

## ORIGINAL

## Seguridad y eficacia de vernakalant en la práctica clínica de los servicios de urgencias

José Carbajosa Dalmau<sup>1,2</sup>, Juan Cosín-Sales<sup>3</sup>, María José Pérez-Durá<sup>4</sup>, José Noceda<sup>5</sup>, Amós Urtubia-Palacios<sup>6</sup>, Néstor Hernández-Sori<sup>1,2</sup>, Ana Peiró-Gómez<sup>7</sup>, Javier Jacob<sup>8</sup>, Pere Llorens<sup>9</sup>, Luis Ruescas-Gómez<sup>7</sup>, Alfonso Martín-Martínez<sup>2,10</sup>

**Objetivo.** Describir la eficacia y seguridad de vernakalant para la reversión de la fibrilación auricular (FA) a ritmo sinusal en la práctica clínica habitual de los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), así como evaluar las características asociadas a mayor respuesta eficaz.

**Método.** Estudio de cohortes multicéntrico, analítico, prospectivo, con inclusión consecutiva de pacientes en los que se administra vernakalant para realizar cardioversión farmacológica de una FA, llevado a cabo desde Septiembre 2014 hasta Marzo 2016 en 5 hospitales de la Comunidad Valenciana.

**Resultados.** Se analizaron 165 casos con una mediana de edad de 68 años [rango intercuartil (RIC): 56-77]. La reversión eficaz fue de 77,6% (IC 95%: 71,1%-84,0%). La mediana del tiempo de reversión fue de 8 minutos (RIC: 6-12) con la primera dosis y de 34 minutos (RIC: 22-62) con la segunda. La presencia de insuficiencia cardiaca previa fue menos frecuente en el grupo que revirtió con vernakalant, 6,3% frente a 18,9%, con una OR ajustada de 0,45 (IC 95%: 0,13-1,56),  $p = 0,208$ . Ser un primer episodio de FA y tener una duración de menos de 12 horas se relacionó con mayores tasas de reversión, 54,7% frente a 35,1% y de 83,6% frente a 59,5%, respectivamente, pero solo la segunda fue significativa con una OR ajustada de 2,76 (IC 95%: 1,12-6,80),  $p = 0,028$ . Se notificaron eventos adversos en 30 pacientes. Ninguno de ellos tuvo consecuencias relevantes y sólo dos (1,2%) motivaron la suspensión del fármaco.

**Conclusiones.** Vernakalant es un fármaco eficaz y seguro para la restauración del ritmo sinusal en los SUH.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular. Cardioversión. Vernakalant. Urgencias.

### Vernakalant in hospital emergency practice: safety and effectiveness

**Objectives.** To study the effectiveness and safety of vernakalant for restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (AF) in routine hospital emergency department care, and to evaluate factors associated with a more effective response.

**Methods.** Prospective multicenter cohort study enrolling consecutive patients who were administered vernakalant for medical cardioversion of AF between September 2014 through March 2016 in 5 hospitals in the Spanish autonomous community of Valencia.

**Results.** We studied 165 cases. The median (interquartile range) was 68 years (56–77) years. Cardioversion with vernakalant was effective in 77.6% (95% CI, 71.1%–84%). The median time to conversion was 8 (6–12) minutes after a first dose and 34 (22–62) minutes after a second dose. A prior history of cardiac insufficiency was nonsignificantly less common in patients who converted with vernakalant (6.3%) than in those who did not (18.9%) (adjusted odds ratio [OR], 0.45 [95% CI, 0.13–1.56];  $P=0.208$ ). Having no prior history of AF was nonsignificantly related to greater effectiveness (in 54.7% vs in 35.1% with prior AF). Duration less than 12 hours was significantly associated with greater effectiveness (83.6% vs 59.5%; adjusted OR, 2.76 [95% CI, 1.12–6.80];  $P=0.028$ ). Adverse events were reported for 30 patients. None of the events had clinically important consequences, and in only 2 cases (1.2%) was it necessary to suspend treatment.

