



**EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y EFICIENCIA DEL USO DE
VERNAKALANT EN EL CONTROL DEL RITMO DE LA FIBRILACIÓN
AURICULAR EN URGENCIAS. ESTUDIO DE COHORTES**

Estudio VERITA

ENCEPP number: EUPAS *pendiente*

Version: V1.0

Fecha: 15/05/2020

Promotor: Belén Ruiz Antorán. Servicio de Farmacología Clínica.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

ÍNDICE

1	ANTECEDENTES.....	3
2	OBJETIVOS:.....	4
2.1	Objetivo principal	4
2.2	Objetivos secundarios:	4
3	MÉTODOS.....	4
3.1	Diseño y ámbito del estudio	4
3.2	Sujetos de estudio	5
3.3	Periodo de observación	5
3.4	Descripción de las cohortes y definición de la exposición	5
3.5	Variables del estudio e instrumentos de medida	5
3.5.1	Características demográficas y basales	5
3.5.2	Características clínicas del episodio de FA	6
3.5.3	Variables relacionadas con el tratamiento	6
3.5.4	Variables de efectividad:	6
3.5.5	Variables de seguridad.....	7
3.5.6	Variables de eficiencia	7
3.6	Recogida y monitorización de datos	7
3.7	Duración estimada del proyecto:	8
3.8	Análisis estadístico.....	8
3.8.1	Análisis descriptivo	8
3.8.2	Medidas de frecuencia y asociación	8
3.8.3	Análisis inferencial	8
4	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	9
5	BIBLIOGRAFÍA	9

1 ANTECEDENTES

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más prevalente en la práctica clínica de los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) (1). Las complicaciones de la FA incluyen el tromboembolismo (incluido el ictus) y la insuficiencia cardíaca. Además, los pacientes afectados pueden tener un mayor riesgo de mortalidad (2).

La prevalencia de la FA aumenta con la edad, y se calcula que afecta a más del 4% de la población mayor de 60 años (3). La cardiopatía hipertensiva y la cardiopatía coronaria son los trastornos subyacentes más frecuentes en los pacientes con FA (4).

Dentro del manejo agudo de la FA deben considerarse dos estrategias distintas: control de frecuencia (generalmente con un betabloqueante o un inhibidor de los canales del calcio) y el control del ritmo (cardioversión eléctrica o farmacológica) (5).

Las estrategias de control del ritmo y de la frecuencia se asocian a tasas similares de mortalidad y morbilidad, como el riesgo embólico. Sin embargo, hay varias razones por las que sería preferible seguir una estrategia de control del ritmo, como la mejora de los síntomas, la edad más joven de los pacientes y el remodelado estructural y eléctrico irreversible que puede producirse con la FA persistente de larga duración (6).

La decisión de adoptar una estrategia de control del ritmo o de la frecuencia suele venir dictada por la presencia de síntomas asociados a la FA y/o el desarrollo de una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que se cree secundaria a la arritmia.

La cardioversión farmacológica a ritmo sinusal se considera uno de los mejores tratamientos para la FA de inicio reciente en pacientes hemodinámicamente estables, especialmente cuando se desea evitar la sedación necesaria para la cardioversión eléctrica. De acuerdo a las guías de la ESC (5), existen distintas opciones para la cardioversión farmacológica: flecainida y propafenona (antiarrítmicos de clase Ic), amiodarona intravenosa y vernakalant. Otras alternativas, como dofetilida e ibutilida, no están comercializadas en Europa.

El 24 de junio de 2010, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó un dictamen positivo, recomendando la autorización de comercialización para el medicamento Brinavess 20 mg/ml, cuyo principio activo es vernakalant (7), destinado a la conversión rápida a ritmo sinusal de la FA de inicio reciente en adultos (pacientes no quirúrgicos; FA \leq 7 días de duración; para pacientes tras cirugía cardíaca: FA \leq 3 días de duración) (8).

Por su parte, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) denegó la solicitud de comercialización del vernakalant debido a problemas de seguridad: hipotensión grave, arritmias ventriculares, anomalías de la conducción y muerte (9).

Actualmente, el manejo en cuanto a control del ritmo de la FA en los SUH españoles varía en función de la idiosincrasia propia de cada hospital y su propia experiencia de uso (3,10).

