

VERNAKALANT EN LA REVERSIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR DE RECIENTE COMIENZO

LEONARDO SEOANE¹, ADRIÁN BARANCHUK², DIEGO CONDE¹¹Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina, ²Kingston General Hospital, Ontario, Canadá

Resumen La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente. La cardioversión es uno de los tratamientos de primera elección para la finalización de la FA de reciente comienzo, especialmente la farmacológica, ya que tiene la ventaja de no utilizar sedación. El vernakalant es un antiarrítmico que actúa selectivamente sobre la aurícula, inhibiendo las corrientes de potasio, con mínimo bloqueo de la corriente ventricular IKr. Este antiarrítmico ha sido aprobado recientemente por la Unión Europea para la cardioversión farmacológica de la FA de reciente comienzo. El objetivo de esta revisión es analizar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del vernakalant, y demostrar la seguridad y eficacia del mismo para la conversión de la FA a ritmo sinusal.

Palabras clave: vernakalant, fibrilación auricular de reciente comienzo, canales iónicos, cardioversión farmacológica

Abstract *Vernakalant for the conversion of atrial fibrillation of recent onset.* Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia. Cardioversion is considered one of the best treatments for recent onset AF, especially with drugs for avoiding sedation. Vernakalant is a novel antiarrhythmic that acts selectively in the atrium, and inhibits potassium currents, with minor blockade of IKr currents in the ventricle. It has been recently approved for pharmacological cardioversion of recent-onset AF in the European Union. The aim of this review is to analyze the pharmacokinetic and pharmacodynamic of vernakalant, and to show the efficacy and safety of this drug for the conversion of AF to sinus rhythm.

Key words: vernakalant, recent-onset atrial fibrillation, ion channels, pharmacological cardioversion

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la población general, presentando una prevalencia entre el 1 al 2%. La misma afecta en mayor proporción a hombres, y aumenta con la edad, alcanzando entre un 5 y un 15% a los 80 años^{1,2}. La implicancia clínica de la fibrilación auricular es que duplica la tasa de mortalidad de manera independiente³, y a la vez aumenta cinco veces el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)⁴.

Por su parte, la reversión de la FA de reciente comienzo a ritmo sinusal reduce el riesgo de inestabilidad hemodinámica, el remodelado auricular y el número de hospitalizaciones. Es por eso que la cardioversión eléctrica o farmacológica es el tratamiento de primera línea para la FA de reciente comienzo⁵.

Respecto al tipo de cardioversión, tanto la eléctrica como la farmacológica son efectivas. Sin embargo, la reversión con fármacos tiene la ventaja de no requerir sedación ni anestesia, lo que podría facilitar la elección a

la hora de tratar una FA de reciente comienzo. Pero como desventaja, los antiarrítmicos son proarrítmicos ventriculares, y presentan tiempos de reversión variables que van desde las 2 horas para la flecainida o propafenona, hasta varias horas después con amiodarona^{6,7}.

El objetivo de esta revisión es analizar el papel del vernakalant como fármaco para la reversión de la FA de reciente comienzo, haciendo énfasis en su mecanismo de acción, la evidencia clínica que la sustenta y su perfil de eficacia - seguridad. Si bien este antiarrítmico tiene más de 10 años de antigüedad, su uso en la Argentina es relativamente novedoso ya que comenzó a comercializarse en nuestro país recién en 2012, luego de haber sido autorizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, utilizando principalmente PubMed como navegador. Se utilizaron como palabras clave las siguientes: *vernakalant, recent-onset atrial fibrillation, ion channels, electrical cardioversion, propafenone, flecainide, pharmacological cardioversion y amiodarone*. Los artículos seleccionados fueron considerados, según criterio de los autores de dicha revisión, como los más significativos para ilustrar al vernakalant como fármaco para la reversión de la FA.