**Conclusion.** Vernakalant is effective and safe for restoring sinus rhythm in the hospital emergency department.

**Keywords:** Atrial fibrillation. Cardioversion. Vernakalant. Emergency health services.

### Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca mantenida más frecuentemente atendida en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), con una prevalencia

del 3-4% de las urgencias generales y superior al 2% en la población general, la cual se calcula que se doblará en los próximos años debido al envejecimiento poblacional<sup>1-3</sup>. Se estima que afecta al 5-6% de los mayores de 65 años y aumenta por encima del 10% en aquellos que

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio Urgencias, Hospital General de Alicante; Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, España.

<sup>2</sup>Grupo de Arritmias Cardiacas, SEMES.

<sup>3</sup>Servicio Cardiología, Hospital Arnau de Villanova, Valencia, España.

<sup>4</sup>Servicio Urgencias, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

<sup>5</sup>Servicio Urgencias, Hospital de Sagunto, Valencia, España.

<sup>6</sup>Servicio Urgencias, Hospital de Elda, Alicante, España.

<sup>7</sup>Servicio Urgencias, Hospital Arnau de Villanova, Valencia, España.

<sup>8</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospital de Llobregat, Barcelona, España.

<sup>9</sup>Servicio de Urgencias, Unidad de Corta Estancia y Hospitalización a Domicilio, Hospital General de Alicante; Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández; Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, España.

<sup>10</sup>Servicio Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

José Carbajosa Dalmau  
C/ Manuel Azaña, 2, pta. 30  
03540 Alicante, España

#### Correo electrónico:

jcarbajosad@hotmail.com

#### Información del artículo:

Recibido: 10-3-2017

Aceptado: 20-07-2017

Online: 9-10-2017

#### Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez, MD, PhD.

superan los 80<sup>4</sup>, representando un importante problema de salud, ya que va asociada a una tasa más elevada de muerte, insuficiencia cardiaca (IC), accidente vascular cerebral (AVC) y otros episodios tromboembólicos<sup>5</sup>.

Las actuales guías para el manejo de la FA<sup>1,6,7</sup> recomiendan la cardioversión y mantenimiento del paciente en ritmo sinusal (RS), siempre que sea posible. Para ello, disponemos de dos estrategias: la cardioversión eléctrica y la farmacológica. Independientemente de la estrategia escogida, es importante realizarla lo antes posible, con la intención de minimizar el remodelado eléctrico y estructural que se inicia ya en las primeras horas, y que favorece la perpetuación de la arritmia<sup>8-10</sup>. Hasta ahora, para la estrategia farmacológica se recomiendan los antiarrítmicos IC, con tasas de éxito entre 65-80%, pero contraindicados en pacientes con cardiopatía estructural por su riesgo proarrítmico<sup>11</sup>. Otra opción recomendada en las guías es la amiodarona<sup>7</sup>, aunque tiene el inconveniente de su menor eficacia y el retraso en la cardioversión, lo que provoca un aumento del tiempo de estancia hospitalaria<sup>12</sup>. Vernakalant es un fármaco recomendado en las guías europeas de la FA desde el año 2012<sup>7</sup> que ofrece mayor seguridad que flecainida y propafenona en pacientes con cardiopatía estructural y mayor eficacia y rapidez que la amiodarona; con un excelente perfil de seguridad en pacientes con cardiopatía estructural<sup>13</sup>. Actúa fundamentalmente en la aurícula, con escaso impacto sobre el ventrículo por su menor expresión de los receptores donde actúa, disminuyendo así el riesgo de proarritmia. Los ensayos clínicos han demostrado una eficacia entorno al 50% consiguiendo la reversión de forma rápida, en unos 11 minutos de mediana<sup>13-16</sup>. Disponemos de poca información sobre resultados de eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual (datos de vida real), fuera de los criterios de selección de los ensayos clínicos. En este sentido, destaca el estudio realizado en la Universidad de Malmö (Suecia)<sup>17</sup> llevado a cabo en el ámbito hospitalario de urgencias, así como otros trabajos realizados en nuestro entorno que sugieren que las tasas de éxito podrían ser mayores en la práctica clínica habitual<sup>18,19</sup>.

