SOTALOL
Taquicardia ventricular y fibrilación auricular

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 13/04/2011

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Sotalol
Indicación clínica solicitada: Taquicardia ventricular y fibrilación auricular
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez, Cristina Calzón Blanco.
Tipo de informe: Original
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Cardiología
Justificación de la solicitud: De elección en displasia. En disfunción de ventrículo izquierdo se usa cuando la amiodarona no es eficaz o cuando hay efectos secundarios.
Fecha recepción de la solicitud: 23/04/2010
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Sotalol
Nombre comercial: Sotalol Teva EFG®, Sotapor®
Laboratorio: Teva Genéricos, Bristol Myers Squibb
Grupo terapéutico: ß-bloqueantes adrenérgicos no cardioselectivos. Código ATC: C07AA
Vía de administración: oral
Tipo de dispensación: Receta médica
Vía de registro: Nacional

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Sotalol Teva 80 mg EFG® comprimidos	30	800060	0,1€	0,07€
Sotapor 80 mg comprimidos	30	661678	0,1€	0,07€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[1].

4.1 Mecanismo de acción.

Es un agente hidrofílico bloqueante de receptores β-adrenérgicos no selectivo, carente de actividad simpaticomimética intrínseca y de actividad estabilizadora de membrana.

Tiene dos propiedades antiarrítmicas, como bloqueante de β-adrenoreceptores y prolongando la duración del potencial de acción cardíaco (Clase II de Vaughan Williams). Sotalol prolonga uniformemente la duración del potencial de acción en tejidos cardíacos ya que retrasa la fase de repolarización. Sus efectos principales son la prolongación de los períodos refractarios efectivos de las rutas accesorias auricular y ventricular.

Los isómeros d- y l- de sotalol HCL tienen efectos antiarrítmicos de Clase III similares mientras que el isómero l- es virtualmente responsable de toda la actividad β-bloqueante. Su actividad bloqueante de receptores β-adrenérgicos produce una reducción de la frecuencia cardiaca (efecto cronotrópico negativo) y una reducción limitada de la contractilidad (efecto inotrópico negativo). Inhibe la liberación de renina tanto en reposo como durante el ejercicio. Produce una gradual pero significativa reducción de las presiones sanguíneas, sistólica y diastólica, en pacientes hipertensos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

▪ **AEMyPS[1]:**

Profilaxis de:

- taquicardias ventriculares amenazantes para la vida;
- taquicardias ventriculares sintomáticas y no sostenidas documentadas en ausencia de fallo cardíaco no controlado;
- taquicardias supraventriculares documentadas en ausencia de fallo cardíaco no controlado cuando sea necesario un tratamiento (por ejemplo, mantenimiento del ritmo sinusal tras el cambio de fibrilación atrial o flutter atrial). (noviembre de 1980).

▪ **FDA[2]:**

- tratamiento de arritmias ventriculares documentadas, como la taquicardia ventricular sostenida, que a juicio del facultativo tengan un riesgo para la vida.
- mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular sostenida que están en ritmo sinusal. (octubre 1992).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis inicial es de 80 mg administrados en 1 sola dosis o dividida en 2 dosis administradas cada 12 horas. Los aumentos de dosis deben estar separados por intervalos de 2 o 3 días hasta alcanzar el estado estacionario y permitir la monitorización del intervalo QT.