Recibido: 5-II-2015

Aceptado: 16-VI-2015

Dirección postal: Diego Conde, Blanco Encalada 1543, 1428 Buenos Aires, Argentina

e-mail: drconde@hotmail.com

Se utilizaron además las referencias de los mismos, para completar la búsqueda bibliográfica.

Mecanismo de acción

En el potencial de acción de las distintas fibras miocárdicas intervienen múltiples canales iónicos, responsables principalmente de las corrientes de entrada y salida de sodio, potasio y calcio. (Fig. 1). Los mismos se distribuyen de manera asimétrica en aurículas y ventrículos, lo que genera diferencias en la morfología del potencial de acción de las células de ambas cavidades cardíacas, y permitiría además explicar la acción selectiva de ciertos antiarrítmicos (Fig. 2).

El vernakalant actúa selectivamente sobre la aurícula bloqueando los canales de potasio responsables de la corriente rectificadora tardía (Ik), aquellos dependientes de acetilcolina (ACh), los canales de voltaje Kv4.3 y los denominados hERG (*human ether-a-go-go-related gene*). La inhibición sobre estos últimos dos bloquea la corriente de salida transitoria de potasio (Ito) y la corriente rectificadora retardada de activación rápida (IKr), respectivamente⁸⁻¹⁰ (Fig. 3). El efecto de dicha acción es la prolongación del período refractario y el potencial de acción auricular, con la consecuente disminución de la excitación atrial, generando actividad antifibrilatoria¹¹. Si bien el mecanismo de acción del vernakalant es predominantemente sobre los canales auriculares de potasio, actúa también, aunque en menor grado, sobre canales ventriculares, y sódicos. La corriente IKr cumple un papel fundamental en la repolarización de las células ventriculares, por lo que su inhibición podría prolongar el intervalo QT y la duración

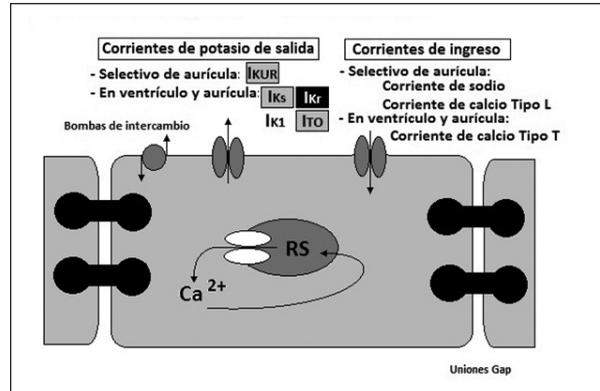


Fig. 1.- Esquema de la célula miocárdica y las corrientes iónicas involucradas en el potencial de acción. En las corrientes de salida se observa la participación de los canales de potasio con los principales flujos iónicos: las corrientes rectificadoras tardías (Ik) de activación rápida (IKr), ultrarrápida (IKur), lenta (IKs), y la corriente de salida transitoria de potasio (Ito). Todas estas están involucradas en la repolarización. Obsérvese que la corriente de potasio IKur es selectiva de aurículas. Por otro lado, las corrientes de ingreso involucran al sodio y al calcio, y tienen un papel fundamental en la despolarización. El calcio también aumenta en el citoplasma a expensas del retículo sarcoplásmico (RS)