El objetivo de este estudio es describir la eficacia y seguridad del tratamiento con vernakalant en pacientes con FA en las condiciones reales de los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) y evaluar las características asociadas a una mayor tasa de respuesta exitosa al vernakalant.

## Método

Se trata de un estudio de cohortes multicéntrico, analítico, prospectivo, con inclusión consecutiva de pacientes en los que se administra vernakalant para realizar cardioversión farmacológica de una FA. Se llevó a cabo desde septiembre 2014 hasta marzo 2016 en 5 hospitales de la Comunidad Valenciana: Hospital Arnau de Villanova, Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Hospital de Sagunto y Hospital de Elda.

Los criterios de inclusión fueron presentar una FA candidata a cardioversión farmacológica con vernakalant según las guías actuales<sup>7</sup> y obtener el consentimiento informado. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con contraindicaciones propias de uso de vernakalant según la ficha técnica: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes, estenosis aórtica grave, presión arterial sistólica < 100 mmHg y pacientes con IC en clase NYHA III y IV. También pacientes con alteraciones electrolíticas no corregidas, intervalo QT prolongado en la situación inicial (> 440 ms no corregido), bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado en ausencia de marcapasos, síndrome coronario agudo dentro de los últimos 30 días, y negativa del paciente a participar en el registro. Se permitió la inclusión de pacientes tratados con antiarrítmicos (clase I y III) administrados al menos 4 horas antes.

Se pautó una primera dosis ajustada a peso (3 mg/kg) administrada en 10 minutos mediante una bomba de perfusión intravenosa. Tras un periodo de 15 minutos de su fin, recibieron una segunda dosis (2 mg/kg en 10 min.) si la primera no lograba reversión a RS. Los sujetos tratados permanecieron monitorizados (presión arterial, ritmo cardiaco, frecuencia cardiaca y pulsioximetría) durante la infusión y hasta al menos 2 horas tras finalización de la última dosis de fármaco y, en caso de no cardioversión, se planteó la cardioversión eléctrica. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante. El registro se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas.

A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma, que fue valorado por un médico de urgencias y transcrito en la historia clínica del paciente, según la práctica clínica habitual. Se recogieron datos de eficacia y seguridad hasta el momento del alta del servicio de urgencias, como mínimo 2 horas después de la administración del fármaco.

Se recogieron datos demográficos (edad y sexo), características basales de los pacientes (antecedentes personales cardiovasculares: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, AVC, IC, y se calcularon las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sup>c</sup> y CHADS<sub>2</sub> para cada uno de ellos), tratamiento antiarrítmico (amiodarona, betabloqueante, calcioantagonista, flecainida, propafenona, digoxina o dronedarona) y si tomaba o no anticoagulante previo a la administración de vernakalant, así como las características de la FA (primer episodio o paroxística/persistente y duración). La duración de la arritmia se calculó midiendo el tiempo en minutos desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la infusión del fármaco, y se clasificó según las guías vigentes<sup>1,6,7</sup>. Se registraron los tiempos (tiempo entre el ingreso en urgencias y la primera dosis de vernakalant, tiempo entre la 1ª dosis de vernakalant y la reversión a RS, tiempo entre la 2ª dosis de vernakalant y la reversión a RS, tiempo de estancia en urgencias); y los eventos adversos hasta el alta del SUH.

Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas y para las cuantitativas la mediana y el rango intercuartil (RIC). Para las comparaciones, se utilizó la prueba de la ji cuadrado para las primeras (o en las tablas 2 x 2 el test exacto de Fisher cuando los efectivos esperados eran inferiores a 5) y la prueba de la t de Student para medidas independientes para las segundas o el test U de Mann-Whitney si las variables no seguían una distribución normal, que se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov. La variable dependiente de resultado principal fue éxito de la cardioversión con vernakalant. Se realizó un modelo de regresión logística con "método introducir", para la variable principal de éxito de la cardioversión, ajustado a las variables que en el estudio bivariante se asociaron con una  $p < 0,2$ . Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de  $p$  era inferior a 0,05 o cuando el intervalo de confianza (IC) al 95% de la *odds ratio* (OR) excluía el valor 1. El programa estadístico utilizado fue el SPSS 19.0.