4.4 Farmacocinética.

Su biodisponibilidad vía oral es mayor del 90%, alcanzando su Cmáx entre 2,5 y 4 horas tras la administración y el estado de equilibrio tras 2-3 días. La ingesta reduce la absorción. Se elimina en un 80-90% inalterado, por excreción renal y el resto por heces.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Sotalol	Amiodarona	Propanolol
Presentación	Comprimidos 80 mg	Comprimidos 200 mg	Comprimidos de 10 mg
Posología	-Dosis inicial 80 mg -Dosis de mantenimiento 160-320 mg	-Dosis inicial 600-1000 mg/día -Dosis mantenimiento 100-400 mg/día	-10-40 mg tres o cuatro veces/día
Indicaciones	-Arritmias ventriculares y supraventriculares	-Arritmias cuando no respondan a otros antiarrítmicos o estos no se toleren	-Control de arritmias
Contraindicaciones	-Enf. de síndrome del seno -Bloqueo cardíaco A-V de 2º y 3º grado, excepto pacientes con marcapasos funcionante -Síndromes de QT largo -Torsades de pointes -Bradicardia sinusal sintomática -IC congestiva no controlada -Shock cardiogénico -Anestesia -Feocromocitoma no controlado -Hipotensión (excepto la debida a arritmias) -Fenómeno de Raynaud y trastornos circulatorios periféricos graves -Antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma	-Enf. del seno en pacientes sin marcapasos -Bloqueo cardíaco A-V de 2º y 3º grado, excepto pac con marcapasos funcionante -Asociación con fármacos que induzcan torsades de pointes -Bradicardia sinusal y bloqueo sinoauricular -Alteraciones de la función tiroidea	-Enf. de síndrome del seno -Bloqueo cardíaco A-V de 2º y 3º grado, excepto pacientes con marcapasos funcionante -Bradicardia -Shock cardiogénico -Hipotensión -Acidosis metabólica -Trastornos circulatorios periféricos graves -IC no controlada

	bronquial -Acidosis metabólica -Insuficiencia renal		
Advertencias y precauciones	-Retirada abrupta -Proarritmia -Trastornos electrolíticos (hipokalemia e hipomagnesemia) -IC congestiva -IAM reciente -Prolongación excesiva del intervalo QT -Antecedentes de reacciones anafilácticas -Anestesia -Diabetes mellitus -Tirotoxicosis -IR -Psoriasis	-Evitar la exposición solar -Trastornos tiroideos -Monotorizar transaminasas -Anestesia	-Retirada abrupta -Cirrosis descompensada -Trastornos electrolíticos (hipokalemia e hipomagnesemia) -IC congestiva -IAM reciente -Prolongación excesiva del intervalo QT -Antecedentes de reacciones anafilácticas -Anestesia -Diabetes mellitus -Tirotoxicosis -IR

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para la indicación de arritmia ventricular por displasia del ventrículo derecho se ha realizado una búsqueda en Medline de metaanálisis no encontrándose ninguno. En cuanto a las revisiones encontradas todas citan como referencia el estudio de Witcher de 1992[3]. Se dispone también de otro estudio reciente (Marcus et al, 2009[4]).
En disfunción severa del ventrículo izquierdo no se ha encontrado ningún ensayo clínico, tan solo existe para el racémico d-sotalol un ensayo clínico (SWORD[5]) en el que se observó un aumento de mortalidad en los pacientes del brazo de d-sotalol, comparado con placebo.
En taquicardias ventriculares en pacientes con descargas asociadas al desfibrilador implantable se encontró un ensayo clínico que lo evalúa (Pacífico el al[6]).
En fibrilación auricular se dispone de un ensayo (Singh et al[7]) que evalúa la eficacia del sotalol frente a placebo y amiodarona.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

- Arritmia ventricular por displasia del ventrículo derecho

Tabla 1. Wichter et al Circulation 1992[3].

Estudio prospectivo y retrospectivo en 81 pacientes con enfermedad arritmogénica del ventrículo derecho y taquicardia ventricular (TV) inducible o no inducible durante estimulación ventricular programada.
-Criterios de inclusión: taquicardias ventricular documentada, ECG e imágenes de resonancia magnética, angiografías de ambos ventrículos y coronaria y biopsia endomiocardial.
-Criterios de exclusión: enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía dilatada o hipertrófica y enfermedad valvular congénita o adquirida. También pacientes con taquicardia ventricular idiopática tras dar negativas pruebas morfológicas, funcionales y enfermedad estructural del corazón.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Sotalol	Amiodarona	Ia,IIb	Ic	ß	V	Combinaciones
Prevención de arritmias en pacientes con TV inducible (%)	68,4	15,4	5,6	12	0	0	15,4
Prevención de arritmias en pacientes con TV no inducible (%)	82,8	25	0	17,4	28,6	50	9,1

