de las tasas de cardioversión mostró que la flecainida presentaba las tasas más altas sin ajustar entre un 63,7% y 67,5% (figura 14). Vernakalant presentó un 52% y las tasas de cardioversión para placebo y amiodarona fueron del 11% y el 15%, respectivamente.

Treatment	Cardioversion at 2 h	Cardioversion within 8–24 h
Vernakalant	51.8%	—
Amiodarone-Oral	9.3%	87.1%
Amiodarone-IV	16.2%	61.2%
Flecainide-Oral	67.5%	80.6%
Flecainide-IV	63.7%	69.9%
Procainamide-IV	62.5%	—
Propafenone-Oral	21.2%	78.7%
Propafenone-IV	50.8%	81.9%
Sotalol-IV	—	61.2%
Placebo	11.8%	48.2%

Figura 14.- Tasas de eficacia agrupadas para pacientes con FA de corta duración con éxito de cardioversión a las 2 horas y 8-24 horas según tratamiento.

Las comparaciones por pares frente a placebo revelaron que a las 2 horas la flecainida, propafenona y vernakalant fueron estadísticamente significativamente más eficaces que placebo

Tasas de éxito de cardioversión a las 8 - 24 horas

De forma global, el 63,2% (1.195/1.892) de los pacientes con FA convirtieron a RS con éxito en 8-24h. Las tasas agrupadas por tratamiento indicaron que los pacientes que recibieron amiodarona oral tuvieron la tasa de cardioversión más alta al 87% (figura 14). Las tasas de cardioversión más bajas se observaron entre los pacientes que recibieron amiodarona IV y sotalol.

5.3.b.1 Comparaciones indirectas y otros estudios

5.3.b Comparaciones indirectas publicadas

No se dispone de comparaciones indirectas publicadas.

5.3.c Otros estudios

Pohjantähti-Maaroos H et al. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017³⁶.

Estudio unicéntrico observacional retrospectivo no aleatorizado en el que se compara la eficacia y seguridad de vernakalant y flecainida intravenosa en pacientes con FA de inicio reciente (<48 h).

Se incluyó a un total de 200 pacientes consecutivos, 100 pacientes sometidos a cardioversión con vernakalant intravenoso y 100 con flecainida intravenosa. La variable principal fue la conversión a ritmo sinusal dentro de los 120 minutos de la administración del fármaco.

Los pacientes tratados con vernakalant fueron mayores ($59,3 \pm 12,5$ frente a $55,4 \pm 13,0$ años; $p = 0,03$), presentaban una puntuación más alta en la escala CHA₂DS₂-VASc (estimación del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FA) ($1,4 \pm 1,3$ frente a $0,9 \pm 1,2$; $p = 0,002$) y un mayor uso de beta bloqueantes (59% frente a 42%, $p = 0,016$) que los pacientes tratados con flecainida.

La cardioversión se produjo en el 67% de los pacientes tratados con vernakalant y en el 46% de los pacientes tratados con flecainida ($p = 0,003$). Por otro lado, los pacientes tratados con vernakalant fueron dados de alta antes del servicio de urgencias (8,2 horas \pm 4,7) en comparación con los tratados con flecainida (12,0 horas \pm 6,0) ($p < 0,001$). No hubo diferencia en la tasa de complicaciones entre los grupos.

Stoneman P et al. Chemical cardioversion of recent-onset atrial fibrillation in the emergency department using vernakalant hydrochloride achieves safe and rapid restoration of sinus rhythm and facilitates same day discharge. 2017³⁷

Estudio unicéntrico observacional para determinar la viabilidad del alta del servicio de urgencias después de 2 horas de monitorización tras cardioversión exitosa con vernakalant. Se incluyeron a 42 pacientes con FA de reciente comienzo y hemodinámicamente estables.

El RS se restableció en el 83% de los pacientes (no se especifica número) con un promedio de 8,8 minutos (rango: 2-30 minutos). Hubo nueve pacientes que requirieron una segunda infusión.

Un total de 97,5% (41/42) pacientes fueron dados de alta de urgencias el mismo día, cuatro (9,5%) pacientes tuvieron recurrencia de la FA y ningún paciente sufrió eventos trombóticos/hemorrágicos dentro del período de 6 meses.

En el grupo de pacientes que no respondieron a vernakalant, dos fueron cardiovertidos eléctricamente después de 2 horas de monitorización dentro de urgencias, cuatro pacientes fueron dados de alta para cardioversión ambulatoria (debido a restricciones de recursos) y un paciente ingresó para un diagnóstico posterior.

Los efectos secundarios más comunes fueron estornudos (15%) y alteraciones transitorias del gusto (20%).

Carbajosa Dalmau J et al. Vernakalant in hospital emergency practice: safety and effectiveness. Emergencias. 2017³⁸.

Estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo observacional, con inclusión consecutiva de pacientes en los que se administra vernakalant para realizar cardioversión farmacológica de una FA conforme a las guías del momento¹². Se analizaron 165 casos (sin discernir si eran pacientes distintos), siendo la reversión eficaz en un 77,6% (IC95%: 71,1%-84,0%). La mediana del tiempo de reversión fue de 8 minutos (rango intercuartílico: 6-12) con la primera dosis y de 34 minutos (rango intercuartílico: 22-62) con la segunda.

El 50,3% de los pacientes presentaban un primer episodio de FA diagnosticada frente a un episodio paroxístico o persistente. Este hecho se relacionó con una mayor tendencia a la cardioversión, 54,7% frente a un 35,1%, pero con una OR ajustada no significativa de 1,77 (IC95%: 0,68-4,58), $p = 0,242$.

El 78,2% de los pacientes llevaba menos de 12 horas de evolución con síntomas. Esta variable fue más frecuente en el grupo de pacientes que respondieron al tratamiento con vernakalant (83,6%) frente a los que no respondieron (59,5%) con una OR ajustada de 3,64 (IC 95%: 1,62- 8,19, $p = 0,002$).

De forma global, la estancia en urgencias fue de 271 (rango intercuartílico: 214-471) minutos, y fue significativamente menor en los pacientes que respondieron al vernakalant: mediana de 243 minutos (rango intercuartílico: 201-375) frente a 493 (rango intercuartílico: 374-664) minutos, $p < 0,001$. Veinte pacientes (12,1%) recibieron cardioversión eléctrica en urgencias, llevada a cabo al menos 2 horas después del final de la administración del fármaco.

Se notificaron 32 eventos adversos en 30 pacientes, la mayoría leves (disgeusia, tos, náuseas y estornudos). Ninguno de ellos tuvo consecuencias relevantes y sólo dos (1,2%) motivaron la suspensión del fármaco. Si bien hubo 4 episodios de taquicardia ventricular no sostenida (dos revirtie-

ron a RS con la primera dosis), 2 de hipotensión y 2 de bradicardia, no se notificó ninguna muerte ni episodios de torsade de pointes durante el tratamiento con vernakalant.

En este estudio no queda claro si se administró indistintamente vernakalant a personas con cardiopatía estructural (contemplado en el protocolo que utilizan de referencia al mismo nivel que flecainida y propafenona), lo cual pudiera dar explicación a las diferencias de efectividad observadas, con respecto a la población seleccionada de ensayos clínicos.

Crijns HJ et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. 2014¹⁰.

Análisis del registro internacional RHYTHM-AF sobre cardioversión y que proporciona información sobre las diferencias de tratamiento y pautas entre países y los resultados de cardioversión farmacológica y eléctrica de las arritmias agudas y prolongadas. Se incluyeron a 3.940 pacientes, de los cuales el 75% se sometieron a cardioversión. Todos los pacientes fueron seguidos durante 2 meses.

Hubo grandes variaciones con respecto al modo de cardioversión utilizado. La elección del fármaco (vernakalant no registrado) dependió principalmente del perfil clínico del paciente y se restableció el RS en el 89,7% de los pacientes. Entre los pacientes sin cardioversión durante el ingreso, el 34% convirtió espontáneamente a RS dentro de las 24 horas.

Tanto la cardioversión farmacológica como eléctrica fueron seguros y efectivos. Los medicamentos de clase IC fueron los medicamentos de conversión más efectivos. La amiodarona se usó con más frecuencia a pesar de proporcionar simplemente control de la frecuencia en lugar de acortar el tiempo hasta la conversión.

Costabel, J. P., Lambardi, F., Aragón, M., Campos, R., Urdapilleta, M., Ariznavarreta, P., ... & Conde, D. (2015). Predictors of Conversion of Recent Onset Atrial Fibrillation Treated with Vernakalant. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 38(2), 196-200³⁹.

Estudio observacional prospectivo para analizar las características de los pacientes predictores de mayor probabilidad de éxito en conversión a ritmo sinusal de la FA con vernakalant atendidos en un servicio de urgencias durante 2 años. Se consideró conversión exitosa si la reversión se había conseguido a las 2 horas de la segunda dosis.