## Resultados

En los SUH de los 5 hospitales de la Comunidad Valenciana participantes se reclutaron 165 casos de FA tratados con vernakalant. La mediana de edad de los pacientes fue de 68 años (RIC: 56-77) y el 46,1% eran mujeres. Vernakalant revirtió el 77,6% (IC 95%: 71,1%-84%) de los episodios tratados, el 60,6% (IC 95%: 53,1%-68,1%) con la primera dosis. Ello implica que el 78,1% (IC 95%: 70,9%-85,4%) del total de FA que vernakalant revirtió lo hizo con la primera dosis.

En la Tabla 1 se muestran las características demográficas y factores de riesgo cardiovascular de los pacientes tratados, así como las diferencias en función de si revirtieron o no a RS con vernakalant. El 45% de los casos había recibido antiarrítmicos, bien como tratamiento habitual o bien se habían administrado antes de la primera dosis de vernakalant. Ninguno de los antiarrítmicos estudiados (amiodarona, betabloqueantes, flecaína y propafenona) mostró diferencias significativas en cuanto a éxito en la cardioversión con vernakalant. La IC previa fue menos frecuente en los pacientes que respondieron al fármaco, 6,3% frente a un 18,9%, pero con una OR ajustada no significativa de 0,45 (IC 95%: 0,13-1,56),  $p = 0,208$  (Tabla 2).

**Tabla 2.** Odds ratio crudas y ajustadas de las variables predictoras independientes de respuesta al vernakalant en el estudio bivariante

	OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada* (IC 95%)	p
<b>Antecedentes personales</b>				
Insuficiencia cardiaca previa	0,29 (0,10-0,85)	0,018	0,45 (0,13-1,56)	0,208
<b>Características de la FA</b>				
Primer episodio de FA	2,23 (1,04-4,76)	0,036	1,77 (0,68-4,58)	0,242
<b>Duración del episodio de FA</b>				
Menos de 12 horas	3,47 (1,55-7,78)	0,002	2,76 (1,12-6,80)	0,028

FA: fibrilación auricular.

\*OR ajustada por género femenino, insuficiencia cardiaca previa, ningún antiarrítmico de base, primer episodio de FA y duración del episodio inferior a 12 horas.

**Tabla 1.** Características generales de los casos recogidos y estudio comparativo en función de si hay reversión o no a ritmo sinusal con vernakalant

	Total N = 165 n (%)	Revierten con vernakalant N = 128 n (%)	No revierten con vernakalant N = 37 n (%)	p
<b>Datos demográficos</b>				
Edad [mediana (RIC)]	68 (56-77)	68 (56-77,8)	65 (53-75)	0,555
Edad > 75 años	49 (29,7)	41 (32,0)	8 (21,6)	0,222
Sexo femenino	76 (46,1)	63 (49,2)	13 (35,1)	0,130
<b>Antecedentes personales</b>				
Hipertensión arterial	99 (60,0)	77 (60,2)	22 (59,5)	0,939
Diabetes mellitus	16 (9,7)	14 (10,9)	2 (5,4)	0,317
Arteriopatía periférica	3 (2,8)	3 (3,9)	0 (0)	0,296
Accidente vascular cerebral	12 (7,5)	9 (7,4)	3 (8,1)	0,883
Insuficiencia cardiaca	15 (9,1)	8 (6,3)	7 (18,9)	0,018
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, [mediana (RIC)]	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-3)	1,000
CHADS <sub>2</sub> [mediana (RIC)]	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1,000
<b>Tratamiento previo</b>				
Anticoagulación previa	34 (29,6)	24 (27,9)	10 (34,5)	0,502
Betabloqueantes	31 (20,4)	23 (19,0)	8 (25,8)	0,402
Amiodarona	11 (7,2)	8 (6,6)	3 (9,7)	0,557
Antiarrítmicos grupo IC	5 (3,3)	3 (6,5)	2 (2,5)	0,270
Ningún antiarrítmico de base	99 (65,1)	83 (68,6)	16 (51,6)	0,077
<b>Características de la fibrilación auricular</b>				
Primer episodio	83 (50,3)	70 (54,7)	13 (35,1)	0,036
Menos de 12 horas	129 (78,2)	107 (83,6)	22 (59,5)	0,002

RIC: rango intercuartil.