S = sotalol, A = amiodarona, Ia, Ib, Ic. Antiarrítmicos según clasificación Vaughan Williams; β. β bloqueantes ; V. verapamilo

El estudio de Marcus et al[4] en una cohorte de 95 pacientes con displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) caracterizados de forma rigurosa, ha mostrado que, los beta-bloqueantes (atenolol, metoprolol, bisoprolol y carvedilol) no tuvieron efectos nocivos ni protectores contra las AV clínicamente relevantes HR: 1.75 (IC 95% 0,48-6,37, p=0,4); el estudio puso de manifiesto también que el sotalol no era eficaz, estando asociado con un mayor riesgo de arritmia ventricular HR: 2.55 (IC 95% 1,02-6,39, p=0,045) y que la amiodarona

era el fármaco con una mayor eficacia HR:0,25 (IC95% 0,07-0,95 p=0,41). Los fármacos antiarrítmicos de clase I resultaron eficaces tan sólo en una minoría de pacientes con DAVD.

- Taquicardia ventricular en disfunción severa de ventrículo izquierdo
No se ha encontrado ningún ensayo clínico que evalúe sotalol en esta patología en concreto.

- Descargas apropiadas de DAI (desfibrilador automático implantable)

Tabla 2. Pacifico et al. The New England Journal of Medicine 1999[6]

Estudio multicéntrico en 302 pacientes, doble ciego con control placebo y grupos paralelos estratificados en función de la fracción de eyección ventricular izquierda (<30 or > 30). El seguimiento fue de 12 meses.
La dosis inicial de soltalol fue 120 mg/12 horas ajustada a criterio del investigador entre 80 y 160 mg para optimizar la eficacia y evitar efectos adversos.
La variable principal de eficacia fue la muerte por cualquier causa o aparición de un primer shock por cualquier causa.
La variable secundaria fue la frecuencia de shock durante el periodo de seguimiento.
-Criterios de exclusión: candidatos a transplante cardiaco, taquicardia ventricular incesante, antiarritmicos de clase I y III menos de 5 vidas medias antes de la randomización, amiodarona menos de tres meses antes, intervalo QT< 15 mseg en ausencia de fármacos, prolongación del intervalo QT, síndrome coronario agudo, fallo cardiaco y fracaso de desfibrilación en el momento de la implantación.

Resultados

	Placebo (n=151)	Sotalol (n=151)	RRR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Muerte por cualquier causa	7 (5%)	4 (3%)	43% (-91%-83%)	1.99% (-2.33 a 6.21%)	50
Aparición de primer shock por cualquier causa	73 (48%)	45 (30%)	38% (17%-54%)	18.5% (7.74% a 29.4%)	5 (3 a 13)
Estimación de supervivencia libre de shock	74 (46%)	104 (66%)			

- Fibrilación Auricular

Tabla 3. Singh et al. The new England Journal of Medicine. 2005[7]

Estudio en 665 pacientes, randomizado, doble ciego con control placebo. Los pacientes recibieron amiodarona, soltalol o placebo. El seguimiento fue de 1 a 4.5 años.
La dosis de amiodarona fue 800 mg/24 horas durante los primeros 14 días, 600 mg/24 horas los siguientes 14 días, 300 mg/24 horas el resto del primer año y 200 mg/24 horas el resto de tratamiento. El régimen de sotalol fue 80 mg/12 horas la primera semana y 160 mg/12 horas el resto de tratamiento.
La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta recurrencia de la fibrilación auricular.
-Criterios de inclusión: fibrilación auricular confirmada con electrocardiograma en las últimas 72 horas.
-Criterios de exclusión. Pacientes con flutter, fibrilación auricular paroxística, fallo cardíaco aclaramiento inferior a 60ml/min, intolerancia a beta-bloqueantes e historia de alargamiento de segmento QT.