La edad media de los pacientes fue de 58,1±13,9 años, un 13,4% con enfermedad estructural cardíaca. La conversión a RS se consiguió en 84,5% de pacientes, un 46% habiendo requerido una segunda dosis. Los predictivos de fallo en la conversión fueron la presencia de enfermedad estructural cardíaca (35,3% vs 9,7%, p=0,02) y la menor fracción de inyección que se analizó también dicotomizando la variable en los de < 55% y el resto, dando como resultados en fallo en conversión 2,1% vs 23% (p=0,001).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular⁴.

Según el Documento de Consenso del Grupo de Arritmias Cardíacas de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y la Sociedad Española de Cardiología⁵, se recomienda en ausencia de cardiopatía significativa los fármacos de clase I-C (flecainida o propafenona). Sin embargo, en los pacientes cardiopatas (sobre todo con cardiopatía isquémica o ICC) se recomienda vernakalant (salvo estenosis aórtica o insuficiencia cardíaca grados III-IV de la NYHA), suprime en el algoritmo de decisión la mención a la amiodarona.

Manejo de los pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012). Documento consenso del Grupo de Arritmias Cardíacas de la Sociedad Española

de Medicina de Urgencias y Emergencias y Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología¹².

Documento de Consenso que recomienda:

- *“En ausencia de cardiopatía significativa, puede usarse los fármacos de clase I-C ya que se asocian con una gran efectividad para la cardioversión aguda (88-90%) y presentan una buena tolerancia, y preferentemente por vía intravenosa por su elevada rapidez de acción (30-90 minutos). Si persiste la FA se recomienda la cardioversión eléctrica antes de sobrepasar el límite de seguridad de las 48 horas.*
- *En pacientes cardíopatas (sobre todo cardiopatía isquémica o ICC) no es segura la utilización de antiarrítmicos clase I-C por su depresión de la contractilidad y el riesgo de proarritmia. Por otro lado, la amiodarona es segura si existe cardiopatía estructural, pero posee una menor efectividad para la restauración del RS, con un perfil de efectos secundarios a largo plazo no desdeñable. La reciente aparición de vernakalant, con una efectividad superior a amiodarona, una gran rapidez de acción (mediana de conversión a los 10-12 minutos) y de uso seguro en pacientes con cardiopatía estructural (salvo estenosis aórtica o insuficiencia cardíaca grados III-IV de la NYHA) constituye una alternativa en la mayoría de los pacientes con FA de reciente comienzo. La amiodarona puede utilizarse en pacientes con cardiopatía estructural en los que está contraindicado vernakalant y/o que rechacen la cardioversión eléctrica”.*

Dan, G. A., Martínez-Rubio, A., Agewall, S., Boriani, G., Borggrefe, M., Gaita, F., ... & Lip, G. Y. (2018). Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (ehra) and European Society of Cardiology (esc) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (hrs), Asia-pacific Heart Rhythm Society (aphrs) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (iscp). *Ep Europace*, 20(5), 731-732an⁴⁰.

(traducción propia)

Para la conversión de la FA postoperatoria en pacientes estables, la amiodarona y el vernakalant son la opción preferida. La ventaja del fármaco es un efecto antifibrilador rápido que se produce dentro de los 90 minutos posteriores al inicio de la infusión en la mayoría de los pacientes, con un tiempo medio de conversión de 12min. Se recomienda Vernakalant para la terminación de la FA < 3 días después de la cirugía y está contraindicado en pacientes con hipotensión severa, síndrome coronario agudo (SCA) y función sistólica ventricular izquierda con deterioro significativo. El uso de otras DAA no está bien apoyado, aunque existe una experiencia limitada con 1 mg / kg de ibutilida seguido, si es necesario, de un segundo bolo de 1 mg / kg (para la conversión del aleteo auricular) y propafenona y flecainida (se puede considerar no CABG) pacientes).

José M. Ormaetxe Merodio(*), M^a Fe Arkotxa Torres(*), Merche Varona Peinador(**), Jesús Daniel Martínez Alday(*), Larraitz Gaztañaga Arantzamendi (*), Maria Robledo Iñarritu(*), Patricia Martínez Olaizola. Manejo de las Taquiarritmias en urgencias. Hospital de Basurto. 2014⁴¹

PACIENTE CON ESTABILIDAD HEMODINÁMICA Y < 48 HORAS

Si la tolerancia es aceptable y la arritmia comenzó claramente hace menos de 48 horas (o el paciente está anticoagulado y con un INR entre 2 y 3):

1º.- ECG de 12 derivaciones.

2º.- Determinar si existen factores cardíacos o extracardíacos que sean desencadenantes de la arritmia o de su aceleración; insuficiencia cardíaca descompensada, isquemia, embolia pulmonar, hipoxia, hipertiroidismo, fiebre, alcohol, drogas, etc. En ese caso, el tratamiento apuntará hacia la corrección de la causa más que a la propia arritmia.

3º.- Valorar si es un paciente candidato para la cardioversión.

4º.- Fármaco antiarrítmico. Dada su mayor eficacia y su buena tolerancia administraremos un FAA IC por vía oral (flecainida, 300 mgrs. en una dosis o propafenona, 450-600 mgrs. en una dosis) o IV (Flecainida 2 mg/kg durante 10 min; Propafenona 2 mg/kg durante 10-20 min.), según tolerancia, preferencia o necesidades. Actualmente preferimos, fundamentalmente por seguridad,

utilizar si es posible la **vía oral**. Tardará más que la vía IV pero se ha demostrado su efectividad. Aunque la elección de la vía de administración dependerá de la situación del SU en ese momento. Sin embargo, se aconseja la administración previa de un betabloqueante o antagonista del calcio para impedir la conducción rápida auriculoventricular de un eventual flutter atrial (flutter 1C con conducción AV 1:1).

Si el paciente tiene cardiopatía orgánica conocida o lo sospechamos o el QRS es ancho lo mejor es indicar **de entrada** la cardioversión. La amiodarona, fármaco que por su seguridad podría utilizarse en estos enfermos, no ha demostrado su eficacia en este sentido. Como siempre, si elegimos un FAA y éste no es eficaz no añadir otro por vía IV.

(...)

El Vernakalant es un nuevo fármaco antiarrítmico con un mecanismo de acción único, aurículo-selectivo aprobado recientemente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la cardioversión de FA de inicio reciente en pacientes adultos (pacientes no sometidos a cirugía: FA ≤ 7 días de duración y pacientes post cirugía cardiaca: FA ≤ 3 días de duración), añadiéndose en las guías de FA ESC 2010. Es un fármaco que se puede utilizar en cardiopatía estructural.

Se administra 3 mg/kg en perfusión durante 10 minutos y una segunda perfusión de 2 mg/kg 10-minutos si no se produce la conversión en los 15 primeros minutos.

5º.- Esperaremos 2 horas para el fármaco IV y 4 para la vía oral. Si el paciente entra en ritmo sinusal y mantiene este ritmo 2 horas más, será enviado a su cardiólogo para estudio y tratamiento. En caso de que haya sido un flutter se enviará a la consulta de arritmias para evaluar la necesidad de ablación. De todos modos, y tras esperar el tiempo indicado, si el paciente persiste en FA, se procederá a cardioversión eléctrica (CVE) o se citará en 24 horas en el SU. Se ha demostrado, que el 90% de estos pacientes recuperan el ritmo sinusal dentro de las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento y que los fármacos antiarrítmicos prácticamente sólo intervienen acelerando la conversión. Sin embargo, aproximadamente un 10% de los pacientes persisten en FA a las 24 horas. **Por tanto, todos los pacientes deben ser vistos al día siguiente para, en caso de seguir en FA, ser cardiovertidos antes de que pasen las 48 desde el inicio de la arritmia. En nuestro medio, la única forma de que esto sea eficaz es citarles de nuevo al día siguiente en el servicio de urgencias. Estudios previos de la SEMES han demostrado que esta estrategia supone una mínima sobrecarga para éste dado que son muy pocos los pacientes que van a llegar a este extremo. Lógicamente, si enviar a un paciente a casa en FA supone el mínimo riesgo de que pasen esas 48 horas no será dado de alta sino que será cardiovertido directamente.**

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

◆ A nivel nacional

Vanessa Domínguez Leñero y Francisco Sierra García VERNAKALANT en Fibrilación Auricular. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 1/06/2011¹

En pacientes sin cardiopatía estructural, por motivos de eficiencia, debe seguir en primera línea flecaínida, fármaco eficaz y seguro en este tipo de pacientes. En pacientes con cardiopatía significativa, y donde la cardioversión eléctrica suponga un problema, la mayor rapidez de acción respecto a la amiodarona, no creemos que sea suficiente para reemplazarla, ya que, vemos difícil que en la práctica clínica, esa velocidad de acción se traduzca en un alta precoz del paciente, sin pasar un tiempo prolongado en Observación, tras haber pasado a ritmo sinusal, siendo, además, en este tipo de pacientes donde su efectividad y seguridad están más en entredicho.

Mateo Carmona J, García Molina O, Arocas Casañ V. Vernakalant en conversión rápida de ritmo sinusal de la Fibrilación auricular. Informe para la Comisión de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Junio de 2018⁴².

Decisión:

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:
D-1. Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas.

