Vernakalant

Informe basado en el de la Guía Farmacoterapéutica de referencia para hospitales del SSPA

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Brinavess®
Presentaciones: E/1 vial 500mg, 20mg/ml (v=25ml)
Laboratorio: MSD
Precio adquisición: PVL+IVA= 390€.
Grupo Terapéutico: C01BG11: Tratamiento cardiaco, otros antiarrítmicos de clase I y III

2.- Solicitud:

Dr. José Manuel Torres Murillo. UGC Urgencias. Fecha solicitud: 28 septiembre 2011

3.- Justificación y Resumen del informe:

3.1 Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

- Vernakalant ha demostrado una eficacia superior a amiodarona en la conversión de la fibrilación auricular (FA) a ritmo sinusal. En el estudio AVRO, realizado en pacientes con FA de 3 a 48h de duración, se observó que el 51.7% de los pacientes tratados con vernakalant convirtió a ritmo sinusal en los primeros 90 minutos frente a un 5.2% de los pacientes con amiodarona.
- La mayoría de los pacientes que revirtieron a ritmo sinusal lo hicieron tras la administración de 1 dosis (en el ACT1 fue un 76%)
- La selectividad auricular sugiere que vernakalant tiene escaso potencial proarrítmico. Debido a su corta semivida (3h en personas con metabolización amplia por CYP2D6 y 5.5h en el caso de escasa metabolización) se consideran efectos adversos relacionados con el fármaco aquellos que se presenten en las 24h tras la administración.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron disgeusia (20%), estornudos (14.6%) y parestesias (9.7%), que aparecieron en torno al momento de la perfusión, fueron transitorios y en raras ocasiones limitaron el tratamiento. Los de especial interés fueron bradicardia, hipotensión, aleteo auricular y arritmia ventricular.
- Su uso estaría restringido a 2ª línea en pacientes sin contraindicaciones para ello y tras el fracaso a flecainida, cifrando su empleo en 19 casos al año como máximo. La UGC Urgencias ha elaborado un listado de verificación que se emplearía para su solicitud.

3.2. Resumen del informe

Vernakalant es un fármaco eficaz en la conversión rápida a RS de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos. Su principal ventaja es el ser más rápido que la amiodarona. Otra ventaja es que permite un rápido control de síntomas tales como: palpitaciones, falta de aliento, dolor torácico, mareos y fatiga. No obstante amiodarona no se ha usado en las condiciones óptimas, ya que, lo que es claro en los estudios es que la amiodarona tarda varias horas en actuar y se requieren infusiones de 24h, lo que limita la validez externa de este ensayo.Por tanto, las conclusiones se limitan a los efectos observados durante 90 minutos, es decir, que la proporción de pacientes que pasan a RS es superior con vernakalant que con amiodarona en 90 minutos, no que vernakalant produzca mayor tasa de cardioversión que amiodarona, ya que, obviamente las curvas de cardioversión se irían aproximando en el tiempo hasta quien sabe si igualarse.
Una tasa de conversión rápida es una ventaja al reducir la duración de los ingresos y los síntomas asociados a la FA, así como la posible necesidad de anticoagulación si se superan las 48h de duración de la FA antes la cardioversión, pero sus beneficios clínicos a largo plazo no están documentados.
Otra limitación es que no se ha comparado con antiarrítmicos de la clase Ic, tales como la flecainida y la propafenona, terapia de referencia en Europa. Aunque flecainida esta contraindicada en pacientes con enfermedades estructurales cardiacas, vernakalant coincide con ésta en varias contraindicaciones.

Respecto a seguridad, parece no aumentar en gran medida la incidencia de arritmias ventriculares a las dosis estudiadas, siendo éste uno de los grandes problemas de los fármacos antiarrítmicos actuales. Pero hay que tener en cuenta que se trata de un fármaco de nueva comercialización y el perfil de seguridad es limitado (menos de 1000 pacientes). De hecho, el ensayo ACT V (de diseño similar al ACT I y III; pero que excluía a pacientes con ICC) en el que el objetivo principal era el compuesto por

hipotensión grave, arritmias ventriculares y muerte, fue suspendido por motivos de seguridad, un caso grave de shock cardiogénico.
También se ha incorporado una nueva contraindicación: “el recibir fármacos antiarrítmicos intravenosos (clase I y III), tanto 4 horas antes **como 4 horas después** del uso de vernakalant”.