En este contexto, se plantea un estudio observacional retrospectivo para evaluar la eficacia y la seguridad del vernakalant en la práctica real dentro de una población representativa de los SUH españoles. Un objetivo secundario será analizar desde la eficiencia del uso del vernakalant.

2 OBJETIVOS:

2.1 Objetivo principal

Evaluar la eficacia y seguridad del vernakalant en el manejo de control del ritmo de la FA en el contexto de la práctica clínica de los SUH, en comparación con sus alternativas de tratamiento.

2.2 Objetivos secundarios:

- Identificar las características clínicas que predicen una respuesta favorable al tratamiento con vernakalant en el manejo de control del ritmo de la FA en el contexto de la práctica clínica de los SUH.
- Describir la seguridad del vernakalant en el contexto de la práctica clínica
- Identificar posibles factores demográficos, clínicos o terapéuticos relacionados con los problemas de seguridad.
- Analizar la eficiencia del uso del vernakalant en los SUH en comparación con sus alternativas de tratamiento.

3 MÉTODOS

3.1 Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio con medicamentos post-autorización multicéntrico retrospectivo de cohortes.

Se recogerá la información necesaria a partir de la historia clínica de pacientes tratados con vernakalant, amiodarona, flecainida, propafenona o cardioversión eléctrica en los Centros participantes desde 2012 a 2022.

El estudio se realizará en las condiciones asistenciales reales, en el ámbito de los Servicios de Urgencia Hospitalarios.

El estudio será coordinado por la Dra. Ruiz Antorán (Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid) y por la Dra. Rosa Capilla Pueyo (Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid).

Los pacientes incluidos en el estudio se seleccionaron de forma retrospectiva a partir del registro de pacientes diagnosticados de fibrilación auricular en los Servicios de Urgencias hospitales participantes.

Toda la información se recogerá a partir de la historia clínica del paciente.

3.2 Sujetos de estudio

Se incluirán en este estudio todos los pacientes atendidos en los centros participantes con diagnóstico de FA que hayan recibido tratamiento con vernakalant, amiodarona, flecainida, propafenona o cardioversión eléctrica en los Servicios de Urgencia de los Centros participantes desde 2012 a 2022

3.3 Periodo de observación

Se recogerán los datos a partir de los registros de la historia clínica de los pacientes, hasta los 6 meses tras la administración del tratamiento.

3.4 Descripción de las cohortes y definición de la exposición

Dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio, la decisión de tratar y la elección del tratamiento, incluida la duración del tratamiento y el uso de otros tratamientos concomitantes concomitante, queda totalmente a discreción del médico en base a las directrices establecidas en cada Centro o a las recomendaciones nacionales en relación al tratamiento de la FA.

Se definen dos cohortes con las mismas características clínicas (criterios de inclusión).

COHORTE DE PACIENTES TRATADOS CON VERNAKALANT:

Son pacientes con FA que hayan recibido vernakalant en el Servicio de Urgencias de cualquiera de los Centros participantes.

Factor de exposición: Tratamiento con vernakalant.

COHORTE DE PACIENTES NO TRATADOS CON VERNAKALANT:

Son pacientes con FA que hayan recibido amiodarona, flecainida, propafenona o cardioversión eléctrica en los Servicios de Urgencias de los Centros participantes.

3.5 Variables del estudio e instrumentos de medida

Se recogerán los datos basales de los pacientes y del seguimiento hasta los 6 meses después del inicio de tratamiento para ambas cohortes de tratamiento.

3.5.1 Características demográficas y basales

Se recogerán los siguientes datos: año de nacimiento, sexo, peso, comorbilidades asociadas (HTA, DM, hepatopatías, enfermedad arterial periférica, AVC, síndrome coronario agudo, estenosis valvular, insuficiencia cardíaca NYHA y puntuación en la escala CHA2DS2VASc, miocardiopatía y otras arritmias), tratamiento antiarrítmico previo (amiodarona, betabloqueante, calcioantagonista, flecainida, propafenona, digoxina o dronedarona), tratamiento anticoagulante previo al tratamiento, tiempo desde última cardioversión farmacológica/eléctrica si procede, número de episodios de FA previos, número de cardioversiones previas a ritmo sinusal, hemograma, bioquímica y coagulación.