Condiciones de uso

Conversión rápida a ritmo sinusal (RS) de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos

- En pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular ≤ 7 días de duración.
 - En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración.
- Se empleará en pacientes con fibrilación auricular, hemodinámicamente estables y que presenten cardiopatía estructural moderada del tipo:
- Insuficiencia Cardíaca grado funcional I-II.
 - Cardiopatía isquémica estable (sin eventos agudos en el último mes).
 - Cardiopatía hipertensiva.
 - Hipertrofia Ventricular Izquierda moderada.
- El tratamiento anticoagulante del paciente debe considerarse según lo establecido en las guías de tratamiento o el protocolo establecido por el Hospital o por el Servicio.

◆ Otros países

Scottish Medicines Consortium. Vernakalant (Brinavess®) 20mg/ml concentrate for solution for infusion (No: 1222/17). Jan 2017⁴³.

Debido a que el titular de la autorización de comercialización no ha presentado solicitud al Scottish Medicines Consortium (SMC) con respecto a este producto en esta indicación, no se recomienda vernakalant en el sistema sanitario escocés.

National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance in Atrial fibrillation - vernakalant [ID454]. Jun 2011⁴⁴.

La evaluación de vernakalant se encuentra en estado suspendido. Siguiendo la información recibida del fabricante: "con respecto a los tiempos del lanzamiento del producto en el Reino Unido, NICE ha decidido suspender esta evaluación de su programa de trabajo actual por el momento."

5.4.3 Opiniones de expertos

No procede.

5.4.4 Otras fuentes.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos³

Según la ficha técnica (2015), debido a la corta vida media del fármaco, los efectos adversos (EA) más relevantes serán aquellos que se produzcan en las primeras 24 horas. Los EA generalmente se describieron como leves o moderados y no limitaron el tratamiento, excepto en un 3,6% de discontinuaciones debida a EA.

Tabla 14.- Efectos adversos de ensayos clínicos tipo II y III agrupados frente a placebo (**datos de 2015**)

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Vernakalant (N= 773)	Placebo (N= 335)	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
- EA globales	74,6% (577)	58,8% (197)	15,8% (9,7 a 21,9%)	p<0,05	7 (5 a 11)
- EA relacionados	51,5% (398)	9,3% (31)	42,2% (37,5 a 46,9%)	p<0,05	3 (3 a 4)
- EA graves	2,1% (16)	0,3% (1)	1,8% (0,6 a 2,9%)	p<0,05	57 (35 a 167)
-Discontinuación debido a EA	3,6% (28)	0,3% (1)	3,3% (1,9 a 4,8%)	p<0,05	31 (21 a 53)
- Muertes relacionadas	0,1% (1)	0,0% (0)	0,1% (-0,1 a 0,4%)	-	-

* NND o NNH con IC95% se exponen en la tabla solo si p<0,05

En los estudios realizados hasta la comercialización muestran que los principales problemas de seguridad ocurren dentro de las 2 horas de la inyección de vernakalant, siendo los EA más frecuentes disgeusia, estornudos, parestesias, náuseas e hipotensión (ver tabla 13). De 2 a 24 horas después del inicio de la infusión, la incidencia de estos EA en el grupo de vernakalant disminuyó a un nivel comparable al grupo de placebo.

La incidencia de EA graves relacionados durante las 24 horas posteriores a la dosis fue ligeramente mayor en el grupo de vernakalant (2,1%) que en el grupo de placebo (0,3%). Los más graves fueron hipotensión, bradicardia y bloqueo aurículo-ventricular (AV) completo.

Tabla 15.- Datos de seguridad de los ensayos clínicos agrupados frente a placebo a las 2-24 horas de la administración (**datos de 2015**)

Variable de seguridad evaluada en el estudio	2 a 24 horas		RAR (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
	Vernakalant (N= 773)	Placebo (N= 335)			
- Bradicardia	0,3% (2)	0	0,3% (-0,1 a 0,6%)	-	-
- Nausea	0,3% (2)	0	0,3% (-0,1 a 0,6%)	-	-
- Vómitos	0,1% (1)	0	0,1% (-0,1 a 0,4%)	-	-
- Mareos	0,1% (1)	0,3% (1)	-0,2% (-0,8 a 0,5%)	-	-
- Disgeusia	0,1% (1)	0	0,1% (-0,1 a 0,4%)	-	-
- Hiperhidrosis	0,3% (2)	0	0,3% (-0,1 a 0,6%)	-	-
- Hipotensión	0	0,3% (1)	-0,3% (-0,9 a 0,3%)	-	-

* NND o NNH con IC95% se exponen en la tabla solo si p<0,05

Muerte

Hasta 2015, se habían informado de cinco casos de muertes en los ensayos, de los cuales solo uno se consideró relacionado con vernakalant. Ocurrió en un hombre blanco de 64 años con antecedentes de estenosis aórtica. En el momento de la admisión también sufría de síndrome coronario agudo (SCA) con elevación del segmento ST. El reclutamiento de dicho paciente y su manejo representaron varias violaciones al protocolo: Al paciente se le administró primero metoprolol IV y oral y más tarde 2 infusiones de vernakalant a pesar de su hipotensión. Esta muerte indica un efecto nocivo de vernakalant en pacientes hemodinámicamente inestables (incluidos pacientes con estenosis aórtica severa), justificando su inclusión como contraindicaciones. Además, no se puede excluir un posible efecto nocivo de vernakalant en pacientes con fuerte hipotensión (<100 mm Hg).

En el metanálisis de Akel (2017)²⁵ se contabilizan 7 muertes, aunque no incluye la muerte del paciente que motivó la interrupción del ensayo ACT V, dado que no se publicó.

Arritmias ventriculares

Hasta 2015, las arritmias ventriculares clínicamente significativas tuvieron una frecuencia ligeramente mayor en el grupo de vernakalant (0,6%) en comparación con el placebo (0). Los cinco casos informados ocurrieron en las primeras 2h después de la dosis, tres de los cuales tenían antecedentes de ICC.

Hipotensión

Hasta 2015, la incidencia de hipotensión asociada fue mayor en el grupo de vernakalant (5,4%). Los valores atípicos con un mayor grado de hipotensión posterior a la dosis (<80 mmHg) fueron

numéricamente más frecuentes entre los pacientes tratados con vernakalant (22/773; 2,9%) que con placebo (5/335; 1,5%). Un análisis de regresión logística mostró que una presión arterial sistólica (PAS) basal baja (<105 mmHg) y un historial de ICC fueron los factores más importantes que se correlacionaron con un aumento aproximado de 3 y 1,8 veces de riesgo de hipotensión, respectivamente. Por estos datos se contraindica el uso de vernakalant en pacientes con PAS <100 mm Hg. Esto también refleja la experiencia en el estudio AVRO, donde se excluyeron los pacientes con PAS <100 mm Hg.

Bradicardia

La incidencia de bradicardia en el período de 0 a 2 horas fue ligeramente mayor en el grupo de vernakalant, impulsado principalmente por pacientes que convirtieron a RS dentro de los primeros 90 minutos (8,2% de los pacientes en el grupo de Vernakalant en comparación con el 0 en el placebo). Para los pacientes que no convirtieron a RS dentro de los primeros 90 minutos, la incidencia de bradicardia fue comparable en ambos grupos (3,8% y 4%, respectivamente). **Sin embargo, en pacientes que no convirtieron a RS y posteriormente se sometieron a cardioversión eléctrica u otra terapia 2 horas después de la dosis, la tasa de bradicardia fue del 14,4% en el grupo placebo y 7,7 % en el grupo vernakalant.** Probablemente estos eventos de bradicardia se asocien principalmente con la terminación de la FA en lugar del tratamiento farmacológico. Este dato es de gran importancia, dada la baja eficacia del vernakalant, que supondría un importante número de candidatos a CE.

Flúter auricular

El riesgo de desarrollar flúter fue significativamente mayor en el grupo de vernakalant, pero hasta 2015 solo se había informado de un evento grave dentro de las primeras 24 horas. El análisis adicional de los datos mostró que, en algunos casos, este flúter secundario puede ser una fase de transición y algunos pacientes pueden revertir a RS sin una intervención adicional.

Akel T et al. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: A meta-analysis 2017²⁵.

Metaanálisis en el que se identificaron todos los ECA prospectivos que evalúan la eficacia y seguridad de vernakalant frente a un control para la conversión de FA de inicio reciente o flúter auricular (total 885 pacientes). El reducido número de pacientes con datos de seguridad recopilado de los ensayos clínicos, obliga a tomar con precaución los datos obtenidos.

En términos de EA, vernakalant se consideró seguro en comparación con el control (riesgo relativo: 0,80; IC95%: 0,61-1,05; p=0,11), con tendencia a la consideración de mayor riesgo. También se analizaron los eventos hipotensores en cada grupo y no mostraron diferencias entre ellos (riesgo relativo: 1,51; IC95%: 0,62-3,68; p= 0,37). Para los episodios de taquicardia ventricular no sostenida no hubo diferencia entre los dos grupos (riesgo relativo: 0,76; IC95%: 0,40-1,45; p = 0,11) ni para los eventos de muerte (riesgo relativo: 2,05; IC95%: 0,53-7,97; p =0,3). No obstante, hay que tener en cuenta que parte de estudios que no han sido diseñados ni tienen con un poder estadístico adecuado para obtener conclusiones robustas, y no incluye datos del ensayo ACT V, suspendido precisamente por la detección de un caso de muerte. La mortalidad muestra una tendencia negativa al vernakalant, dato que debería aclararse mediante la realización de un estudio con diseño adecuado.