En relación a la adecuación y al coste, vernakalant constituye una mejora por su rapidez de acción y disminución de síntomas asociados a la FA y tiempo de estancia en urgencias, comparado con la amiodarona o el placebo, pero con un gran coste de eficacia incremental si lo comparamos con flecainida o amiodarona, sobre todo atendiendo a la amplia población a la que se puede dirigir su utilización.
Por otro lado, las tasas de conversión con la segunda dosis no son ni la mitad que las conseguidas con la primera y los casos de arritmias ventriculares se dieron en pacientes con 2 dosis, con lo que habrá que valorar la necesidad de una segunda dosis, especialmente si al administrar la primera se observan cualquier alteración.

La CFT acuerda por mayoría su inclusión, supeditado a la propuesta de inclusión del solicitando y hasta un máximo de 19 casos por año. La solicitud se hará a través del listado de verificación de la UGC Urgencias, revisando que el consumo se ajuste a lo previsto de forma trimestral. En caso contrario se eliminará de la Guía.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
AEMyPS, EMA y FDA:
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 cardiaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración.

Mecanismo de acción.
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 suprimen 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.

Posología, forma de administración.
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 hay datos clínicos sobre la administración repetida después de las perfusiones inicial y segunda. A las 24 horas, parece haber niveles insignificantes de vernakalant.
Si se produce la conversión a RS 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 RS.
El dispositivo de administración preferido es la bomba de perfusión. 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 lo administre 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.

Farmacocinética.

Absorción

En pacientes, el promedio de concentraciones plasmáticas máximas de vernakalant fue de 3,9 µg/ml después de una única perfusión de 10 minutos de 3 mg/kg de hidrocloruro de vernakalant y 4,3 µg/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 2 l/kg. La Cmáx y el AUC fueron proporcionales a la dosis entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg.

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.

Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación

Fármaco	Dosis	Riesgos
Vernakalant Vial 500 mg/25mL para perfusión	3mg/kg iv en 10 min. Seguimiento: 2mg/kg iv en 10 min tras 15 min de espera	De momento solo evaluado en ensayos clínicos; aprobado recientemente
Amiodarona Amp 150 mg /3mL solución inyectable	5mg/kg iv en 1 h. Seguimiento: 50mg/h	Flebitis, hipotensión. Disminuye la frecuencia ventricular. Retrasa la conversión de FA a ritmo sinusal
Flecainida Amp 150mg/15mL solución inyectable	2mg/kg iv en 10 min o 200-300mg vo	No adecuado en pacientes con enfermedad cardiaca estructural importante Puede prolongar la duración del intervalo QRS y, por lo tanto, el intervalo QT Puede incrementar de manera inadvertida el ritmo ventricular debido a una conversión a aleteo auricular y conducción 1:1
Propafenona Amp 70mg/20mL solución inyectable	2mg/kg iv en 10 min o 450-600mg vo	No adecuado en pacientes con enfermedad cardiaca estructural importante Puede prolongar el intervalo QRS. Puede aumentar la frecuencia ventricular debido a una conversión a aleteo auricular y conducción 1:1

5.- Evaluación de la eficacia:

Se han encontrado los siguientes ensayos en fase III:

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 FA de inicio reciente en adultos en pacientes no quirúrgicos de ≤ 7 días de duración; con la salvedad de que el ACT III incluía pacientes con aleteo auricular, si bien tras el ensayo no publicado 1235-0703B en el que se demostró la no eficacia en este grupo de pacientes (a diferencia de otros antiarrítmicos), donde sólo 1/37 pacientes pasaron a RS, se enmendó el ensayo para sólo incluir a pacientes con FA.

El ensayo ACT II es la base para su aprobación en pacientes después de cirugía cardiaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración. El ensayo ACT IV es un estudio abierto que no consideraremos salvo para datos de seguridad.

El ensayo AVRO es el único con comparador activo en pacientes no quirúrgicos.

Resultados de los ensayos clínicos

Referencia ACT I: Roy D et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 2008; 117: 1518–25
Breve descripción del ensayo -Nº de pacientes: 336 aleatorizados -Diseño: fase III, doble ciego, comparado con placebo, randomizado con una proporción 2:1(221/115) vernakalant/placebo estratificados por la duración de la FA, según fuera entre 3 horas y 7 días (corta duración) (n= 220; 145/75 fármaco/placebo) o entre 8 y 45 días (larga duración) (n=116; 76/40 respectivamente). **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. A partir de las 2 h se permitía el uso de cardioversión eléctrica. -Criterios de inclusión: FA sostenida desde 3 horas a 45 días en el momento de la aleatorización, ≥18 años,