3.5.2 Características clínicas del episodio de FA

- Síntomas del episodio de FA: palpitaciones, disnea, dolor torácico, mareo.
- Momento del inicio de la sintomatología: fecha y hora.
- Características del episodio de FA: primer episodio o paroxística/persistente y duración, FA con frecuencia ventricular lenta, normal o rápida.
- Constantes vitales: frecuencia cardiaca, tensión arterial, SatO2.
- Datos analíticos hemograma, bioquímica y coagulación.
- Fecha y hora de ingreso en Urgencias
- Tensión arterial sistólica y FC.

3.5.3 Variables relacionadas con el tratamiento

- Fecha de tratamiento (fecha y hora).
- Posología.
- Número de dosis administradas

3.5.4 Variables de efectividad:

Se recogerán los siguientes datos: reversión a ritmo sinusal (RVS), fecha y hora de RVS, fecha y hora de alta de urgencias, necesidad de hospitalización, recurrencia de FA y fecha de la recurrencia de cara a obtener las siguientes variables:

Variable principal de efectividad

- Porcentaje de pacientes con reversión a ritmo sinusal en la primera hora tras el tratamiento

Variables secundarias de efectividad

- Porcentaje de pacientes con reversión a ritmo sinusal en las primeras 12 horas.
- Porcentaje de pacientes con reversión a ritmo sinusal en las primeras 24h.
- Estancia en Urgencias (h).
- Porcentaje de pacientes que requieren hospitalización.
- Estancia hospitalización (h).
- Porcentaje de pacientes con recurrencia de FA en los primeros 5 días.
- Porcentaje de pacientes con recurrencia de FA en los primeros 30 días.
- Porcentaje de pacientes con recurrencia de FA en los primeros 6 meses.

3.5.5 Variables de seguridad

Se recogerán todas las reacciones adversas graves (SAEs) relacionadas con los fármacos del estudio que serán registradas por los médicos responsables de los pacientes. Se define como SAE:

- Todo acontecimiento adverso que cause la muerte;
- Todo acontecimiento adverso que amenace la vida del enfermo;
- Todo acontecimiento adverso que provoque una discapacidad permanente;
- Todo acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización;
- Todo acontecimiento adverso que suponga cáncer o anomalías congénitas;
- Todo acontecimiento adverso que sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada),

Todo acontecimiento que, no cumpliendo ninguno de los criterios anteriores, se considere clínicamente relevante en relación con la seguridad de los productos objeto de la investigación.

Se recogerán datos para las siguientes variables

- Porcentaje de pacientes que precisaron interrupción de administración iv (si procede).
- Eventos adversos hasta el alta en el SUH: estornudos, disgeusia, taquicardia ventricular, tos, náuseas, hipotensión (<90mmHg), bradicardia, muerte en probable relación con el tratamiento, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos.

3.5.6 Variables de eficiencia

Se realizará el análisis coste-efectividad para lo que se recogerán los siguientes datos:

- Tiempo de estancia en Urgencias (h).
- Número de visitas a Urgencias por nuevos episodios de FA.
- Tiempo de hospitalización (h).
- Número de visitas a consulta de cardiología.

3.6 Recogida y monitorización de datos

Toda la información reseñada será recogida en un formulario electrónico y grabada en una base de datos común, ambos específicamente diseñados para esta cohorte. El centro coordinador (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda) se encargará de la monitorización de la base de datos global, empleando métodos

analíticos y manualmente, para maximizar la calidad de la información, tras lo cual quedará disponible para su análisis exploratorio o específico.

3.7 Duración estimada del proyecto:

12 meses.

3.8 Análisis estadístico

Los datos serán recogidos en una base de datos ACCESS, Microsoft Office 2000, diseñada para tal fin según el protocolo estandarizado.

El análisis estadístico se realizará con el software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, EE.UU.) y con el paquete estadístico Epidat 3.1 Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación del 0,05.

3.8.1 Análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables:

- Las variables continuas: se presentan como media, rango y desviación estándar (DE).
- Las variables categóricas se presentan en % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente.
- En variables ordinales con pocas categorías (menos de 10), se describirán con dos tablas: una con los parámetros descriptivos de las variables continuas (siempre que su interpretación tenga sentido) y otra con los de las variables categóricas. Para variables ordinales con >10 categorías se utilizará la misma aproximación que las variables continuas.