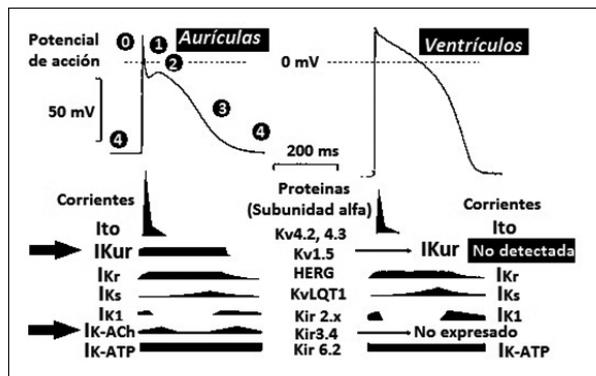


Fig. 2.- En la parte superior de la figura se observa el potencial de acción, con la morfología típica de la célula auricular (izquierda) y la célula miocárdica ventricular (derecha), con las distintas fases del mismo (0, 1, 2, 3 y 4). En la parte inferior se observa la participación de los distintos canales (proteínas codificadas) y las corrientes iónicas involucradas en el potencial de acción tanto en aurícula como en ventrículo. Las flechas a la izquierda señalan las corrientes de potasio que se encuentran exclusivamente en aurícula: la corriente rectificadora tardía ultrarrápida (IKur) y la dependiente de acetilcolina (IK-Ach)

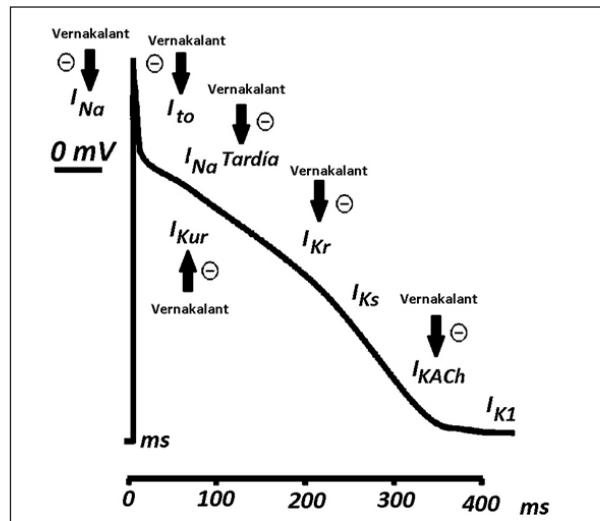


Fig. 3.- Esquema del potencial de acción de la célula miocárdica, las corrientes involucradas en las distintas fases y el efecto del vernakalant sobre las mismas. En la fase de despolarización participa principalmente la entrada de sodio (INa). En la etapa de la repolarización tienen un papel fundamental las distintas corrientes de salida de potasio: las rectificadoras tardías (Ik) de activación rápida (IKr), ultrarrápida (IKur), lenta (IKs), la corriente de salida transitoria de potasio (Ito), y la dependiente de acetilcolina (IKAch). Aquellas corrientes señaladas con flecha, son las inhibidas por el Vernakalant. La inhibición de IKur e IKAch, al ser flujos iónicos exclusivos de la aurícula, determina la acción selectiva atrial del vernakalant.

del potencial de acción, predisponiendo a eventuales arritmias ventriculares. Sin embargo, esto no ocurre de manera significativa ya que también inhibe las corrientes

tardías de sodio, generando un efecto protector respecto a la arritmia ventricular que podría generar el bloqueo de la corriente IKr ¹².

El efecto del Vernakalant sobre los canales de sodio es dependiente de la frecuencia y voltaje, resultando en una mayor inhibición a rápidas frecuencias y a potenciales despolarizantes, como ocurre en la FA¹³.

Preparación e infusión

Según las guías, la dosis de vernakalant recomendada es de 3 mg/kg, en infusión continua endovenosa, a pasar durante 10 minutos. Generalmente se diluye en 100 ml de solución salina. Si luego de 15 minutos de observación no se obtiene la reversión a ritmo sinusal, puede indicarse una segunda dosis de 2 mg/kg, también en infusión continua y durante 10 minutos⁵.

Antes de su utilización se debe hidratar a los pacientes. Además se debe realizar siempre monitorización electrocardiográfica y hemodinámica; en caso de no revertir la arritmia con ambas dosis de vernakalant, puede continuarse con la cardioversión eléctrica.