peso corporal entre 45 y 136 kg, tratamiento anticoagulante adecuado, hemodinámicamente estable: Presión arterial sistólica >90 mm Hg y <160 mm Hg y Presión diastólica <95 mm Hg
-Criterios de exclusión: mujeres embarazadas o en período de lactancia; determinados hallazgos ECG: Intervalo QT no corregido >0.440 sg o QRS >0.14 sg; bradicardia (< 50 lpm); síndrome del seno enfermo; aleteo auricular típico; enfermedades cardiovasculares; Insuficiencia cardiaca grado IV de la NYHA; síndrome coronario agudo o Infarto agudo de miocardio, cirugía cardiaca 30 días antes del reclutamiento; en tratamiento con algún fármaco en investigación 30 días antes del reclutamiento; causa reversible de FA; cardioversión eléctrica previa fallida; balance electrolítico alterado; toxicidad por digoxina.
- Tipo de análisis: intención de tratar modificado: 20 pacientes (356 iniciales y 336 finales aleatorizados). Las razones fueron: conversión espontánea a RS normal (14), violación de criterios de inclusión o exclusión (2), IAM (2), fármaco no disponible (1) y no especificado (1).
- Pérdidas: 5 de 221 en el grupo activo (2.2%) y 1/115(0.8%) en el grupo placebo

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Vernakalant***	***Placebo***	***RAR (IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal *-% pacientes con **FA de corta duración** (3h-7dias) que convierte a RS más de 1min en los 90 min siguientes desde el inicio del fco*	*75/145 (51,7%)*	*3/75 (4%)*	*46,4% (36,8-56%)*	*<0,001*	*2 (2 a 3)*
*-% pacientes con **FA de larga duración** (8-45dias) que convierte a RS más de 1min en los 90 min siguientes desde el inicio del fco*	*6/76 (7,9%)*	*0/40 (0%*	*7,9%*	*0,09*	
Resultados secundarios de interés en el grupo de FA de corta duración *-media de tiempo de conversión desde la primera exposición al fármaco* *-pacientes que mantienen RS a las 24h*	*11 min* *74/75*				

Los pacientes con FA de duración entre 3 y 48h fueron los que tuvieron la mayor tasa de conversión (62,1% vs 4,9%, p<0.001).
De los 75 pacientes con conversión a RS de la cohorte de corta duración, 57 (76,0%) lo hicieron con la primera dosis y sólo 1 volvió a presentar FA a las 24h. Resultados similares en el ACT III (el 39,8% de los pacientes (ACT I y III) (92/231) que respondieron lo hicieron con una única dosis).

Estos resultados son similares a otros obtenidos con flecainida o ibutilida (no comercializada en España) y van en consonancia con otros estudios que muestran que tanto la cardioversión eléctrica como farmacológica son menos efectivas cuanto más tiempo pase desde el inicio de la 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.

Tal y como dice la EMA, el objetivo principal a los 90 minutos es muy corto para ver si es efectivo para mantener el RS, si bien con los datos actuales (ACT I y III juntos), hay un 97,2% y un 93% de pacientes que mantienen el RS a las 24h/al alta y a los 7 días respectivamente en pacientes que no recibieron fármacos antiarrítmicos y del 100% y el 98.2% de aquellos que no lo tomaban, no estando claro el por qué la mayor efectividad en pacientes que no tomaban fármacos antiarrítmicos de forma concomitante, si bien parece que el efecto es persistente.

Referencia: ACT II: 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: 652–59.

Breve descripción del ensayo
-Nº de pacientes: incluidos 190. Finalmente se aleatorizaron 161 pacientes en proporción 2:1 a vernakalant (n= 107) o placebo (n= 54).
Diseño: fase II, doble ciego, comparado con placebo, randomizado.
-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 (n=150) o aleteo auricular sostenido (n=11) desde 3 horas a 72 horas que ocurre 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: PA sistólica >90 mm Hg y <160 mm Hg y Presión diastólica <95 mm Hg
RS documentado antes y después de la cirugía