El 50,3% fueron pacientes que 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 (IC 95%: 0,68-4,58),  $p = 0,242$  (Tabla 2).

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 59,5%); OR ajustada de 3,64 (IC 95%: 1,62-8,19,  $p = 0,002$ ), tal como se muestra en la Tabla 2.

En la Tabla 3 se muestran los resultados relacionados con los tiempos desde la llegada del paciente al SUH. La mediana de tiempo en revertir a RS de los pacientes que respondieron a la primera dosis de vernakalant fue de 8 (RIC: 6-12) minutos y de 34 (RIC: 22-62)

**Tabla 3.** Tiempos desde la llegada del paciente al servicio de urgencias hospitalario hasta la administración de fármaco y para el paso a ritmo sinusal

Tiempos (minutos) [mediana (RIC)]	Total N = 165	Revierten con vernakalant N = 128	No revierten con vernakalant N = 37	p
Tiempo 1	87 (50-160)	83 (45-154)	91,5 (56-217)	0,231
Tiempo 2	8 (6-12)	8 (6-12)	-	-
Tiempo 3	37 (22-60)	34 (22-62)	-	-
Estancia total en urgencias	271 (214-471)	243 (201-375)	493 (374-664)	< 0,001

RIC: rango intercuartil.

Tiempo 1: tiempo puerta - Vernakalant; Tiempo 2: tiempo vernakalant 1ª dosis - reversión a ritmo sinusal; Tiempo 3: tiempo Vernakalant 2ª dosis - reversión a ritmo sinusal.

minutos los que lo hicieron con la segunda. La mediana de demora en administrar el fármaco desde la llegada del paciente a urgencias fue de 87 (RIC: 50-160) minutos en total. En global, la estancia en urgencias fue de 271 (RIC: 214-471) minutos, y fue significativamente menor en los pacientes que respondieron al vernakalant: mediana de 243 (RIC: 201-375) frente a 493 (RIC: 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. No presentaron complicaciones excepto uno de ellos que presentó una crisis hipertensiva con edema agudo pulmonar tras el choque eléctrico, resuelto con tratamiento convencional, y que fue dado de alta a domicilio 8 horas después.

Se notificaron 32 eventos adversos en 30 pacientes (Tabla 4), la mayoría leves (disgeusia, tos, náuseas, estornudos, etc.). Si bien hubo 4 episodios de taquicardia ventricular no sostenida (dos revirtieron 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. De estos 8 últimos pacientes, solo uno tenía antecedentes de IC y ninguno de estos episodios tuvo consecuencias relevantes. En 2 casos la aparición de un efecto adverso motivó la suspensión del tratamiento por parte del médico responsable.

## Discusión

Presentamos los datos obtenidos de un estudio sobre el uso de vernakalant en 5 SUH. Este es hasta la fecha uno de los estudios con mayor número de pacientes recogidos a nivel internacional sobre el uso de vernakalant en la práctica médica habitual. Como en la mayoría de los escasos trabajos publicados de datos de vida real con vernakalant<sup>17-21</sup>, la eficacia del fármaco en nuestro estudio ha sido claramente superior, un 77,6% (IC95% 71,1%-84%), a la publicada en los estudios ACT I-IV y AVRO<sup>13-16</sup> que rondaba el 50%; e incluso mejor al 70% publicado en el estudio realizado en 351 pacientes en el Skåne University Hospital de Malmö (Sue-