Farmacocinética

Luego de una infusión única de 3 mg/kg de vernakalant en 10 minutos, las concentraciones plasmáticas máximas son de aproximadamente 3.9 $\mu\text{g/ml}$. La misma aumenta a 4.3 $\mu\text{g/ml}$ después de una segunda perfusión de 2 mg/kg, separadas ambas por 15 minutos de diferencia, como suele indicarse en la práctica diaria. El vernakalant se distribuye amplia y rápidamente por el cuerpo, con un volumen de distribución de aproximadamente 2 l/kg. La farmacocinética del mismo es lineal en el rango usual de dosis (de 0.5 mg/kg a 5 mg/kg); y su aclaramiento corporal total medio es de 0.41 l/h/kg. En un intervalo de concentración habitual de 1 a 5 $\mu\text{g/ml}$, la fracción libre de la droga en el suero humano es de entre el 53 y el 63%.

El vernakalant se metaboliza por O-desmetilación a través de la isoenzima CYP2D6, seguida de glucuronidación. Su excreción es renal, y la vida media de eliminación es de unas 3 horas en los metabolizadores rápidos y de 5.5 horas en los metabolizadores lentos.

En casos de insuficiencia hepática, la exposición a vernakalant aumenta entre el 9 y el 25%. Sin embargo, no es necesario un reajuste de las dosis, debido a su corta vida media¹⁴.

Ensayos clínicos aleatorizados. Comparación con placebo y amiodarona

La amiodarona es uno de los antiarrítmicos clásicamente utilizado para la reversión de la fibrilación auricular y mantener el ritmo sinusal, ya que es eficaz, y puede utilizarse en pacientes con cardiopatía estructural.

Sin embargo tiene ciertas desventajas, ya que la reversión no es inmediata, la infusión endovenosa puede generar flebitis (por lo que es conveniente infundirla por acceso central), al no ser selectivo auricular es proarrítmico ventricular, y su utilización de manera crónica puede llegar a producir efectos adversos graves, como alteraciones tiroideas (hipo o hipertiroidismo) y fibrosis pulmonar, que pueden llevar a la discontinuación del fármaco^{6,7}.

En contraposición el vernakalant, con su actividad selectiva sobre la aurícula y su efecto antifibrilatorio, parecería ser un medicamento prometedor para el manejo de FA de reciente comienzo. Es por eso que desde 2004 hasta 2011 se realizaron múltiples ensayos clínicos aleatorizados, para comparar el efecto del vernakalant con el de placebo y amiodarona respecto a la reversión de la FA aguda.

Uno de los primeros estudios en fase II fue el CRAFT, en el cual además de investigar la dosis óptima del mismo, se comparó al vernakalant con placebo, respecto a la finalización de la FA de reciente comienzo, dentro de los 30 minutos. Como resultados, el 61% del grupo vernakalant revirtió a ritmo sinusal, mientras que el placebo lo hizo solo en el 5%, siendo estadísticamente significativa la diferencia ($p < 0.0005$)¹⁵.

A continuación se realizaron 4 ensayos clínicos que también compararon al vernakalant con placebo en el mismo escenario: los ACT *Trials*, de los cuales tres fueron aleatorizados, doble ciego, y en fase III. A diferencia del CRAFT, todos ellos evaluaron la reversión a ritmo sinusal a los 90 minutos, y no a los 30.

El ACT I fue un ensayo clínico que incluyó 336 pacientes con FA de reciente comienzo. La finalización de la FA dentro de los 90 minutos ocurrió en el 51.7% con el vernakalant, y en el 4% en el grupo placebo ($p < 0.001$). La mediana de tiempo de reversión a ritmo sinusal fue de solo 11 minutos para el vernakalant, alcanzando el 98% de los pacientes el ritmo sinusal a las 24 horas¹⁶.

El ACT II tuvo la particularidad de incluir pacientes con FA post operatoria, dentro de las 72 horas de la cirugía de revascularización miocárdica o cirugía valvular. Como resultados, en el grupo vernakalant el 47% revirtió a ritmo sinusal mientras que en el placebo la tasa fue del 14% ($p < 0.001$). La mediana de tiempo de reversión con vernakalant fue también significativamente corta, siendo tan solo de 12 minutos¹⁷.