Mujeres no embarazadas o en período de lactancia
-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.
-Tipo de análisis: intención de tratar modificado: 29 pacientes no fueron aleatorizados (24 por conversión espontánea a RS (190 iniciales y 161 finales)
-Pérdidas: 1/107 (0,9%) en el grupo de vernakalant con aleteo 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%)***
Resultado principal *-Pacientes con FA o aleteo auricular después de cirugía cardiaca que convierte a RS más de 1min en los 90 min desde el inicio del fco*	*48 (44,9%)*	*8 (14,8%)*	*30% (16,7 – 43,4%)*	*<0,001*	*3 (2 a 6)*
Resultados secundarios de interés *-media de tiempo de conversión desde la primera exposición al fármaco* *- proporción de pacientes con FA respondedores* *- proporción de pacientes con aleteo auricular respondedores*	*12,3 min* *47/100 (47%)* *0 de 6*	*7/50 (14%)* *1 de 4*	*33% (19 -46,7%)*	*<0.001*	*4 (3 a 6)*

Vernakalant no fue efectivo en convertir pacientes con aleteo auricular a RS. No hubo diferencias significativas de conversión según el tipo preespecificado de cirugía.
El 75% de los respondedores precisaron únicamente una dosis en este ensayo.
Excluyendo a los que omitieron datos, el 60 % de los 48 pacientes con FA o aleteo auricular que respondieron estaban en RS a las 24 horas y el 57 % lo estaban el día 7.

Tabla 3: AVRO
Referencia: 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.

Breve descripción del ensayo
-Nº de pacientes: 254. Se aleatorizaron 232 pacientes, vernakalant (n= 116) y amiodarona (n= 116).
-Diseño: fase III, doble ciego, randomizado, controlado con amiodarona.
- 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.
-Criterios de inclusión:
Entre 18 y 85 años
FA sintomática de inicio reciente **(entre 3 y 48h**) candidatos a cardioversión
Hemodinámicamente estable: Presión arterial sistólica >100 (en los otros era 90, lo que puede explicar tasas más bajas de hipotensión) y <160 mm Hg y Presión diastólica <95 mm Hg , tratamiento anticoagulante adecuado
-Criterios de exclusión:
* 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.
* 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
* 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.
-Pérdidas: 6 de 116 (5,1%) en el grupo de vernakalant y 1 de 116 (0,8%) en el grupo de amiodarona
-Tipo de análisis: intención de tratar modificado: No se aleatorizaron 22 pacientes, 19 por conversión espontánea

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Vernakalant N (116)***	***Amiodarona N (116)***	***RAR (IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***

Resultado principal *-Pacientes con FA que convierte a RS más de 1min en los 90 min siguientes desde el inicio del fco*	*60 (51,7%)* *En una mediana de 11 minutos*	*6 (5,2%)*	*46,5% (36,6-56,5)*	*<0,01*	*3(2-3)*
-*Obj* Secundario: -Pacientes sin síntomas de FA[∞] a los 90 minutos -Cambios en la escala de calidad de vida EQ-5D a las 2 horas - Pacientes que convirtieron a las 4 h -Pacientes preparados para el alta médica a las 2 horas	*62 (53,4%)* *+10.9 puntos* *63 (54,4%)* *43 (37,1%)*	*38 (32,8%)* *+ 5.6 puntos* *26 (22,6%)* *11 (9,1%)*	*20.6 % (10,7-36%)*	*0.0012*	*4 (3 a 9)*

[∞]Taquicardia, pulso irregular, mareo, dolor en el pecho…

Limitaciones del estudio AVRO: Una gran limitación ha sido la corta duración del seguimiento para evaluar la eficacia (90 minutos) y el régimen usado en el grupo control, ya que, en estudios similares con amiodarona las tasas de respuesta a los 60-120 minutos fueron similares/poco superiores a las del grupo placebo, si bien 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 8h, 64% a las 12h y del 80-90% a las 24h. Por tanto, en este ensayo clínico, el comparador no se ha usado en las condiciones óptimas, ya que, lo que es claro en los estudios es que la amiodarona tarda varias horas en actuar y se requieren infusiones de 24h. Esto limita la validez externa de este ensayo: las conclusiones de este estudio se limitan a los efectos observados durante 90 minutos, es decir, que la proporción de pacientes que pasan a RS es superior con vernakalant que con amiodarona en 90 minutos, no que vernakalant produzca mayor tasa de cardioversión que amiodarona, ya que, obviamente las curvas de cardioversión se irían aproximando en el tiempo.
Obviamente una tasa de conversión rápida es una ventaja importante, pues reduce la duración de los ingresos y los síntomas asociados a la FA, así como la posible necesidad de anticoagulación si se superan las 48h de duración de la FA antes la cardioversión, pero sus beneficios clínicos a largo plazo no están documentados.