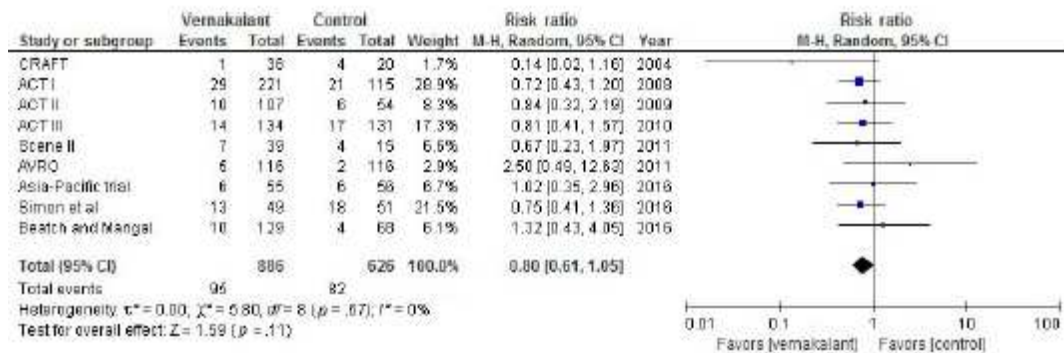


Figura 17. Efectos adversos en pacientes tratados con vernakalant frente a control.

Los EA más comunes fueron de naturaleza leve a moderada e incluyeron disgeusia, estornudos y parestesia, que probablemente sean secundarios al bloqueo del canal de Na^+ en el SNC.

En los ensayos incluidos en este metaanálisis, los EA informados no fueron homogéneos. Además, no todos los ensayos especificaron exactamente los EA de interés ni se especificó si había ciertos subgrupos de pacientes que tuvieran un mayor riesgo de desarrollar EA. Por tanto, a pesar de que mostró un perfil seguro en términos de EA, todavía existen dudas sobre esta conclusión y deberían abordarse estudios en subgrupos de pacientes específicos.

Bash et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation³⁵

Revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos para provocar la cardioversión en 2 horas y 8-24 horas en pacientes con FA de corta duración e inicio reciente.

Aunque se informa de los resultados de seguridad en todos los estudios, los métodos de monitorización y comunicación de los EA no fueron lo suficientemente consistentes entre los estudios para apoyar comparaciones cuantitativas significativas.

La bradicardia y la hipotensión fueron los efectos adversos cardiovasculares informados con más frecuencia en las 2 horas siguientes:

- Se informó bradicardia en el 2,8% de los pacientes con amiodarona, 1,8% de los pacientes con propafenona, 4,5% de los pacientes con vernakalant, 2% de los pacientes con placebo y 0% de los pacientes con flecainida.

- Las tasas de hipotensión se comunicaron con mayor frecuencia entre los pacientes con flecainida (23,5%) y amiodarona (15,6%) y ocurrieron en menos del 5% en vernakalant. Los EA informados no cardíacos en las 2 horas siguientes más frecuentes fueron dolores de cabeza, náuseas, mareos y alteraciones oculares:

- Las tasas de cefalea fueron similares para amiodarona, flecainida y propafenona (1,5% o menor)

- En los grupos de vernakalant y placebo, las tasas fueron más altas (5,9% y 3,8%, respectivamente).

Ocurrieron cinco muertes dentro de las 2 horas de tratamiento, lo que resultó en una tasa de mortalidad general del 0,4%, representando las muertes cardiovasculares un 0,2% de toda la mortalidad. Ninguna muerte fue considerada como relacionada con el tratamiento. Se informaron ocho muertes adicionales después de 24 horas tras la administración del tratamiento, comunicándose 4 muertes en pacientes tratados con amiodarona IV y 4 entre pacientes tratados con vernakalant. Ninguno se consideró relacionado con el tratamiento.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Se dispone de un ensayo comparativo entre vernakalant y amiodarona²⁴.

Tabla 16.- Resultados de seguridad del ensayo clínico AVRO

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Vernakalant (N= 116)	Amiodarona (N= 116)	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
1. De 2 a 24 horas					
- EA globales	27,6% (32)	8,6% (10)	19,0% (9,4 a 28,6%)	p<0,05	6 (4 a 11)
- EA relacionados	19,0% (22)	0,9% (1)	18,1% (10,8 a 25,4%)	p<0,05	6 (4 a 10)
- EA graves	2,6% (3)	0,9% (1)	1,7% (-1,6 a 5,1%)	-	-
-Discontinuación debido a EA	2,6% (3)	0,9% (1)	1,7% (-1,6 a 5,1%)	-	-
- Disgeusia	6,9% (8)	0	6,9% (2,3 a 11,5%)	p<0,05	15 (9 a 44)
- Estornudos	3,4% (4)	0	3,4% (0,1 a 6,8%)	p<0,05	30 (15 a 1001)
- Tos	2,6% (3)	0	2,6% (-0,3 a 5,5%)	-	-
2. De 2 a 24 horas					
- EA globales	18,1% (21)	12,9% (15)	5,2% (-4,1 a 14,5%)	-	-
- EA relacionados	3,4% (4)	0,9% (1)	2,6% (-1,1 a 6,3%)	-	-

* NND o NNH con IC95% se exponen en la tabla solo si p<0,05

Los EA aparecidos con vernakalant en el ensayo AVRO están en línea con los informados previamente en los estudios ACT. Los EA más frecuentes en pacientes que recibieron vernakalant fueron disgeusia, estornudos y tos. Ninguno de estos EA ocurrió en el grupo de amiodarona. La incidencia de EA graves fue ligeramente mayor en el grupo de vernakalant (2,6%) que en el grupo de amiodarona (0,9%), siendo los más frecuentes los trastornos cardiovasculares:

- La hipotensión fue comparable en el grupo de vernakalant y amiodarona. Además, la incidencia de hipotensión en AVRO es mucho más baja que en los estudios ACT. Probablemente se haya minimizado el riesgo de hipotensión con la exclusión de pacientes con PAS inferior a 100 mmHg (a diferencia de los estudios ACT, que utilizaron un límite inferior de 90 mm Hg) y asegurando la hidratación adecuada del paciente.
- La incidencia de arritmias ventriculares fue generalmente baja en ambos grupos. Hubo un caso de arritmia ventricular en el grupo vernakalant. Se consideró la arritmia como una taquicardia supraventricular con conducción aberrante, pero identificaron dos episodios breves de taquicardia ventricular monomórfica aproximadamente una hora más tarde. El evento fue registrado en un paciente con pacientes NYHA II (1/11).
- La incidencia de flúter fue mayor en el grupo de vernakalant (8,6%) en comparación con el grupo de amiodarona (0,9%). Ningún paciente con flúter después del tratamiento con vernakalant desarrolló conducción auriculoventricular 1:1. Ningún evento de flúter se informó como grave dentro de las 24 horas posteriores a la dosis o llevó a la interrupción del fármaco del estudio.
- Se informó de un caso de muerte en el grupo de vernakalant, sin embargo se calificó la causalidad como no relacionada con el fármaco.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

-Evaluaciones previas por organismos independientes

- A nivel nacional: no hay
- Otros países

AusPAR Brinavess Vernakalant Merck Sharpe & Dohme (Australia) Pty Ltd PM – 2010 – 0 1025 – 3 – 3 Final 12 November 2012 (<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-vernakalant-121112.pdf>)¹⁶

La revisión sobre seguridad ha sido la razón fundamental del rechazo a comercialización, resumiendo en los siguiente puntos (traducción):

1º) *Mayores tasas de trastornos cardíacos graves: las tasas combinadas de trastornos cardíacos graves (compuestos de bloqueo AV completo, paro sinusal, bradicardia sinusal / bradicardia y fibrilación ventricular) fueron 13/889 o 1.5% en el grupo tratado con vernakalant versus 2/335 o 0,6% en el grupo tratado con placebo. Para cada uno de los eventos únicos de bloqueo AV completo, paro sinusal y fibrilación ventricular, las tasas comparativas fueron 2/889 o 0.2% versus 0/335 o 0.0%, respectivamente. En otras palabras, estos 3 eventos no ocurrieron en absoluto en el grupo tratado con placebo. Aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos,*

los estudios de los cuales se derivan estos resultados no tuvieron suficiente potencia estadística para esclarecer tales puntos finales de seguridad. Es posible que solo existan tendencias, pero tales tendencias con respecto a los resultados de seguridad no pueden ignorarse.

También es preocupante que la incidencia de arritmias ventriculares clínicamente relevantes (SAE o interrupción) fue mayor en el grupo de vernakalant (5/773, 0.6%) que en el grupo de placebo (0%). Por lo tanto, el Delegado consideró que la seguridad de vernakalant no se ha establecido satisfactoriamente para la indicación propuesta.