En el ACT III se incluyeron 276 pacientes con FA de reciente comienzo, y se observó al igual que en los estudios previos que el vernakalant, en comparación con el placebo, fue significativamente más efectivo para revertir la arritmia dentro de los 90 minutos (51.2% vs 3.6% respectivamente, $p < 0.001$)¹⁸.

El ACT IV, a diferencia del resto de los ensayos clínicos, fue un estudio multicéntrico y abierto. A los 90 minutos, el vernakalant obtuvo reversión a ritmo sinusal en el 50.9% de los casos, con una mediana de tiempo de 14 minutos, siendo similar a los estudios previos¹⁹.

Conociendo la superioridad del vernakalant respecto al placebo en la FA de reciente comienzo, finalmente en 2011 se realizó el estudio AVRO, que comparó al vernakalant con un antiarrítmico clásico, como es la amiodarona endovenosa. Fue un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego. Se incluyeron 254 pacientes con FA de 3 a 48 horas de evolución, y se evaluó la reversión a ritmo sinusal a los 90 minutos. Como resultados, el vernakalant obtuvo una tasa de éxito del 51.7% mientras que la amiodarona lo logró solo en el 5.2% de los casos, siendo estadísticamente significativa la diferencia ($p < 0.0001$)²⁰.

En conclusión, el vernakalant es más eficaz que el placebo y que la amiodarona para revertir la FA de reciente comienzo en el servicio de Emergencias, alcanzando además el ritmo sinusal en menor tiempo.

Evidencia clínica: comparación con antiarrítmicos IC, amiodarona y cardioversión eléctrica

Conociendo la mayor eficacia del vernakalant en el manejo de la FA de reciente comienzo respecto al placebo y a la amiodarona, en 2013 Conde y col.^{21, 22} decidieron comparar a dicho fármaco con los antiarrítmicos Ic.

Tanto la propafenona como la flecaínida son ampliamente utilizados en los servicios de guardia en nuestro país, ya que se indican vía oral y generalmente presentan tiempos de reversión a ritmo sinusal menores que la amiodarona, aunque no se habían comparado con el vernakalant.

Para ello Conde y col.²¹⁻²³ realizaron una serie de trabajos secuenciales, en los cuales se incluyeron pacientes que ingresaban al servicio de emergencias con FA aguda.

Uno de ellos comparó al vernakalant con una dosis oral de 600 mg de propafenona. Se incluyeron en el estudio 36 pacientes hemodinámicamente estables, con FA de inicio reciente, sin cardiopatía estructural, de los cuales 19 recibieron propafenona y 17 vernakalant. La mediana de tiempo de reversión para el primero fue de 166 minutos, y tan solo de 9 minutos para este último ($p: 0.0001$). Como resultados, se obtuvo además una menor estadía hospitalaria en el grupo del vernakalant²¹.

Otro de los estudios, de similares características, comparó al vernakalant en el mismo escenario clínico, pero con flecaínida vía oral. En este caso, se obtuvo una mediana de tiempo de reversión a ritmo sinusal de 10 minutos para el vernakalant y de 163 minutos para el antiarrítmico Ic, siendo estadísticamente significativa la diferencia ($p: 0.0001$)²².

La mayoría de los trabajos realizados hasta ese momento incluían pacientes en FA aguda, sin cardiopatía estructural, pues no se conocía el efecto del vernakalant en aquellos con disfunción ventricular. Es por eso que en 2013 Conde y col.²³ realizaron un estudio comparando al

vernakalant con amiodarona endovenosa, pero en pacientes con disfunción ventricular. La mediana de fracción de eyección de la población fue de 42%. La tasa de reversión de FA a los 60 minutos fue del 87% en el grupo de vernakalant, y 33.3% en el correspondiente a amiodarona ($p: 0.005$). Respecto al perfil de seguridad, no se observaron eventos adversos clínicamente significativos.