La otra gran limitación del estudio es que los agentes antiarrítmicos de la clase Ic, tales como la flecainida y la propafenona, son de elección en las guías de práctica clínica actuales en pacientes hemodinámicamente estables sin evidencia de daño cardiaco previo, ya que, la flecainida consigue tasas de conversión a los 90 minutos del 56%, similares a las del vernakalant y posee un cuerpo de evidencia amplio que asegura su seguridad en este tipo de pacientes y en dosis de tratamiento agudo, como es el caso (en pacientes con FA de inicio reciente) o la propafenoma que consigue tasas de conversión de entre el 23% y el 28% a los 60 minutosi y entre el 41 y el 91% tras unas horas. Por tanto, la flecainida estaría indicada en pacientes con corazón normal, hipertensión, enfermedad cardiaca menor y buena función ventricular, lo que representa el 80% de los pacientes con FA paroxística y el 50% de los pacientes con FA persistente.

Es de destacar que vernakalant tiene una tasa de conversión (tendencia no significativa de grupos no preespecificados) más baja en pacientes de más edad (>75 años) y especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca (26.9%) que en pacientes hemodinámicamente estables (54.1%), sugiriendo que es un fármaco menos eficaz en pacientes con enfermedad cardiaca estructural, así como en aquellos que recibían digoxina (16% vs 52% los que no lo recibían) y aquellos tratados con antiarrítmicos clase I (20% vs 51%). Si además tenemos en cuenta que en pacientes con insuficiencia cardiaca, el riesgo de hipotensión (16.1% vs. 4.7%) y de arritmia ventriculares (7.3% vs 1.6%) fue superior en el grupo del vernakalant, el uso en este tipo de pacientes requerirá una precaución especial.

También es reseñable que la administración de vernakalant no influyó en la eficacia de la cardioversión eléctrica, que tuvo éxito en el 94% (51/54 pacientes (ACT I y III)) del grupo del vernakalant y en el 87% (79/91) del grupo placebo. De hecho, ya está descrito que las tasas elevadas de recurrencias inmediatas y precoces tras la cardioversión con CC pueden reducirse con el pretratamiento antiarrítmico de amiodarona.

Evaluación de fuentes secundarias

-Debido a la reciente comercialización del fármaco, su posicionamiento no está definido aún en las guías de práctica clínica de manejo de la fibrilación auricular. Así, en la guía europea, actualizada en 2010, sólo menciona que únicamente está evaluado en ensayos clínicos y es de reciente incorporación, y en la guía americana, recientemente actualizada (2011), no se hace mención a vernakalant.

-Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 1/06/2011. El Comité para la actualización de la Guía acordó clasificar Vernakalant en la categoría B-1: No se incluye en la GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.
En pacientes sin cardiopatía estructural, por motivos de eficiencia, debe seguir en primera línea flecainida, 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 es suficiente para reemplazarla, pues en la práctica clínica esa velocidad de acción puede no traducirse en un alta precoz del paciente, sin pasar un tiempo en Observación, tras haber pasado a ritmo sinusal, siendo, además, en este tipo de pacientes donde su efectividad y seguridad están más en entredicho.

6.- Evaluación de la seguridad

Debido a la corta vida media del fármaco (entre 3 y 5.5 horas en metabolizadores rápidos o pobres), los efectos adversos más relevantes serán aquellos que se produzcan en las primeras 24 horas.
En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son disgeusia, estornudos, parestesias, nauseas e hipotensión. Los más graves fueron FA recurrente, requiriendo hospitalización, e hipotensión.
A continuación se exponen la tablas, extraídas del informe CDER de la FDA, de los eventos adversos cardiacos ocurridos en los ensayos clínicos, en las dos primeras horas tras la administración del tratamiento.

Cardiac Adverse Events that Occurred within 2 Hours by Severity from All Studies

Severity of events	Placebo N = 339	Vernakalant one dose N = 258	Vernakalant two doses N = 520	All Vernakalant N = 778
Life-Threatening	1 (0.3%)	4 (1.6%)	2 (0.4%)	5 (0.6%)
Severe	2 (0.6%)	4 (1.6%)	8 (1.5%)	12 (1.5%)
Moderate	1 (0.3%)	10 (3.9%)	4 (0.8%)	14 (1.8%)
Mild	6 (1.8%)	17 (6.6%)	21 (4.%)	38 (4.9%)

. Cardiac Events Occurring within 2 Hours of Study Drug Infusion by Severity from All Studies

Severity of events	Placebo N = 339	Vernakalant one dose N = 258	Vernakalant two doses N = 520	All Vernakalant N = 778
Life Threatening				
Ventricular fibrillation*	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.4%)	1 (0.1%)
Bradycardia	1 (0.3%)	2 (0.78%)	0 (0%)	2 (0.26%)
Complete AV block	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.1%)
Sinus arrest	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.1%)