2º) *La prolongación del intervalo QT causada por vernakalant:* Se sabe que vernakalant prolonga el intervalo QT y que el grado de prolongación QT es proporcional a la dosis. El delegado se mostró preocupado por la observación de que las frecuencias de cambio tanto en QTcB como en QTcF desde el inicio de referencia de al menos 60 msec y que los porcentajes de pacientes cuyo intervalo QTcB cambió de ≤ 550 msec al inicio del estudio a > 550 msec eran sustancialmente más altos en el grupo tratado con vernakalant que en el grupo tratado con placebo. Tales efectos persistieron durante al menos 50 minutos y, en general, no se igualaron hasta aproximadamente 50 y 90 minutos después del comienzo de la infusión. Por lo tanto, hay un claro exceso de valores atípicos con respecto a la prolongación del intervalo QT en el grupo tratado con vernakalant en comparación con el grupo tratado con placebo y este exceso duró mucho más allá de la finalización de la infusión. No es sorprendente que no haya casos de pacientes que experimenten torsades de pointes en la población del ensayo clínico porque este último era pequeño y altamente seleccionado. En un esfuerzo por contrarrestar el efecto de la pequeña población estudiada, el patrocinador ha examinado las tasas de torsades de pointes y otras arritmias potencialmente fatales en la población postcomercialización más grande, que hasta ahora se estima que es de 1,925 personas.

El Delegado no estuvo de acuerdo en que la estimación de un verdadero riesgo de tales eventos de menos del 0.5%, es decir, 1 en 200 es aceptable. Un riesgo aceptable es al menos de un orden de magnitud menor, por ejemplo, en el rango de 0.05% - 0.1%. Sin embargo, es altamente discutible si se debe considerar confiar en un informe de eventos adversos espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización para registrar un nuevo fármaco para el manejo de una condición de emergencia, cuando no hay experiencia previa con fármacos estrechamente relacionados. Como es bien sabido, la notificación espontánea de eventos adversos está sujeta a una gran cantidad de sesgos y factores de confusión y para permitir que dichos datos se equiparen los datos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, lo que sería, en opinión del delegado, potencialmente peligroso. Por lo tanto, el Delegado consideró que la seguridad de vernakalant no se ha establecido satisfactoriamente para la indicación propuesta

3º) *Los efectos hipotensivos insatisfactorios de vernakalant:* El delegado rechazó la afirmación del patrocinador de que la hipotensión ha sido bien caracterizada en el programa de ensayos clínicos. La hipotensión clínicamente significativa (informada como una experiencia adversa grave o que dio lugar a la interrupción del tratamiento) ocurrió dentro de las primeras 2 horas después de la exposición a Brinavess en el 0,8% de los pacientes en comparación con el 0% en placebo. La hipotensión tuvo una mediana de tiempo de inicio de 17,0 minutos después del inicio de la primera infusión en pacientes en los ensayos de fase II y III. Por lo tanto, a pesar del aparente inicio rápido y la desviación de la acción de vernakalant, el 50% de los eventos hipotensivos ocurrieron después de que habían transcurrido 17 minutos desde el inicio de la primera infusión. Si bien es cierto que ha habido un pequeño número de episodios de hipotensión profunda en el programa de desarrollo clínico y que esto puede haber llevado a un mayor conocimiento de los pacientes con riesgo de tal hipotensión, también es cierto que ha habido dos muertes En el marco de la hipotensión profunda. El primero fue un caso fatal de fibrilación ventricular en el contexto de hipotensión cada vez más profunda, primero con metoprolol oral e IV, luego después de la primera inyección de vernakalant y luego de la segunda inyección de vernakalant. El primer caso resalta la frecuencia y la naturaleza de los eventos hipotensivos que pueden ocurrir después de la comercialización en un entorno clínico mucho menos restringido que el obtenido en los ensayos clínicos y donde los pacientes están expuestos al fármaco tengan un rango mucho más amplio de comorbilidades cardiovasculares que los permitidos en los ensayos clínicos. El segundo fue el caso más reciente y fatal de shock cardiogénico en el ensayo ACT V. Cinco minutos después del inicio de la infusión con vernakalant, el paciente desarrolló una hipotensión grave refractaria al tratamiento y nunca se recuperó. Ambas muertes son directamente atribuibles al efecto de vernakalant. La respuesta hipotensiva puede ser alarmantemente profunda. Es precisamente debido a la muerte por shock

cardiogénico que el ACT V todavía está en espera. Claramente, hay problemas sin resolver que rodean a este último, ya que no se ha tomado una decisión sobre si el juicio puede continuar o si debe terminarse. En tal contexto de incertidumbre, sería negligente para el Delegado considerar cualquier idea de aprobación de la presentación. Por lo tanto, el Delegado consideró que la seguridad de vernakalant no se ha establecido satisfactoriamente para la indicación propuesta.

-Opiniones de expertos

Zografos, T. A., Kourouklis, S. P., & Katsivas, A. (2014). Type 1 Brugada pattern exacerbation and 1: 1 atrioventricular conduction induced by vernakalant. *Heart rhythm*, 11(5), 895-897⁴⁵.

Partiendo de la descripción de un caso de exacerbación de síndrome de Brugada, los autores discuten la plausibilidad de que pueda ser un posible efecto adverso del vernakalant aún no dilucidado, y concluyen (traducción):

“Vernakalant es un nuevo agente antiarrítmico con eficacia comprobada en la cardioversión de la FA de reciente aparición. Sin embargo, durante el período de introducción del uso de vernakalant en la práctica clínica diaria y hasta que se aclare su mecanismo de acción, los médicos deben permanecer atentos a los efectos secundarios imprevistos”.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales³

- Insuficiencia renal o hepática: no es necesario ajuste en insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática. Como la experiencia en los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática avanzada es limitada, no se recomienda vernakalant en estos pacientes.

- No se conocen datos de uso en mujeres embarazadas.

- Puede valorarse la cardioversión con corriente continua en pacientes que no responden al tratamiento. **No hay experiencia clínica con la cardioversión con corriente continua menos de dos horas después de la administración.** Si se desarrolla bradicardia y/o hipotensión clínicamente significativas o cambios en el ECG (como pausa sinusal clínicamente significativa, bloqueo auriculoventricular completo, nuevo bloqueo de rama, prolongación significativa del QRS o del intervalo QT, cambios compatibles con isquemia o infarto y arritmia ventricular) durante la primera perfusión, se debe suspender la administración y los pacientes no deben recibir una segunda dosis.

- Hipotensión: se ha identificado a los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva como población con mayor riesgo de hipotensión.

- Insuficiencia cardiaca congestiva: los pacientes con ICC mostraron una mayor incidencia global de acontecimientos de hipotensión, durante las 2 primeras horas después de la administración en pacientes tratados con vernakalant en comparación con los pacientes que recibieron placebo (16,1% frente a 4,7%, respectivamente). Además, los pacientes con antecedentes de ICC mostraron una incidencia mayor de arritmia ventricular en las dos primeras horas después de la dosis (7,3% con vernakalant en comparación con el 1,6% con placebo). Por todo ello, en los pacientes con ICC, vernakalant debe usarse con precaución en pacientes hemodinámicamente estables con ICC de clases funcionales I a II de la NYHA.

- Uso de fármacos antiarrítmicos antes o después de la administración de vernakalant: debido a la falta de datos, **no se recomienda vernakalant en pacientes a los que, 4-24 horas antes de administrar el fármaco, se les han administrado fármacos antiarrítmicos** (clase I y III). No debe administrarse tampoco a pacientes que, unas 4 horas antes de vernakalant, recibieron fármacos antiarrítmicos intravenosos (clase I y III). **Hay limitada experiencia con su uso en las 4 primeras horas después de la administración de vernakalant, por lo tanto, estos medicamentos deben usarse con precaución en este periodo.**

- **Valvulopatía:** en pacientes con valvulopatía, hay una mayor incidencia de acontecimientos de arritmia ventricular en los pacientes tratados con vernakalant. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con estenosis aórtica grave, pacientes con presión arterial sistólica < 100 mm Hg y pacientes con insuficiencia cardiaca de clase NYHA III y IV.
- Pacientes con intervalo QT prolongado en la situación inicial (> 440 msec no corregido) o bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, en ausencia de marcapasos.
- Uso de antiarrítmicos intravenosos para el control del ritmo (clase I y clase III) dentro de las 4 horas previa, y 4 horas posteriores a la administración de vernakalant.
- Síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) dentro de los últimos 30 días.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones con vernakalant inyectable. Dentro del programa de desarrollo clínico, se detuvo el tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento durante un mínimo de 2 horas después de la administración de vernakalant. Puede valorarse la reanudación o el inicio del tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento después de este periodo de tiempo.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Costes. Coste incremental

Tabla . Comparación de costes de tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Vernakalant Vrinabess 20 mg/ml 25 ml	Amiodarona Trangorex 50 mg/ml amp 3 ml	Flecainida Apocard Amp 150 mg/15 ml	Propafenona Rytmonorm 70 mg/20 ml inyectable
Precio unitario (PVL- descuentos+ IVA)	205,9 €	0,30 €	1,28 €	0,76 €
Posología	0,3 mg/kg (seguido de 2 mg/kg si precisa)	1ª dosis: 5-7 mg/kg durante 1-2 horas Si precisa: 50 mg/h hasta máximo de 1,2 g durante 24 h	2 mg/kg (mínimo 10 minutos) 1ª hora: 1,5 mg/kg/h 2ª hora y siguientes: 0,1-0,25 mg/kg/h	0,5-2 mg/kg
Coste tratamiento completo	205,9€*	2,4 €	1,19 €	0,38 – 1,52 €
Coste incremental	+ 203,5 € (vs amiodarona) + 204,71 € (vs flecainida) + 204,38 – 205,52 € (vs propafenona)			

*Suponiendo administración de una o dos dosis, ya que es posible la reutilización del vial siempre que el paciente pese menos de 100 kg

El coste de la cardioversión eléctrica es de 721,1 € (datos del SERGAS)⁴⁶.