En resumen, en pacientes sin cardiopatía estructural, el vernakalant respecto a los antiarrítmicos Ic alcanza la reversión a ritmo sinusal en menos tiempo. Mientras que en aquellos que presentan disfunción ventricular leve o moderada, este nuevo antiarrítmico es seguro y más eficaz que la amiodarona.

En relación a la cardioversión no farmacológica, el mismo grupo de investigadores realizó un estudio retrospectivo que comparó vernakalant versus cardioversión eléctrica (CVE) en pacientes con FA de reciente comienzo. La tasa de reversión a ritmo sinusal a los 120 minutos fue similar en ambos grupos (91% con el vernakalant y 100% con la CVE, p : no significativa). La estadía hospitalaria tampoco evidenció diferencias, siendo la misma de 246 minutos para el vernakalant, y 263 para la CVE (p : no significativa)²⁴. Como conclusión, si bien ambos tratamientos son iguales de eficaces, con similar tiempo de estadía hospitalaria; el vernakalant tiene la ventaja de no requerir sedación.

Perfil de seguridad del vernakalant para la reversión de la FA de reciente comienzo

El vernakalant, al presentar actividad selectiva auricular, presenta menor potencial proarrítmico, característica que lo diferencia del resto de los antiarrítmicos clásicos. En términos de seguridad, comparado con el placebo y la amiodarona, los estudios antes mencionados demostraron que el vernakalant es una droga segura y bien tolerada¹⁵⁻²⁰. Los eventos adversos más frecuentes descritos en el estudio AVRO fueron disgeusia (20%), estornudos (14.6%), y parestesias (9.7%), que se manifestaron al momento de la perfusión, siendo transitorios, y en raras ocasiones limitaron el tratamiento. Los de especial interés, pero menos frecuentes, fueron bradicardia, hipotensión, aleteo auricular y arritmia ventricular²⁰.

Sin embargo, en todos estos estudios, no hubo diferencias respecto a los eventos adversos mayores entre ambos grupos. En la rama vernakalant, del total de 889 pacientes aleatorizados solo se constató una muerte, que fue un paciente con estenosis aórtica grave (en el ACT III), y dos casos de *shock* cardiogénico. Respecto a las tasas de arritmias ventriculares, tampoco hubo diferencias significativas²⁵.

Por otro lado, la hipotensión y la bradicardia se documentaron más frecuentemente en aquellos tratados con vernakalant, pero sin asociarse a un evento adverso mayor.

Respecto al uso de vernakalant en pacientes con disfunción ventricular, si bien en estudios experimentales se observó un efecto inotrópico negativo, demostró ser seguro en personas con disfunción ventricular moderada²³.

Contraindicaciones

Los pacientes en los que está contraindicado su uso son aquellos con estenosis aórtica grave, insuficiencia cardíaca en clase funcional III y IV, síndrome coronario agudo en los 30 días previos, bloqueo AV de segundo o tercer grado, prolongación del intervalo QT y en pacientes con tensión arterial sistólica < 100 mm Hg⁵.

Nueva evidencia respecto al vernakalant: predictores de reversión

Como describimos previamente, el vernakalant, al ser una droga efectiva y de rápida acción para la reversión de la FA de reciente comienzo; resulta atractivo para ser utilizado en los departamentos de Emergencias. Sin embargo, no se conocían los predictores de conversión a ritmo sinusal asociados a la utilización de dicho fármaco.

Es por eso que Costabel y col.²⁶ realizaron un estudio en 2014, que incluyó 121 pacientes con FA de reciente comienzo, sin descompensación hemodinámica, que fueron tratados con vernakalant. En todos ellos analizaron variables clínicas y ecocardiográficas que podrían predecir la reversión a ritmo sinusal. Respecto a la población, la media de edad fue de 58 años, y 13.4% de los pacientes presentaban cardiopatía estructural. La tasa de conversión fue del 84.5%. Luego de analizar los predictores de cardioversión, la presencia de cardiopatía estructural fue significativamente mayor en el grupo sin conversión a ritmo sinusal (35.3% vs 9.7%, $p: 0.02$). Además, los pacientes con fracción de eyección menor al 55% presentaron menor reversión ($p: 0.001$). En conclusión, en pacientes con FA que fueron tratados con vernakalant, la ausencia de cardiopatía estructural y la presencia de fracción de eyección conservada se asociaron a mayor tasa de cardioversión.