3.8.2 Medidas de frecuencia y asociación

Se calculará la incidencia en expuestos (cohorte tratada con vernakalant) y en no expuestos (cohorte no tratada), para cada una de las variables de efectividad expuestas anteriormente). A partir de estas se calculará para cada una de las variables las medidas de asociación el riesgo relativo (RR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y reducción relativa del riesgo (RRR), con sus IC95%.

Se estimará el RR ajustado por comorbilidades y factores clínicos y pronósticos.

3.8.3 Análisis inferencial

Se calculará la proporción de pacientes con cada una de las variables de efectividad expuestas previamente en ambas cohortes (tratados vs no tratados).

Se aplicarán diferentes pruebas de hipótesis según la naturaleza de la variable. Estas pruebas son: prueba exacta de Fisher para variables categóricas, la T de Student para variables continuas y la prueba U de Mann-Whitney para variables ordinales.

Se utilizarán modelos de regresión logística para identificar factores predictivos de ausencia de respuesta y eventos adversos graves. Se utilizará un análisis multivariado de regresión logística por etapas para identificar cualquier factor basal independiente que predijera la ausencia de respuesta o el desarrollo de eventos adversos

Tamaño muestral

Dadas las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio, se ha estimado que el porcentaje de éxito (reversión a ritmo sinusal) se sitúa entorno al 60%. En publicaciones previas el porcentaje de pacientes con reversión a ritmo sinusal tras el tratamiento con vernakalant se sitúa en torno al 77%. Considerando estas estimaciones el número de pacientes a incluir en nuestro estudio es de 166 pacientes por cohorte. Total, de pacientes previstos: 352.

La estimación de tamaño muestral se ha realizado mediante el paquete Epidat 3.1. Quiere ello decir que, a partir de este tamaño muestral, se podrán empezar a obtener conclusiones fiables sobre la variable primaria de eficacia estudio.

4 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizó según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo). El estudio será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Al tener la clasificación administrativa de estudio observacional, sería válido para todos los Centros participantes.

Los pacientes serán identificados mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El estudio se realizará de acuerdo a la actual legislación vigente en relación con los estudios observacionales con medicamentos.

Se garantizará que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los pacientes incluidos en el mismo.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. Atzema CL, Austin PC, Miller E, Chong AS, Yun L, Dorian P. A population-based description of atrial fibrillation in the emergency department, 2002 to 2010. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2013 Dec;62(6):570-577.e7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810031>
2. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 May 7;326(19):1264–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1560803>

3. Fernández de Simón A, Coll-Vinent B, Martín A, Suero C, Sánchez J, Varona M, et al. Cardioversion in recent onset atrial fibrillation. *Emergencias Rev la Soc Esp Med Emergencias* [Internet]. 31(4):227–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31347801>
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* [Internet]. 2001 May 9;285(18):2370–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343485>
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2021 May;74(5):437.e1-437.e116. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893220306953>
6. Margulescu AD, Mont L. Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2017 Aug;15(8):601–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28724315>
7. Agency EM. Brinavess vernakalant hydrochloride. 2010;1(June):1–2.
8. Report A. vernakalant Procedure No. EMEA/H/C/001215. 2011;44(0).
9. FDA, Blank M, McDowell T. FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting. 2014;205.
10. Fernández-Simón A, Martín A, Suero C, Sánchez J, Varona M, Sánchez S, et al. Emergency department prescription of sinus rhythm maintenance therapy for patients treated for atrial fibrillation: a secondary analysis of the HERMES-AF study. *Emergencias Rev la Soc Esp Med Emergencias* [Internet]. 2022;34(2):111–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35275461>

ANEXO 1. Listado de Investigadores

Coordinadores del estudio:

Dra. Belen Ruiz Antorán; Servicio de Farmacología Clínica. HU Puerta de Hierro Majadahonda

Dra. Rosa Capilla Pueyo; Servicio de Urgencias. HU Puerta de Hierro Majadahonda.

Investigador principal del estudio:

Dr. Giuseppe Dominijanni; Servicio de Urgencias. HU Puerta de Hierro Majadahonda.

Investigadores colaboradores del estudio:

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Servicio de Farmacología Clínica: Dra. Arantxa Sancho López / Dr. Antonio F Caballero Bermejo.

Servicio de Cardiología: Dr. Fernández Lozano.

Hospital Universitario de Torrejón

Servicio Urgencias: Dra. Paula Molina