7.2 Evaluaciones económicas publicadas

- El informe de evaluación del hospital de Arrixaca⁴² ha realizado un análisis de coste-eficacia incremental frente a la amiodarona basándose en los resultados del estudio AVRO, y al mismo tiempo frente a la cardioversión eléctrica. Concluyen que, frente a la primera, existe una posible ventaja económica a pesar de la diferencia de precio del medicamento basándose en la posibilidad de realizar un alta del servicio de urgencias a las 2 horas, partiendo de la premisa que

la monitorización de la amiodarona en urgencias consumiría más recursos al prolongarse más allá de este tiempo, aplicando en este caso el coste de una estancia de un día; frente a la segunda también constatan ventaja económica, en este caso por ser más barata.

- Están publicados los datos de un póster de estimación del impacto económico tras la introducción de vernakalant⁴⁷ que realiza un análisis basándose en la eficacia a las dos horas y en los ahorros subsiguientes por el alta de pacientes en ese espacio de tiempo que incurre en diversas incoherencias: 1) atribuye como eficacia a las 24 horas la misma que a las 2 horas, lo cual podría ser cierto para vernakalant, pero en modo alguno lo es para el resto de antiarrítmicos, 2) da por supuesto falta de supervisión u observación de los pacientes más allá de las dos horas, lo cual no es prudente ni se ajusta a los procedimientos de trabajo admisibles y 3) no contempla coste por problemas de seguridad ni de uso de otros procedimientos de cardioversión tras fallo del procedimiento inicial.

7.2.b Coste Eficacia incremental (CEI). Datos propios

Para poder realizar un estudio coste-eficacia adecuado deberíamos disponer de los siguientes datos:

- Consecuencias clínicas a medio-largo plazo en pacientes con FA y sin cardiopatía estructural que lleguen consigan conversión a RS en 2 horas vs conversión en 8-24 horas, tanto en un departamento de urgencias como en el postoperatorio, dado que el grueso del coste económico de la fibrilación auricular son debidos a las complicaciones posteriores, y no precisamente al tiempo requerido para atención urgente. En cualquier caso, los costes de atención en urgencias por horas no pueden ser equiparables en las primeras horas respecto a las sucesivas, por lo que es incorrecto realizar cálculo según diferencias en horas de atención entre dos alternativas cuando en ambas se han realizado todos los estudios y seguimientos pertinentes, y las diferencias son horas de simple observación y ocupación de cama.
- Diferencias de procedimientos de trabajo en la práctica de atención en urgencias en función del fármaco utilizado, lo que a priori parece que no existe debido a dos razones fundamentalmente: 1) las necesidades de seguimiento posterior por prudencia de la seguridad del vernakalant al tratarse de un fármaco bastante desconocido con importantes dudas en cuanto a su seguridad y 2) la actitud terapéutica que se está siguiendo con otros fármacos como amiodarona, para los que se recomienda también la remisión al domicilio a las 4-6 horas de la administración (vía IV /oral), y la supervisión al día siguiente, puesto que en la práctica el fallo terapéutico a las 24 horas afecta a un número muy reducido de pacientes según los datos disponibles²⁹. De hecho, los estudios indican que las hospitalizaciones posteriores se reducen por seguimiento intensivo a corto plazo a nivel externo tras una intervención precoz⁴⁸.
- Cuando se trate la FA de inicio reciente en el postoperatorio: diferencias de estancias hospitalarias, entre la utilización de vernakalant o amiodarona
- Datos de seguridad a medio-largo plazo y de su repercusión en costes, completamente desconocidos para vernakalant, aunque conocidos para amiodarona.

Teniendo en cuenta que la eficacia del vernakalant en pacientes escogidos es de un 45% a los 90 minutos²⁵, la aplicación de CE a los pacientes que no respondan implicaría un importante incremento de uso de cardioversión eléctrica en relación a las prácticas actuales, que aparentemente están suponiendo menos del 10%, suponiendo un importante incremento de gasto en paralelo. A las 24 horas la eficacia documentada de cualquier otro antiarrítmico es muy superior.

En cualquier caso, y al margen de la carencia de estos datos fundamentales para realizar un análisis de coste – eficacia adecuado, no consideramos pertinente la realización del mismo porque este medicamento carece de datos de seguridad debidamente obtenidos y mantiene unas importantes dudas al respecto, las mismas que en 2012 motivaron la desestimación de su comercialización por la FDA y Australia. En Canadá el periodo de vigilancia especial post comercialización finaliza en 2023. La fase de seguimiento postcomercialización del plan de riesgos en Europa ya ha finalizado en aquellos países que, como España, lo comercializaron en 2010, y aún está en curso en los que lo han comercializado en 2015, de modo que ni siquiera esos datos están disponibles y resultarían de gran interés. El laboratorio investigador original (Merck, Sharp & Dohme

LTD) desistió en la realización de ensayos clínicos más completos y adecuadamente diseñados, en concreto con potencia estadística adecuada para extraer conclusiones adecuadas acerca de los efectos adversos más graves (eventos cardiovasculares graves agrupados y mortalidad), que con la escasa información de datos controlados disponibles sólo se observan como una tendencia estadística. Dada su escasa utilización postcomercialización en todos los países en los que está disponible, entre ellos el nuestro, donde el plan de riesgos postcomercialización ya ha caducado, no podremos solventar estas dudas a corto plazo.

7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal

La única estimación posible es el cálculo del uso alternativo de vernakalant por amiodarona, siempre suponiendo que la selección de pacientes se respete.

Para el área de Oviedo los solicitantes de fármaco han realizado una estimación de 40 pacientes al año, lo que extrapolado al conjunto de Asturias serían 126 personas al año. Traducido en costes supondría una diferencia de 25.641€ anuales en incremento de coste farmacológico, y en 40.886 € en incremento de coste de cardioversión eléctrica, teniendo en cuenta que con vernakalant responden el 45% y los no respondedores a las 2 horas serían candidatos a CE, mientras que para el caso de amiodarona se espera 24 horas a verificar respuesta, y en esos casos solo el 10% no habrían respondido.

Es imposible hacer estimación del coste ahorrado en urgencias por un tramo horario, teniendo en cuenta que en cualquier caso las pruebas pertinentes tendrían que realizarse, independientemente que el paciente esté 2 o 24 horas.

Por tanto, se espera un incremento del 708,6%.

No obstante, aplicando datos estadísticos de asistencia a urgencias (800.000 en 2016 <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla20.htm>), e incidencia de la patología (1,8 % atendidos con FA en urgencias, de los cuales 25% será paroxística), se puede esperar que el número de casos atendidos pueda llegar a 3.600 personas-año (sólo en urgencias, sin considerar postoperados de cirugía cardíaca), por lo que el incremento de coste anual pueda tener una trascendencia importante.

7.5. Propuesta de posicionamiento

No incluir

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Desde el punto de vista del paciente se puede deducir una razón de conveniencia por la reducción del tiempo de estancia en urgencias, a lo que se tiene que contraponer la posibilidad de reingreso hospitalario precisamente por la omisión de un seguimiento posterior, o de incremento de probabilidad de cardioversión eléctrica si fracasa el tratamiento inicial.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

- **Aspectos clínicos-terapéuticos**

- Vernakalant es un medicamento antiarrítmico con selectividad relativa sobre la refractariedad auricular.