Mochalina y col.²⁷ realizaron el mismo año un trabajo similar para evaluar predictores de reversión de FA. Para ello incluyeron 113 pacientes tratados con vernakalant, y obtuvieron la reversión en el 66%, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (80% vs. 58% respectivamente, $p: 0.02$). El sexo femenino fue predictor independiente de cardioversión en el análisis de regresión logístico (OR: 2.82, IC 95% 1.18 – 6.76, $p: 0.020$). En contraposición, las variables electrocardiográficas no pudieron predecir reversión a ritmo sinusal. Es decir que en este estudio, en aquellos pacientes con FA tratados con vernakalant, el género femenino fue el único predictor de éxito de cardioversión.

Utilidad en FA post cirugía cardíaca

Respecto al manejo de la FA aguda en el paciente postoperatorio de cirugía cardíaca, hay escasa evidencia con el uso del vernakalant. Solo en el ACT II se utilizó este novedoso antiaritmico en postquirúrgicos, pero se comparó únicamente con placebo. Recién en 2014 Zeriuoh y col.²⁸ realizaron un estudio prospectivo observacional que evaluó la eficiencia del tratamiento con vernakalant, flecainida y CVE en pacientes con FA de reciente comienzo, post cirugía cardíaca. Incluyeron 24 pacientes con FA dentro de las 96 horas de la cirugía valvular, coronaria o procedimiento combinado. La población recibió tratamiento conjunto con vernakalant y flecainida, y fue dividida luego en dos grupos: aquellos que lograron la conversión exitosamente a ritmo sinusal (60.9%), y aquellos que no (39.1%). La media de edad fue de 69.6 años, y el espesor del septum interventricular fue mayor en el grupo que no logró la cardioversión, respecto al que sí lo hizo (14.0 vs 10.4 respectivamente, $p: 0.036$). Si bien el 39.1% de los pacientes no revirtió con el tratamiento antiaritmico combinado, el 77.7% de ellos alcanzó el ritmo sinusal posteriormente con la CVE. En síntesis, el vernakalant junto a la flecainida, en comparación con el tratamiento con una droga, mejoran la tasa de reversión a ritmo sinusal en pacientes poscardiotomía con FA de reciente comienzo. Además, este tratamiento combinado podría facilitar la CVE cuando la misma no pudo obtenerse con el uso de ambos antiaritmicos. Por último, la hipertrofia ventricular parecería ser un predictor negativo de éxito para la cardioversión farmacológica en pacientes postoperatorios.

Directrices futuras

Luego del análisis de los distintos ensayos clínicos, podemos destacar que el vernakalant endovenoso es una droga segura, bien tolerada y eficaz para la reversión de la FA de reciente comienzo. Es por eso que las guías europeas ya la consideran como opción para el tratamiento de FA en los servicios de Emergencias²⁹.

De todas maneras, hay ciertos escenarios en los cuales aún no se ha probado, o drogas con las que no se ha comparado. Para ello, se están realizando estudios que aún se encuentran en curso. Un ejemplo de ellos es el ensayo clínico aleatorizado, abierto, experimental que compara al vernakalant con ibutilide en pacientes con FA de reciente comienzo³⁰. Otro trabajo en curso, es el estudio aleatorizado simple ciego que compara a este antiaritmico con la flecainida, en relación a su efecto sobre la contractilidad auricular. La hipótesis es que el vernakalant podría mejorar la contractilidad auricular luego de la cardioversión, lo que evitaría la perpetuación de la arritmia y podría prevenir a la vez los accidentes cerebrovasculares a largo plazo³¹.