Resultados

	Amiodarona (A)			**Sotalol (S)**			**Placebo (P)**			**Valor p**		
	N	DhR	TR al año	N	DhR	TR al año	N	DhR	TR al año	A vs S	A vs P	S vs P
Análisis por ITT	258	487	48	244	74	68	132	6	87	0.002	0.001	0.001
	206	809	35	195	209	60	90	13	82	0.001	0.001	0.001
Duración de FA												
< 1 año	148	832	31	150	238	56	75	14	79	0.004	0.001	0.001
> 1 año	51	487	45	44	78	74	13	9	92	0.01	0.002	0.04
Isquemia cardiaca												
Presente	51	569	40	47	428	50	22	16	83	0.53	0.001	0.001
Ausente	155	867	34	148	180	63	68	13	83	0.001	0.001	0.001
FA sintomática												
Presente	126	763	38	119	218	59	55	10	83	0.02	0.001	0.001
Ausente	80	832	31	76	160	62	35	16	80	0.001	0.001	0.04

- DhR: media de días hasta recurrencia
- TR al año: tasa de recurrencia al año

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Wichter et al: estudio no randomizado, parcialmente retrospectivo que parte de pacientes recurrentes a tratamientos previos antiarrítmicos. La asignación a un grupo de tratamiento u otro ha sido a veces arbitrario y no estaban definidas las dosificaciones de los fármacos.
- Pacifico et al, Bramah N et al: estudios randomizados, doble ciego con un diseño adecuado. El estudio Pacífico emplea control placebo, mientras los otros dos estudios, utilizan la

amiodarona que es un comparador más adecuado. La variable principal evaluada en los tres estudios puede considerarse como una mejora clínica relevante.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- Arritmia ventricular por displasia del ventrículo derecho
Witcher el al[8]: Se deben usar fármacos antiarrítmicos en dosis única para suprimir las recurrencias de taquicardias ventriculares en pacientes de bajo riesgo con cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Sotalol (de preferencia) o amiodarona en combinación con beta-bloqueantes mostraron las mayores tasas de eficacia.

- Descargas apropiadas de DAI (desfibrilador automático implantable)
Chaki et al[9]: Sería apropiado emplear sotalol sustituyendo a los beta-bloqueantes en pacientes con DAI. Sin embargo son necesarios más estudios randomizados de no inferioridad que comparen sotalol con metoprolol, bisoprolol o carvedilol y evalúen la mortalidad como variable principal de eficacia.

- Fibrilación auricular
Eagle et al[10]: Un metaanálisis de 44 ensayos clínicos, muestra una elevada tasa de recurrencia de fibrilación auricular con las terapias antiarritmicas de mantenimiento y todos los fármacos excepto amidarona y propafenona se asocian con un riesgo significativo de pro-arritmia. En el manejo de patologías concomitantes, flecainida, propafenona y sotalol son los agentes de primera línea si no existe ninguna alteración cardiaca ni hipertensión no complicada. Sotalol no debe emplearse si existe bradicardia o sensibilidad a beta-bloqueantes. En pacientes con enfermedad de arterias coronarias se recomienda iniciar tratamiento con sotalol, seguido de amiodarona o ablación. Si existe fallo cardiaco se emplearía amiodarona seguida de ablación, si el tratamiento farmacológico no es eficaz.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

➢ **Guías de Práctica clínica**

Guía de práctica Clínica del ACC/AHA/ESC 2006[11]

- Arritmia ventricular por displasia del ventrículo derecho: Establece que el sotalol es una opción terapéutica razonable para reducir los síntomas de la taquicardia ventricular en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo debida a infarto de miocardio previo, que no responden al tratamiento farmacológico con beta-bloqueantes. Sin embargo, estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos, aportando un grado de evidencia muy bajo.
- Descargas apropiadas de DAI: El sotalol es eficaz para suprimir las arritmias auriculares y ventriculares, basándose en un único estudio (Pacífico et al, expuesto anteriormente). La combinación de beta-bloqueantes y amiodarona sería otra alternativa.