**Tabla 4.** Descripción de los eventos adversos relacionados con la administración de vernakalant

Efectos adversos	Total N = 165 n (%)
Estornudos	9 (5,5)
Disgeusia	7 (4,2)
Taquicardia ventricular	4 (2,4)
Tos	4 (2,4)
Náuseas	4 (2,4)
Hipotensión (PAS < 90 mmHg)	2 (1,2)
Bradicardia	2 (1,2)

PAS: presión arterial sistólica.

cia)<sup>17</sup>. Congruentemente con este último estudio, donde se describe un 76% de éxito en pacientes con menos de 10 horas de evolución en contra del 66% en los de más de 10 horas de evolución, la clave de la mayor eficacia de vernakalant en nuestro trabajo probablemente sea el tiempo de evolución de la arritmia, ya que la duración del episodio menor a 12 horas fue una de las variables predictoras independientes de respuesta al vernakalant.

Las características basales de los pacientes de nuestro estudio son similares a las de otros registros de FA realizados en España<sup>22</sup>, por lo que nuestra muestra es representativa de la población con FA de reciente comienzo atendida en SUH españoles y los resultados aplicables a dicha población. La mediana de edad fue superior a la de los ensayos clínicos realizados con vernakalant<sup>13-16</sup> lo que, tal y como se ha visto en otros registros, refleja la realidad de los SUH españoles<sup>23-25</sup>.

Aunque en nuestro estudio los pacientes que revirtieron a RS tenían más edad que los que no lo hicieron, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se estudió específicamente el grupo de mayor edad (> 75 años) sin mostrar tampoco diferencias. Por ello, en concordancia con otros trabajos<sup>17</sup>, consideramos que la edad no es un factor influyente en la probabilidad de éxito de reversión a RS con vernakalant. Este hecho es de indudable relevancia clínica, ya que, aunque la cardioversión se realiza en menor medida en pacientes ancianos, nuestros datos sugieren que debe ser el perfil del paciente (tipo de FA, tiempo de evolución, antecedentes de IC, etc.) y no su edad la que resulte determinante a la hora de plantear la restauración del RS en la FA de reciente comienzo<sup>1</sup>. Nuestra muestra contiene un alto porcentaje de mujeres y, a diferencia de lo publicado en el estudio de Juul-Möller<sup>17</sup>, el sexo mujer (aunque más prevalente en el grupo que sí respondieron al fármaco) decreciente no se ha relacionado con una mayor probabilidad de cardioversión. Este dato también es concordante con otros estudios<sup>18</sup>.

De todas las variables recogidas como antecedentes cardiovasculares, tan solo la IC se relacionó con una menor tendencia de reversión a RS. Esto probablemente es debido a la mayor alteración de la estructura celular auricular de estos enfermos, que favorece la perpetuación de la arritmia y hace más difícil su reversión<sup>26</sup>. Como hemos comentado anteriormente, es de destacar la eficacia en los pacientes con una FA de menos de 12

horas de evolución. Esto se explica porque la precocidad en la cardioversión va asociada a mayores tasas de éxito en restauración a RS y a una reducción del riesgo de recurrencias debido a una menor remodelación eléctrica (cambios del periodo refractario efectivo), estructural y contráctil, que aparecen ya en las primeras horas de inicio de la FA<sup>27,28</sup>.

Frente a otros antiarrítmicos, vernakalant es un fármaco que logra una cardioversión rápida a RS (8 minutos de mediana los que responden a la primera dosis y 34 minutos con la segunda en nuestro estudio). Por ello, pensamos que es un fármaco con un excelente perfil para su uso en los SUH, en muchas ocasiones con dificultades estructurales y de recursos humanos para la realización de cardioversión eléctrica, y es una buena alternativa si se elige la opción farmacológica, ya que podría reducir la carga de trabajo y de personal para la realización de una cardioversión necesaria. Además, sabemos que el gasto hospitalario es el principal determinante del coste total de la FA en Europa<sup>29</sup>. Como se demuestra en este estudio, vernakalant reduce la estancia hospitalaria de los pacientes que respondieron al tratamiento (77,6% de los tratados) y por ello podría reducir el número de ingresos y por tanto los costes globales derivados de la atención hospitalaria de esta enfermedad.