Si bien la evidencia que sustenta el uso de vernakalant en pacientes con FA de reciente comienzo es cada vez mayor, aún existen ciertas situaciones en las cuales todavía no se ha evaluado, como son: su comparación con la amiodarona en el postoperatorio de cardiotoromía; y con los antiarrítmicos Ic endovenosos u orales en grandes estudios aleatorizados.

La finalización de estos estudios en curso, y la ausencia de evidencia en las últimas situaciones mencionadas, seguramente motivarán a los diferentes investigadores a continuar estudiando al vernakalant. De esta manera se podrá ratificar su perfil de eficacia y seguridad, para que finalmente pueda ser aceptado e incluido en las guías de manejo de FA de las distintas sociedades científicas.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- 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.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359-64.
- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803-17.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
- Donovan KD, Power BM, Hockings BE.F, Dobb GJ, Lee KY. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 693-7.
- Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M. Amiodarone vs placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent – onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 255-62.
- Fedida D. Vernakalant (RSD1235): a novel, atrial selective anti-fibrillatory agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 519-32.
- Wettwer E, Christ T, Endig S, et al. The new antiarrhythmic drug vernakalant: ex vivo study of human atrial tissue from sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2013; 98: 145-54.
- Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet* 2010; 375: 1212-23.
- Dorian P, Pinter A, Mangat I, Korley V, Cvitkovic SS, Beatch GN. The effect of vernakalant (RSD1235), an investigational antiarrhythmic agent, on atrial electrophysiology in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 35-40.
- Orth PM, Hesketh JC, Mak CK, et al. RSD1235 blocks late INa and suppresses early after depolarizations and torsades de pointes induced by class III agents. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 486-96.
- Comtois P, Sakabe M, Vigmond EJ, et al. Mechanisms of atrial fibrillation termination by rapidly unbinding Na+ channel blockers: insights from mathematical models and experimental correlates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: 1489-504.
- Mao Z, Wheeler JJ, Townsend R, Gao Y, Kshirsagar S, Keirns JJ. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of vernakalant hydrochloride injection (RSD1235) in atrial fibrillation or atrial flutter. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2011;38: 541-62.
- Roy D, Rowe BH, Stiell IG, et al; CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel antiarrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2355-61.
- Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. 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.
- Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, et al. 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: 652-59.
- Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1277-83.
- Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, Dickinson G. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 2010; 159: 1095-101.
- Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al; AVRO Investigators. 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.
- Conde D, Costabel JP, Aragon M, et al. Propafenone versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther* 2013; 31: 377-80.
- Conde D, Costabel JP, Caro M, et al. Flecainide versus vernakalant for conversion of recent onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2423-5.
- Conde D, Costabel JP, Alves de Lima A. Recent-onset atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: amiodarone or vernakalant? *Can J Cardiol* 2013; 29: 1330.
- Conde D, Lalor N, Rodriguez L, Elissamburu P, Trivi M. Vernakalant versus electrical cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4431-32.
- Conde D, Baranchuk A. Vernakalant for the conversion of atrial fibrillation: The new kid on the block? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; 00: 1-4.
- Costabel JP, Lambardi F, Aragón M, et al. Predictors of Conversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation Treated with Vernakalant. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 196-200.
- Mochalina N, Juhlin T, Ohlin 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.
- Zeriouh M, Sabashnikov A, Choi YH, et al. A novel treatment strategy of new onset atrial fibrillation after cardiac surgery: an observational prospective study. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 83.
- Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace* 2014; 16: 162-73.
- Vernakalant versus ibutilide in recent-onset atrial fibrillation. En: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01447862?term=vernakalant&rank=5>; consultado el 17/01/2015.
- Vernakalant versus flecainide: Atrial contractility. En: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646281?term=vernakalant&rank=1>; consultado el 17/01/2015.