➢ **Evaluaciones previas por organismos independientes**

Guía NICE[12]: En pacientes con FA paroxística con o sin alteraciones cardiacas estructurales, debe emplearse soltalol, flecainida o propafenona cuando la supresión de los síntomas no se consigue con el tratamiento estándar (beta-bloqueantes).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)[1]

Las reacciones adversas más frecuentes de sotalol derivan de sus propiedades beta-bloqueantes. Son normalmente transitorias, y raramente se precisa la interrupción del

tratamiento. Normalmente desaparecen al disminuir la dosis. Las reacciones adversas más graves son aquellas debidas a los efectos proarrítmicos, incluyendo las torsades de pointes.
Las reacciones adversas más frecuentes son:
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático*:* trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipoglucemia.
- Trastornos psiquiátricos*:* depresión, ansiedad.
- Trastornos del sistema nervioso*:* mareos, dolor de cabeza, alteraciones del sueño, parestesia, fatiga, astenia.
- Trastornos oculares*:* trastornos visuales.
- Trastornos cardiovasculares*:* bradicardia sinusal, trastornos de la conducción atrioventricular, disnea, dolor torácico, palpitaciones, edema, anormalidades en el ECG, hipotensión, proarritmia, síncope, fallo cardiaco, presíncope, Síndrome de Raynaud; agravación de claudicación intermitente preexistente;
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*:* bronconconstricción, disnea, especialmente en pacientes con insuficiencia respiratoria obstructiva;
- Trastornos gastrointestinales*:* nauseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia;
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*:* diversas manifestaciones cutáneas, incluyendo erupciones tipo psoriasis o exacerbación de la psoriasis), exantema, rash, prurito, fotosensibilidad, diaforesis;
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y huesos*:* calambres musculares, artralgia, mialgia;
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: alteraciones de la función sexual;
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: fiebre.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- **FDA**[2]**:** La FDA introduce una “black box” (alerta de seguridad en su ficha técnica) advirtiendo que, para reducir el riesgo de arritmias, los pacientes que inician o reintroducen tratamiento con sotalol debería ser monitorizados electrocardiograficamente al menos durante tres días. El aclaración de creatinina debe calcularse para optimizar la dosis de cada paciente.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales[1]

- **Precauciones**

-Pediatría
Debido a la falta de datos, no está indicado el uso de sotalol en niños.
-Embarazo
En humanos, sotalol atraviesa la placenta. Debido a sus propiedades farmacológicas, pueden aparecer efectos adversos en el feto y neonato si se utiliza sotalol al final del embarazo. Por tanto, sólo si es realmente necesario puede administrarse sotalol durante el embarazo.
Debería hacerse un cuidadoso control del neonato durante las primeras 48-72 horas después del parto, si no fue posible interrumpir el tratamiento materno con sotalol 2-3 días antes del parto.
-Lactancia
Sotalol se excreta en la leche materna en cantidades relativamente grandes. Se ha descrito hipoglucemia y bradicardia en lactantes cuyas madres estaban siendo tratadas con algunos beta-bloqueantes con baja unión a proteínas plasmáticas. Por consiguiente, no se aconseja la lactancia durante el tratamiento.
-Ancianos
La posología inicial no tiene que adaptarse con la edad. Puede ser necesario modificar la dosis si debido a la edad se produce insuficiencia renal.
-Insuficiencia Renal
La posología debe ajustarse en función del aclaramiento de la creatinina, ya que sotalol se excreta principalmente en la orina. También habría que tener en cuenta el ritmo cardíaco (no debería ser inferior a 50 latidos por minuto) y el efecto clínico.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Posología recomendada
> 60	Dosis habitual
30 – 60	Media dosis
10 - 30	Un cuarto de la dosis
< 10	Evitar sotalol