- Está autorizado por la EMA y la AEMPS desde 2010 con la indicación de: “*Conversión rápida a ritmo sinusal (RS) de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos*”
 - *En pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular ≤ 7 días de duración.*
 - *En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración”.*
 Por tanto el periodo especial de seguimiento de efectos adversos ya ha caducado tanto a nivel europeo como en España
- La FDA USA y la agencia reguladora australiana rechazaron su comercialización en 2012 por dudas sobre su seguridad, por lo que el laboratorio investigador (Merck Sharp & Dohme) declinó continuar con su desarrollo. Actualmente lo comercializa en España Cardiome UK Limited, (filial de Cardiome Pharma, Canadá). Varios países europeos lo han autorizado en 2015, Canadá y Alemania en 2017, estando todos ellos en plazo de periodo especial de seguimiento postcomercialización actualmente. Las evaluaciones por comisiones autonómicas conocidas de España son también desestimatorias, salvo de algún hospital aislado.
- Los ensayos clínicos tienen distintos problemas de validez:
 - Interna: no se comunicaron a priori las variables a medir, y en las que se especifican en las publicaciones, se omiten el dato global de la eficacia a 24 h de parte de los sujetos, en concreto de los que no responden previamente.
 - Externa: no ofrecen información del seguimiento de pacientes conforme las prácticas de atención a la FA recomendadas en nuestro ámbito.
 - Práctica clínica: la eficacia es muy modesta (45% a los 90 minutos) en comparación con la eficacia en el global de periodo de seguimiento del episodio para fármacos como flecainida o propafenona, amiodarona (eficacia hasta cerca del 90%, de efecto más lento en el caso de la amiodarona). Frente a amiodarona sólo se conoce la comparación de seguimiento en las 2 primeras horas, que favorece a vernakalant por su rapidez, pero no se sabe de la eficacia ni la seguridad comparativa a mayor plazo, ni de la trascendencia clínica de la diferencia en rapidez de efecto, ya que el único ECA comparativo utilizó una variable inadecuada.
- Vernakalant ha demostrado eficacia en la conversión a RS de la FA de reciente comienzo (menos de 7 días), logrando resultados positivos en 90 minutos a un 45% de pacientes, con un tiempo medio de conversión de entre 8 y 11 minutos También ha demostrado conversión rápida en pacientes con FA de inicio reciente (menos de 3 días) sometidos a cirugía cardíaca.
- No se puede considerar vernakalant alternativa más eficaz frente a ningún otro antiarrítmicos en las condiciones de uso recomendadas actualmente.
- Vernakalant sólo se puede considerar alternativa de acción más rápida – pero no más eficaz – frente a la amiodarona en ciertos pacientes muy escogidos: con ICC leve (NYHA I-II), incluidos los pacientes con cardiopatía isquémica, siempre que no presenten hipotensión o estenosis aórtica grave.
- Actualmente sólo existe un ECA en curso con este medicamento, español, que no contempla evaluación de ninguna variable de seguridad, y el resto de los ensayos clínicos que se han registrado en la base de datos clinicaltrials.gov bien no han reflejado la información global, bien no ha aportado resultados, bien se desconoce en qué estados se encuentran.
- Los principales EA asociados con vernakalant ocurrieron dentro de las primeras 2 horas de administración, aunque hay que tener en cuenta que los ensayos clínicos fueron de corta duración y no se realizó seguimiento posterior de los pacientes.
- Los más frecuentes fueron disgeusia, estornudos, parestesias y náuseas, considerándose no graves.
- Los EA asociados con el sistema cardiovascular incluyen hipotensión, bradicardia y posibles efectos proarrítmicos. El riesgo de hipotensión es mayor en pacientes con hipotensión inicial o con antecedentes de ICC. Los casos de arritmia ventricular se informaron con poca frecuencia, aunque también puede reflejar el número relativamente bajo de los ensayos.
- Existe una tendencia hacia un incremento de mortalidad que tendría que aclararse en un estudio de diseño adecuado que se intentó hacer, pero fue suspendido por una muerte precoz, razón por la que no se ha autorizado ni en USA ni en Australia. Debido a su escaso uso postcomercialización, los datos disponibles tampoco pueden aclarar esta cuestión en breve plazo.
- Existe contraindicación de uso de vernakalant dentro de las 4 horas antes y posteriores al uso de antiarrítmicos de clase I/III, pacientes con hipotensión grave, pacientes con NYHA III/IV, bradicar-

dia, QT prolongado al inicio y síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) dentro de los últimos 30 días.

B. Coste, coste eficacia incremental e impacto presupuestario

- El coste unitario de vernakalant es de 205,90 €, con un coste incremental frente a amiodarona de 203,50 €.

– Dadas la ausencia de datos relevantes tanto de seguridad como de eficacia, además de repercusión clínica sobre los costes más significativos asociados a la FA, no se ha considerado factible ni ético realizar un estudio de coste

– Si tenemos en cuenta única y exclusivamente los costes asociados a una la atención del episodio de FA en Servicio de Urgencias y a un uso alternativo al de la amiodarona, no se puede esperar una estimación favorable al uso de vernakalant ya que frente a una aminoración de coste por reducción de estancia en urgencias durante unas horas, se tienen que contraponer el aumento de coste directo en cardioversión farmacológica y eléctrica, estimándose un incremento de un 708% sobre la atención que se está realizando actualmente.

En consecuencia, se trata de un fármaco con mecanismo de acción novedoso, para el que existen alternativas de tratamiento más eficaces actualmente (flecainida /propafenona en casos de pacientes sin cardiopatía estructural, y amiodarona en el resto), aportando como única ventaja la rapidez de acción respecto a esta última, a la que sólo puede ofrecer alternativa en cualquier caso en pacientes muy escogidos. Mantiene grandes dudas de seguridad que deberían solventarse con ensayos clínicos de diseño adecuado. Su uso conduciría a una modificación en los procedimientos de atención en urgencias que consistirían básicamente en un planteamiento de la cardioversión eléctrica más precoz o bien dar el alta a la mitad de los atendidos (datos de eficacia disponibles), demorando por ello la atención al resto por prudencia y verificación de necesidad de reintervención, estimándose por tanto un incremento de costes ligados a precio directo y a la aplicación de cardioversión eléctrica. Se desconoce si su uso que pueda redundar en mejoras en la salud y en los costes futuros de la enfermedad, duda que también tiene en conjunto el procedimiento de cardioversión de cualquier tipo.

9.2 Decisión

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** ANA ISABEL RIGUEIRA GARCIA

– **Institución en la que trabaja:** SESPA

– **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

21/9/2017

FIRMA

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Vanessa Domínguez Leñero y Francisco Sierra García VERNAKALANT en Fibrilación Auricular. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 1/06/2011 [accedido el 26/9/2018]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
- 2.- Marín R, Puigventós F, Fragas de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. 2.ª edición. Rev Esp Cardiol. 2010;63(ia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Dic 2012 [en línea]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- 3.- Ficha técnica Brinavess®. Cardiome UK LTD. Setiembre 2015 [accedido el 1/8/2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/10645002/FT_10645002.pdf
- 4.- Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., ... & Heidbuchel, H. (2010). Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Revista española de Cardiología, 63(12), 1483. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030089321070275X>.
- 5.- Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T., & Domenicucci, S. (2014). Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clinical epidemiology, 6, 213- 220 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064952/>
- 6.- Martín-Sánchez, F. J., Martín Martínez, A., Malagón Caussade, F., & González Del Castillo, J. (2012). Prevalencia de fibrilación auricular en los servicios de urgencias. Medicina Clínica, 139(13), 601-602 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://medes.com/publication/77678>
- 7.- Bassand, J. P., Accetta, G., Camm, A. J., Cools, F., Fitzmaurice, D. A., Fox, K. A., ... & Kayani, G. (2016). Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. European heart journal, 37(38), 2882-2889 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2882/2336152>
- 8.- Wolowacz, S. E., Samuel, M., Brennan, V. K., Jasso-Mosqueda, J. G., & Van Gelder, I. C. (2011). The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. Europace, 13(10), 1375-1385 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://academic.oup.com/europace/article/13/10/1375/426727>
- 9.- Grönefeld, G., Ehrlich, J. R., & Hohnloser, S. H. (2003). Comparison of outpatient vs inpatient direct current cardioversion of atrial fibrillation: safety, efficacy and cost savings. European Heart Journal Supplements, 5(suppl_H), H19-H24 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/5/suppl_H/H19/527904
- 10.- Crijns, H. J., Weijs, B., Fairley, A. M., Lewalter, T., Maggioni, A. P., Martín, A., ... & Bash, L. D. (2014). Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. International journal of cardiology, 172(3), 588-594 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527314003106>
- 11.- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 Nov;50(5):e1-e88 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://repository.uantwerpen.be/desktop/irua/core/index.phtml?language=E&euser=&session=&service=opacirua&robot=&deskservice=desktop&desktop=irua&workstation=&extra=loi=c:irua:146872>
- 12.- Martínez, A. M., Lozano, I. F., Puig, B. C. V., Sánchez, L. T., Galán, C. D. A., Ynsaurriaga, F. A., ... & Girbau, L. M. (2012). Manejo de los pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012). Emergencias, 24, 300-324 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:M64_fRbPFtQJ:www.semes-cv.es/pdfnoticias/pdf_100_8LSJ.pdf+&cd=5&hl=es&ct=clnk&gl=es
- 13.- Dan, G. A., Martinez-Rubio, A., Agewall, S., Boriani, G., Borggrefe, M., Gaita, F., ... & Lip, G. Y. (2018). Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (ehra) and European Society of Cardiology (esc) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (hrs), Asia-pacific Heart Rhythm Society (aphrs) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (iscp). Ep Europace, 20(5), 731-732an [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://academic.oup.com/europace/article/20/5/731/4846844>