En cuanto a la seguridad, al igual que en los ensayos clínicos, vernakalant se ha comportado como un fármaco seguro, con escasos efectos adversos, la mayoría leves y transitorios (disgeusia, estornudos, náuseas) y ya descritos en los ensayos clínicos. El fármaco fue suspendido en 2 casos a criterio del médico responsable. Uno por aumento de la frecuencia cardiaca, en una paciente sin antecedentes relevantes y sin tratamiento antiarrítmico previo, que se resolvió a los pocos minutos de suspender el fármaco. El segundo por una pausa sinusal sintomática objetivada inmediatamente después de la reversión a RS, en una mujer con antecedentes de estenosis aórtica intervenida, resuelta sin más incidencias.

En otros estudios<sup>20</sup> se ha relacionado la IC con una mayor probabilidad de efectos adversos graves (taquicardia ventricular e hipotensión, fundamentalmente). En el nuestro se citan como eventos de mayor relevancia 4 episodios de taquicardia ventricular no sostenida (2 de ellos revertieron a RS), 2 episodios de hipotensión y 2 de bradicardia; todos ellos sin consecuencias y que se resolvieron con tratamiento conservador. Tan solo uno de estos pacientes tenía antecedente de IC. Por otra parte, se sabe que la mayoría de los pacientes con FA atendidos en nuestros SUH están polimedicados<sup>1</sup> y esto puede ser un problema, ya que no está recomendada la administración de varios antiarrítmicos juntos por potenciarse el efecto proarrítmico<sup>30</sup>. En nuestro trabajo, casi el 35% de los pacientes había tomado algún antiarrítmico previo (al menos 4 horas antes) a la administración de vernakalant, no habiéndose comunicado problemas en cuanto a seguridad ni tampoco habiendo encontrado diferencias significativas en cuanto a eficacia. No se estudiaron los calcioantagonistas, la dronedarona ni la digoxina por falta de tamaño muestral.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. Las conclusiones de este trabajo hay que manejarlas con cautela. Al tratarse de un estudio observacional, puede haber un sesgo de selección no controlado. La proporción de pacientes con FA de pocas horas de evolución ha sido sorprendentemente alta, así como el porcentaje de pacientes con su primer episodio de FA. Los datos registrados que se emplearon para el análisis fueron acotados hasta el momento del alta de los SUH y no se han investigado datos de eficacia y seguridad posteriores. Teniendo en cuenta que no se excluyeron aquellos pacientes que ya habían participado anteriormente en el registro, es probable que se haya aplicado el tratamiento más de una vez al mismo paciente, aunque en episodios distintos. También hubiera sido interesante conocer el número de pacientes con FA que acudió en el periodo de estudio a los SUH, para obtener el porcentaje de todos los pacientes que son tratados con vernakalant, así como el número de pacientes tratados con vernakalant durante el periodo del estudio no incluidos o excluidos por alguno de los criterios definidos. Lamentablemente no disponemos de estos datos, ya que no se plantearon en el diseño del estudio.

Como conclusiones de este trabajo podemos señalar que la necesidad de información en el entorno asistencial real es un hecho cada vez más relevante, que influye en la toma de decisiones asistenciales y de gestión de recursos. Nuestro estudio muestra una mayor eficacia de vernakalant que la descrita en los ensayos clínicos, con una reversión a RS rápida y con un adecuado perfil de seguridad. Por todo ello, y basado en nuestra experiencia, pensamos que vernakalant es un fármaco con excelentes características para su uso en los servicios de urgencias hospitalarios.

## Conflicto de intereses

José Carbajosa Dalmau ha percibido honorarios de Cardiome por impartir ponencias. Juan Cosin-Sales ha percibido honorarios de Cardiome por impartir ponencia. José Noceda ha percibido honorarios de Cardiome por impartir ponencias. El resto de autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

## Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación externa del presente artículo.