-Insuficiencia hepática.
No se requieren ajustes de la posología.
- Bradicardia
Si el ritmo cardíaco desciende a 50-55 pulsaciones por minuto en reposo y los pacientes presentan síntomas relacionados con bradicardia, debe disminuirse la dosis. La bradicardia aumenta el riesgo de torsades de pointes.
- Bloqueo atrioventricular de primer grado
Dado su efecto cromotrópico negativo, sotalol debe administrarse con precaución a pacientes con bloqueo atrioventricular de primer grado.
- Insuficiencia cardiaca
Se aconseja precaución al inicio del tratamiento con sotalol y durante el ajuste de dosis, en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda en tratamiento (con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, digitalis...). Debido a sus propiedades beta-bloqueantes, sotalol puede disminuir adicionalmente la contractibilidad del miocardio y precipitar una descompensación repentina de la insuficiencia cardiaca grave.
- Infarto de miocardio reciente
En los pacientes que han sufrido infarto de miocardio con la función ventricular izquierda disminuida, debe evaluarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento con sotalol. Si el tratamiento es realmente necesario, durante el inicio y cualquier modificación posterior de la posología es fundamental la monitorización. Debe evitarse sotalol en pacientes con una fracción de eyección ≤ 40% sin arritmias ventriculares graves.
- Alteraciones electrolíticas
No debe emplearse sotalol en pacientes con hipokaliemia o hipomagnesemia antes de corregir el desequilibrio. Debe controlarse estrechamente el balance electrolítico y ácido-base en pacientes con diarrea grave o crónica, o en pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos que provocan depleción de magnesio y/o potasio.
-Anafilaxia
Debido a sus propiedades beta-bloqueantes, sotalol puede agravar las reacciones anafilácticas y causar resistencia al tratamiento con dosis normales de adrenalina en pacientes propensos a reacciones anafilácticas graves de cualquier origen, y especialmente si son debidas a floctafenina o a contrastes iodados o aparecen durante la terapia de desensibilización.
- Tirotoxicosis
Debido a sus propiedades beta-bloqueantes, sotalol puede enmascarar los signos cardiovasculares de tirotoxicosis.
- Psoriasis
Tiene que reconsiderarse su prescripción, ya que se ha descrito la exacerbación de esta enfermedad con beta-bloqueantes.
- Diabetes mellitus
Informar al paciente y aumentar el auto-control de la glucemia al inicio del tratamiento. Los signos de hipoglucemia pueden estar enmascarados, en concreto taquicardia, palpitaciones y sudor.
- Cambios en el electrocardiograma
Si se observa una excesiva prolongación del intervalo QT (> 480 min.), se requiere un control estricto y una nueva evaluación de la relación beneficio/riesgo. El riesgo de torsades de pointes es proporcional al grado de prolongación del intervalo QT.
- Anestesia general
Debido a sus propiedades beta-bloqueantes, sotalol puede disminuir la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. La continuación del tratamiento con sotalol disminuye el riesgo de arritmia, isquemia miocárdica y crisis hipertensivas.
Hay que informar al anestesista que el paciente está en tratamiento con sotalol. Si se juzga necesario interrumpir el tratamiento, se considera suficiente un plazo de 48 horas para recuperar la sensibilidad a las catecolaminas. En algunos casos, no puede interrumpirse el tratamiento con sotalol.

En pacientes con isquemia cardiaca o enfermedad coronaria, es preferible continuar el tratamiento hasta la intervención, dado el riesgo asociado a la interrupción brusca de los beta-bloqueantes.
En caso de urgencia o si es imposible interrumpir el tratamiento, se debe administrar previamente al paciente una cantidad suficiente de atropina para evitar predominancia vagal, volviéndola a administrar en función de las necesidades. Deben emplearse anestésicos con una mínima acción depresora del miocardio y debe compensarse cualquier pérdida de sangre.