- 14.- Assessment report for Brinavess®. Procedure No. EMEA/H/C/001215. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001215/WC500097150.pdf
- 15.- John Camm MD, A. (2014). The vernakalant story: how did it come to approval in Europe and what is the delay in the USA?. *Current cardiology reviews*, 10(4), 309-314 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/ccr/2014/00000010/00000004/art00004>
- 16.- Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration. Australian Government. Australian Public Assessment Report for Vernakalant. Noviembre – 2012. [accedido el 26/9/2018] Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-vernakalant-121112.pdf>
- 17.- Regulatory Decision Summary for Brinavess. Health Canada [web]. 13/3/2017. [accedido el 8/10/2018]. Disponible en: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary-detail.php?lang=en&linkID=RDS00237> y <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/register-innovative-drugs/register.html>
- 18.- Roy, D., Pratt, C. M., Torp-Pedersen, C., Wyse, D. G., Toft, E., Juul-Moller, S., ... & Ip, J. H. (2008). Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 117(12), 1518-1525 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723866>
- 19.- Kowey, P. R., Dorian, P., Mitchell, L. B., Pratt, C. M., Roy, D., Schwartz, P. J., ... & Toft, E. (2009). Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation following cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation: arrhythmia and electrophysiology*, CIRCEP-109. 2: 652–59 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCEP.109.870204>
- 20.- Pratt, C. M., Roy, D., Torp-Pedersen, C., Wyse, D. G., Toft, E., Juul-Moller, S., ... & Trial, A. A. C. (2010). Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*, 106(9), 1277-1283 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914910013743>
- 21.- Stiell, I. G., Roos, J. S., Kavanagh, K. M., & Dickinson, G. (2010). A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *American heart journal*, 159(6), 1095-1101 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870310002309>
- 22.- Beatch, G. N., Bhirangi, K., Juul-Moller, S., & Rustige, J. (2017). Efficacy and Safety of Vernakalant for Cardioversion of Recent-onset Atrial Fibrillation in the Asia–Pacific Region: A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 69(2), 86-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295492/>
- 23.- Beatch, G. N., & Mangal, B. (2016). Safety and efficacy of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm; a phase 3b randomized controlled trial. *BMC cardiovascular disorders*, 16(1), 113 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0289-0>
- 24.- Camm, A. J., Capucci, A., Hohnloser, S. H., Torp-Pedersen, C., Van Gelder, I. C., Mangal, B., ... & AV-RO Investigators. (2011). A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(3), 313-321 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <http://www.onlinejacc.org/content/57/3/313>
- 25.- Akel, T., & Lafferty, J. (2018). Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: A meta-analysis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 23(3), e12508 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anec.12508>
- 26.- Vernakalant Versus Flecainide: Atrial Contractility. *Clinicaltrials.gov* [web]. [accedido el 10/10/2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01646281?term=vernakalant&rank=1>
- 27.- Predictive Factors to Effectively Terminate Paroxysmal Atrial Fibrillation by Blocking Atrial Selective Ionic Currents (SELECTARFAP). *Clinicaltrials.gov* [web]. [accedido el 10/10/2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03005366?term=vernakalant&rank=2>
- 28.- European Agency of Medicaments [web]. Assessment report for Brinavess®. Procedure No. EMEA/H/C/001215. [accedido el 24/9/2018] Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001215/WC500097150.pdf

29.- José M. Ormaetxe Merodio(*), M^a Fe Arkotxa Torres(*), Merche Varona Peinador(**), Jesús Daniel Martínez Alday(*), Larraitz Gaztañaga Arantzamendi (*), Maria Robledo Iñarritu(*), Patricia Martínez Olaizola. Manejo de las taquiarritmias en urgencias. Hospital de Basurto. 2014 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: https://docenciabasurto.osakidetza.net/pluginfile.php/.../libro_de_arritmias_2014.pdf

30.- Capucci, A., Lenzi, T., Boriani, G., Trisolino, G., Binetti, N., Cavazza, M., ... & Magnani, B. (1992). Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*, 70(1), 69-72 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.ajconline.org/article/0002-9149%2892%2991392-H/fulltext>

31.- Martínez-Marcos, F. J., García-Garmendia, J. L., Ortega-Carpio, A., Fernández-Gómez, J. M., Santos, J. M., & Camacho, C. (2000). Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *The American journal of cardiology*, 86(9), 950-953 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914900011280>

32.- Khan, I. A., Mehta, N. J., & Gowda, R. M. (2003). Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *International journal of cardiology*, 89(2-3), 239-248 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527302004771>

33.- Kochiadakis, G. E., Igoumenidis, N. E., Hamilos, M. E., Marketou, M. E., Chlouverakis, G. I., & Vardas, P. E. (2007). A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*, 99(12), 1721-1725 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914907005085>

34.- Santangeli, P., Di Biase, L., Burkhardt, J. D., Bai, R., Mohanty, P., Pump, A., & Natale, A. (2012). Examining the safety of amiodarone. *Expert opinion on drug safety*, 11(2), 191-214 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.2012.660915>

35.- Bash, L. D., Buono, J. L., Davies, G. M., Martin, A., Fahrbach, K., Phatak, H., ... & Mwamburi, M. (2012). Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovascular drugs and therapy*, 26(2), 167-179 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418856>

36.- Pohjantähti-Maaroos, H., Hyppölä, H., Lekkala, M., Sinisalo, E., Heikkola, A., & Hartikainen, J. (2017). Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2048872617728558 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2048872617728558>

37.- Stoneman, P., Gilligan, P., Mahon, P., & Sheahan, R. (2017). Chemical cardioversion of recent-onset atrial fibrillation in the emergency department using vernakalant hydrochloride achieves safe and rapid restoration of sinus rhythm and facilitates same day discharge. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 186(4), 903-908 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28168639>.

38.- Carbajosa, J. D., Cosín-Sales, J., Pérez-Durá, M. J., Noceda, J., Urtubia-Palacios, A., Hernández-Sori, N., ... & Martín-Martínez, A. (2017). Vernakalant in hospital emergency practice: safety and effectiveness. *Emergencias: revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*, 29(6), 397-402 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/29188914>

39.- Costabel, J. P., Lambardi, F., Aragón, M., Campos, R., Urdapilleta, M., Ariznavarreta, P., ... & Conde, D. (2015). Predictors of Conversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation Treated with Vernakalant. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 38(2), 196-200 [accedido el 31/10/2018]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pace.12548>

40.- Dan, G. A., Martínez-Rubio, A., Agewall, S., Boriani, G., Borggrefe, M., Gaita, F., ... & Lip, G. Y. (2018). Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (ehra) and European Society of Cardiology (esc) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (hrs), Asia-pacific Heart Rhythm Society (aphrs) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (iscp). *Ep Europace*, 20(5), 731-732an [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://academic.oup.com/europace/article/20/5/731/4846844>

- 41.- José M. Ormaetxe Merodio, M^a Fe Arkotxa Torres Merche Varona Peinador, Jesús Daniel Martínez Al-day, Larraitz Gaztañaga Arantzamendi, Maria Robledo Iñarritu, Patricia Martínez Olaizola. Manejo de las Taquiarritmias en urgencias. Hospital de Basurto. 2014 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: https://docenciabasurto.osakidetza.net/pluginfile.php/.../libro_de_arritmias_2014.pdf
- 42.- Mateo Carmona J, García Molina O, Arocas Casañ V. Vernakalant en conversión rápida de ritmo sinusal de la Fibrilación auricular. Informe para la Comisión de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Junio de 2018 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>
- 43.- Scottish Medicines Consortium. Vernakalant (Brinavess®) 20mg/ml concentrate for solution for infusion (No: 1222/17). Jan 2017. [Consultado Mayo 2018]. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vernakalant_Brinavess_Non_Sub_FINAL_Jan_2017_for_website.pdf
- 44.- National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance in development: Atrial fibrillation - vernakalant [ID454]. Jun 2011. [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag428>
- 45.- Zografos, T. A., Kourouklis, S. P., & Katsivas, A. (2014). Type 1 Brugada pattern exacerbation and 1: 1 atrioventricular conduction induced by vernakalant. Heart rhythm, 11(5), 895-897.
- 46.- DECRETO 56/2014, de 30 de abril, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias. DOG (Diario Oficial de Galicia) nº 96 pág. 22788, de 21 de mayo de 2014. [accedido el 24/9/2018] Disponible en: https://www.xunta.gal/dog/Publicados/2014/20140521/AnuncioC3K1-140514-0001_es.html
- 47.- Pulfer, G. N., Gonzalez, M. C., & Martinez, A. M. (2011). PCV40 Budget Impact Model After the Introduction of Vernakalant in Spain. Value in Health, 14(7), A371. Disponible en: <https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2811%2902323-0/abstract>
- 48.- Conti, A., Canuti, E., Mariannini, Y., Viviani, G., Poggioni, C., Boni, V., ... & Gensini, G. F. (2012). Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. The American journal of emergency medicine, 30(9), 1962-1969 [accedido el 24/9/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675712001866>