Eventos adversos en los estudios en fase II/III (adaptado del informe EPAR)

	0 a 2 Horas, N (%)		2 a 24 Horas, N (%)		0 a 2 Horas, N (%)	
	Placebo n=335	Vernakalant n=773	Placebo n=335	Vernakalant n=773	RAR %	NNT (IC 95%)
Aleteo flutter auricular	0	8 (1,0)	0	0	1	97 (59-334)
Bradicardia	0	12 (1,6)	0	2 (0,3)	1,6	65 (42-163)
Boca seca	0	9 (1,2)	0	0	1,2	86 (53-251)
Náuseas	0	35 (4,5)	0	2 (0,3)	4,5	23 (17-33)
Vómitos	0	10 (1,3)	0	1 (0,1)	1,3	78 (48-201)
Quemazón	2 (0,6)	20 (2,6)	0	0	2	51 (30-107)
Dolor en zona de perfusión	0	17 (2,2)	0	0	2,2	46 (32-84)
Mareos	1 (0,3)	19 (2,5)	1 (0,3)	1 (0,1)	2,2	47 (30-112)
Disgeusia	8 (2,4)	155 (20,1)	0	1 (0,1)	18,7	6 (5-7)
Parestesia	3 (0,9)	60 (7,8)	0	0	6,9	15 (12-22)
Tos	1 (0,3)	26 (3,4)	0	0	3,1	33 (23–59)
Molestias nasales	0	19 (2,5)	0	0	2,5	41 (29-72)
Estornudos	0	113 (14,6)	0	0	14,6	7 (6-9)

Prurito	0	27 (3,5)	0	0	3,5	29 (21-46)
Hipotensión	1 (0,3)	31 (4,0)	1 (0,3)	0		27 (20-46)
Eventos adversos graves	1 (0,3)	16 (2,1)				57 (35-167)
Bloqueo AV completo	0	2 (0,3)				
Bradicardia	0	3 (0,4)				
Arritmia ventricular	0	5 (0,6)			0,6	155 (84-1000)

Resultados de seguridad frente a amiodarona:

Table 2 Summary of AEs Occurring Within 24 h Post-Dose

	0–2 h Post-Dose		2–24 h Post-Dose	
	Vernakalant (n = 116)	Amiodarone (n = 116)	Vernakalant (n = 116)	Amiodarone (n = 116)
Any treatment-emergent AE*	32 (27.6)	10 (8.6)	21 (18.1)	15 (12.9)
Any related treatment-emergent AE	22 (19.0)	1 (0.9)	4 (3.4)‡	1 (0.9)‡
Common related treatment-emergent AEs†				
Dysgeusia	8 (6.9)	0	0	0
Sneezing	4 (3.4)	0	0	0
Cough	3 (2.6)	0	0	0
Any treatment-emergent SAE	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)
Any related treatment-emergent SAE	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0
Discontinuations due to AEs	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0

Values are patients, n (%). *Treatment-emergent AEs were defined as any AE that began or worsened following the start of study drug infusion. †Common related treatment-emergent AEs were those that occurred in >2 patients in the study. ‡Related treatment-emergent AEs occurring within 2 to 24 h post-dose included bradycardia, supraventricular tachycardia, prolonged electrocardiogram QT, and decreased heart rate in the vernakalant group, and increased blood bilirubin in the amiodarone group.
AE = adverse event; SAE = serious adverse event.

Se observaron acontecimientos adversos (AA) graves surgidos durante el tratamiento en un 2,6% de los pacientes que recibieron vernakalant frente a 0,9% de los pacientes que recibieron amiodarona durante las 2 primeras horas y un 1,7% frente a 0,9% entre las 2 y 24 horas:

- Un paciente en el grupo de vernakalant desarrolló taquicardia ventricular (TV) monomórfica no sostenida (considerado AA grave), 10 minutos después de comenzar la perfusión; se resolvió espontáneamente (paciente con NYHA I).
- Un paciente en el grupo de amiodarona tuvo un paro cardiaco (considerado AA grave), que consistió en asistolia y pérdida de consciencia, 37 minutos después de la administración; se resolvió 15 minutos más tarde tras masaje cardiaco y administración de atropina.
- Entre las 2h y las 24h posterior a la dosis, se produjo una trombosis auricular y síncope en el grupo de vernakalant y bradicardia sinusal en el grupo de amiodarona.