## Responsabilidades éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes incluidos en el estudio.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

## Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

## Bibliografía

- 1 Martín A, Fernández-Lozano I, Coll-Vinent B, Tercedor-Sánchez L, Del Arco C, Arribas F, et al. Manejo de los pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012). *Emergencias*. 2012;24:300-24.
- 2 Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
- 3 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-21.
- 4 Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:7-14.
- 5 Laguna P, Martín A, del AC, Gargantilla P. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med*. 2004;44:3-11.
- 6 Craig TL, Samuel Wann. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;130:e199-e267.
- 7 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
- 8 Wakai A, O'Neill JO. Emergency management of atrial fibrillation. *Postgrad Med J*. 2003;79:313-9.
- 9 Laszlo R, Laszlo S, Grade H, Schreieck J. Electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135:750-4.
- 10 Martínez-Marcos FJ, García-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernández-Gómez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversión of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2000;86:950-53.
- 11 Burashnikov A, Antzelevitch C. New pharmacological strategies for the treatment of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009;14:290-300.
- 12 Herrera D, Mamarbachi A, Simoes M, Parent L, Sauv R, Wang Z, et al. A Single Residue in the S6 Transmembrane Domain Governs the Differential Flecainide Sensitivity of Voltage-Gated Potassium Channels. *Mol Pharmacol*. 2005;68:305-16.
- 13 Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, 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.
- 14 Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, et al., for the Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. 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.
- 15 Roy D, Pratt C. M, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, et al, for the Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo controlled trial. *Circulation*. 2008;117:1518-25.
- 16 Roy D, Rowe BH, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Phaneuf D, et al, for the CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2355-61.
- 17 Juul-Möller S. Vernakalant in recently developed Atrial Fibrillation: How to translate pharmacological trials into clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Medicine*. 2013;2:226-33.
- 18 Cosin-Sales J, Loscos A, Peiró A, Sorando MR, Buendía F, Ruescas L. Eficacia en nuestro entorno del vernakalant para la cardioversión farmacológica del paciente con fibrilación auricular de reciente comienzo. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:619-20.
- 19 Urtubia Palacios A, Carbonell Torregrosa MA. Vernakalant en fibrilación auricular: experiencia en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2016;28:69-70.
- 20 Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace*. 2014;16:162-3.
- 21 Mochalina N, Juhiin T, Öhlin B, Carlson J, Holmqvist F, Platonov PG. Predictors of successful cardioversion with vernakalant in patients with recent-onset atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20:140-7.
- 22 Del Arco C, Martín A, Laguna P, Gargantilla P. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med*. 2005;46:424-30.
- 23 Carbajosa Dalmau J, Llorens Soriano P, Diéguez Zaragoza S, Carratalá Perales JM, Díaz Dámaso J, Martínez Belouqui E, et al. Influencia del sexo del paciente en el manejo del síndrome coronario agudo con elevación del ST en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2011;23:87-92.
- 24 Llorens P, Escoda R, Miró O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE. *Emergencias*. 2015;27:11-22.
- 25 Sánchez M, Bauset JL, Cuervo R, Carbajosa J, Oria MC, Povar J, et al. Atención médica al síndrome coronario agudo sin elevación del ST en los servicios de urgencias según el tamaño del hospital receptor. Contribuciones del registro MUSICA. *Emergencias*. 2011;23:447-54.
- 26 Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace*. 2006;8:943-9.
- 27 Fedida D, Orth PM, Hesketh JC, Ezrin AM. The role of late INa and antiarrhythmic drugs in EAD formation and termination of Purkinje fibers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:571-8.
- 28 Krogh-Madsen T, Abbott GW, Christini DJ. Effects of Electrical and Structural Remodeling on Atrial Fibrillation Maintenance: A Simulation Study. *PLoS Comput Biol*. 2012;8:e1002390.
- 29 Ringborg A, Nieuwlaet R, Lindgren P, Jönsson B, Fidan D, Maggioni A, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10:403-11.
- 30 Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166:719-28.