La incidencia de aleteo auricular (AA) en las primeras 4 horas posteriores a la dosis fue mayor en pacientes que recibieron vernakalant (8,6%) que en aquellos que recibieron amiodarona (0,9%):

- De los 10 pacientes con vernakalant que desarrollaron AA, 5 convirtieron espontáneamente y 4 pasaron a ritmo sinusal tras cardioversión eléctrica en las 4 horas, 1 paciente convirtió espontáneamente a RS dentro de las 24 horas.
- Ningún caso de AA se consideró grave y ningún paciente desarrolló conducción AV 1:1 durante los episodios de AA.

Los AA más comunes relacionados con el tratamiento durante las 2 primeras horas posteriores a la dosis en pacientes que recibieron vernakalant fueron disgeusia (6,9%), estornudos (3,4%), y tos (2,6%); ninguno de estos AA se reportaron en el grupo de amiodarona.

En el grupo del vernakalant, el QTcF fue elevado con un máximo a los 10 minutos postdosis, (23.7 mseg), comparable con amiodarona a las 4h (21.7 mseg). Esto deriva en una ligera más alta frecuencia de prolongaciones QTcF >450 msec en el grupo del vernakalant comparado con el de la amiodarona. *Esto niega la exclusiva selectividad auricular del fármaco,* si bien, esta prolongación del QTcF no se ha trasladado a numerosas arritmias ventriculares serias.

A la vista de los resultados, tanto de eficacia como de seguridad, la ficha técnica autorizada en Europa recomienda su ***uso con precaución*** en pacientes en pacientes hemodinámicamente estables con ICC de clases funcionales I a II de la NYHA, debido a la mayor incidencia de los acontecimientos adversos

de hipotensión y arritmia ventricular, y ***contraindica su utilización*** en pacientes con ICC correspondiente a NYHA III o IV.

7.- Evaluación del coste

7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s	MEDICAMENTO		
	Vernakalant vial de 500 mg	**Flecainida iv** Amp 150 mg (10 mg/ml)	**Amiodarona iv** Amp 150mg/3mL
Precio unitario (PVL+ IVA)	390 €	1.5 €	0.30 €
Posología	3 mg/kg (seguido de 2mg/kg si fuera necesario)	2 mg/kg en al menos 10 min Primera hora: 1,5 mg/kg/h Segunda hora y siguientes: 0,1 - 0,25 mg/kg/h	5 mg/kg (seguido de 50 mg/h si fuera necesario)
Coste día			
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	390 €	3 – 6 €	3,6 € (1200mg dosis máxima)
Costes asociados			
Coste global o coste global tratamiento/año	Igual (dosis única)	Igual (dosis única)	Igual (dosis única)
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	**+ 384-387 € (vs flecainida)** **+ 386.4 € (vs amiodarona)**	-	-

7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI) **Variables binarias: *Análisis global de los ensayos ACT I-III, EMA***					
Tipo de resultado	**VARIABLE evaluada**	**Comparador**	**NNT (IC 95%)**	**Coste incremental (A-B)**	**CEI (IC95%)**
Principal	Pacientes con FA de corta duración (3h-7dias) que convierte a RS al menos 1min en los 90 min desde el inicio del fco	Placebo	2 (1-3)	390 €	780 € (390 – 1170 €)
Principal	-Pacientes con FA que convierte a RS más de 1min en los 90 min siguientes desde el inicio del fco	Amiodarona	3 (2-3)	386.4 €	1160 € (773 – 1160 €)

Interpretación: Según los datos de eficacia de los ensayos clínicos ACT I-III y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional con FA de corta duración que consiga pasar a ritmo sinusal al menos un minuto en los primeros 90 minutos tras la administración del fármaco, el coste estimado será de 780 € respecto a placebo, aunque también es compatible con un CEI de 390€ y 1170€.. Frente a amiodarona, el coste estimado será de 1160€ aunque también es compatible con un CEI de 390 € y 1170 €..

Debido a la corta duración del seguimiento (90 minutos) y las limitaciones en las comparaciones (placebo en la mayoría de los ensayos, ausencia de flecainida como comparador y régimen y duración no habitual del seguimiento con amiodarona), el análisis coste-eficacia incremental es de poca utilidad.

8.- Conclusiones

Eficacia y Seguridad:
Vernakalant es un fármaco eficaz en la conversión rápida a RS de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos. Su principal ventaja es el ser más rápido que la amiodarona y permitir un rápido control de síntomas tales como: palpitaciones, falta de aliento, dolor torácico, mareos y fatiga, pero no que consiga una tasa de conversión superior, debido a que el tiempo de estudio se limitó a 90 minutos.
Respecto a seguridad, parece no aumentar en gran medida la incidencia de arritmias ventriculares a las dosis estudiadas, siendo éste uno de los grandes problemas de los fármacos antiarrítmicos actuales. Pero se trata de un fármaco de nueva comercialización y el perfil de seguridad es limitado
Por otro lado, no existen estudios que comparen vernakalant con flecainida (terapia de referencia en Europa). Aunque flecainida esta contraindicada en pacientes con enfermedades estructurales cardiacas, vernakalant coincide con ésta en varias contraindicaciones, como se muestra en la tabla siguiente:

Contraindicaciones	
Flecainida	**Vernakalant**
Insuficiencia cardiaca independiente de la clasificación de la NYHA	Estenosis aórtica grave, presión sistólica <100mmHg e insuficiencia cardiaca de clase NYHA III y IV
Bloqueo AV de 2º o 3er grado, o bloqueo de la rama derecha asociado a hemibloqueo izquierdo	QT prolongado en la situación inicial, bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo AV de 2º o 3er grado, en ausencia de marcapasos.
IAM (agudo o reciente)	Síndrome coronario agudo (incluido IAM) dentro de los últimos 30 días.

Por tanto, debido a resultados indirectos similares de eficacia con flecainida, el buen perfil de seguridad que ésta posee en los pacientes sin daño cardiaco importante y el mayor coste del vernakalant, no creemos que deba sustituirla como tratamiento de elección en los pacientes en los que ésta esté indicada. Los pacientes en los que la flecainida está contraindicada y el vernakalant no (por ejemplo, NYHA I-II) es donde más dudas hay sobre la eficacia y seguridad del mismo.

Adecuación y coste
En relación a la adecuación y al coste, vernakalant constituye una mejora por su rapidez de acción y disminución de síntomas asociados a la FA y tiempo de estancia en urgencias, comparado con la amiodarona o el placebo, pero con un gran coste de eficacia incremental si lo comparamos con flecainida o amiodarona, sobre todo atendiendo a la amplia población a la que se puede dirigir su utilización.
Por otro lado, las tasas de conversión con la segunda dosis no son ni la mitad que las conseguidas con la primera y los casos de arritmias ventriculares se dieron en pacientes con 2 dosis, con lo que habrá que valorar la necesidad de una segunda dosis, especialmente si al administrar la primera se observan cualquier alteración.

Bibliografía

- Roy D et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 2008; 117: 1518–25.
- 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: 652–59
- Pratt CM et al. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 2010; 106(9): 1277-83.
- Stiell IG et al. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Am Heart J 2010; 159(6): 1095-101
- AVRO: 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
- Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, et al. 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 Am J Cardiol 1992; 70(1): 69-72.
- Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. Am J Cardiol 2000; 86:950 –3.
- Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. Int J Cardiol 2003; 89:239–48.
- Burashnikov A, Antzelevitch C. New pharmacological strategies for the treatment of atrial fibrillation. Ann Noninvasive Electrocardiol 2009; 14: 290 –300.

- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, Marketou ME, Chlouverakis GI, et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. Am J Cardiol 2007; 99:1721–5.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, et al .Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429.
- Reisinger J, Gatterer E, Lang W, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. Eur Heart J 2004;25:1318 –24.
- Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, Goette A, Tamargo J. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. Europace. 2011 Feb;13(2):161-73. Epub 2010 Dec 7.
- Bellandi F, Dabizzi RP, Cantini F, Natale MD, Niccoli L. Intravenous propafenone: efficacy and safety in the conversion to sinus rhythm of recent onset atrial fibrillation—a single-blind placebo-controlled study. Cardiovasc Drugs Ther 1996;10:153–7.
- Dobrev D et al. Vernakalant. Nat Rev Drug Discov 2010; 9(12): 915-6.
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Brinavess. International Nonproprietary Name: vernakalant. Procedure No. EMEA/H/C/001215. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ [consultado el 31-05-2011].
- Maffè S et al. G Ital Cardiol (Rome) 2008; 9:504–508.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006;114:e257-e354
- US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: http://www.clinicaltrials.gov [Acceso 1 junio 2011]
- Cardiome Pharma Corp. Cardiome announces suspensión of enrollment in ACT 5 trial [online]. Available from URL: http://cardiome.com/wordpress/?p=563 [Acceso 1 junio 2011]