➢ **Contraindicaciones:**

- Síndromes QT prolongados (congénitos o adquiridos).
- Torsades de pointes.
- Hipersensibilidad conocida a sotalol, sulfonamidas o alguno de los excipientes de la formulación.
- Asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Insuficiencia cardíaca no controlada.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo atrioventricular de 2° y 3° grado, sin ma rcapasos.
- Angina de pecho Prinzmetal.
- Enfermedad del seno (incluyendo bloqueo sino-atrial) sin marcapasos.
- Bradicardia (< 50 latidos/minuto).
- Fenómeno de Raynaud y alteraciones circulatorias periféricas.
- Feocromocitoma no tratado.
- Hipotensión arterial (excepto cuando se debe a arritmias).
- Anestesia, que produce depresión del miocardio.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).
- Acidosis metabólica.
- Combinación con sustancias que causan torsades de pointes:
  - Antiarrítmicos clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida…).
  - Antiarrítmicos clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida…).
  - Algunos neurolépticos (tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina. ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol…).
  - Otros principios activos como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV, moxifloxacino.
- Floctafenina

➢ **Advertencias**

No interrumpir nunca el tratamiento bruscamente en pacientes con angina de pecho: podría causar arritmias graves, infarto de miocardio y muerte súbita, o podría desenmascarar una enfermedad cardíaca coronaria latente. Se recomienda controlar los pacientes, especialmente si sufren isquemia cardíaca, y disminuir la dosis gradualmente en 1-2 semanas.
Los efectos adversos más graves de los principios activos antiarrítmicos son el empeoramiento de arritmias preexistentes o provocar nuevas arritmias. Los principios activos que prolongan el intervalo QT, incluyendo sotalol, pueden provocar torsades de pointes.

➢ **Interacciones:**

Asociaciones contraindicadas*:*

- Floctafenina: en caso de shock o hipotensión inducida por floctafenina, sotalol impide el mecanismo de compensación cardiovascular.
- Medicamentos inductores de torsades de pointes: principios activos antiarrítmicos clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida), y principios activos antiarrítmicos clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida…), algunos neurolépticos (tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol…), bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV, moxifloxacino. Aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes.

Asociaciones no recomendadas:

- Halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, metadona: Aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes.
- Si es posible, hay que interrumpir los medicamentos inductores de torsades de pointes, a no ser que se trate de un antiinfeccioso. Si no se puede evitar la combinación, debe medirse el intervalo QT previamente y controlarse el ECG.

- Diltiazem, verapamilo: Como con otros beta-bloqueantes, pueden aparecer alteraciones en el automatismo (bradicardia excesiva, parada sinusal), alteraciones de la conducción atrioventricular y sinoatrial y fallo cardíaco (efecto sinérgico). Este tipo de combinación sólo deberá utilizarse con estrecho control clínico y del ECG, especialmente en ancianos y al inicio del tratamiento

Asociaciones que requieren precauciones de empleo*:*

- Medicamentos hipokaliemiantes (diuréticos ahorradores de potasio, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida, amfotericina B (IV)): Aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes. Debería corregirse cualquier disminución en los niveles de potasio antes de administrar el producto. Es necesario control clínico, electrolítico y del ECG.
- Medicamentos inductores de bradicardia (antagonistas del calcio inductores de bradicardia: diltiazem, verapamilo; antihipertensivos de acción central tales como clonidina, guanfacina, alfa-metildopa; glucósidos digitálicos incluyendo digoxina; antiarritmicos de clase Ia y Ic; mefloquina; inhibidores de la colinesterasa tales como los utilizados en la enfermedad de Alzheimer p. ej. donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina, neostigmina, piridostigmina, ambemonio; pilocarpina, otros agentes beta-bloqueantes). Aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes, dado que las propiedades de sotalol también inducen torsades de pointes. Es necesario el control clínico y del ECG.

Adicionalmente, para los antihipertensivos de acción central, puede producirse hipertensión de rebote si se interrumpen bruscamente.

- Anestésicos volátiles halogenados: sotalol disminuye el mecanismo de compensación cardiovascular (los beta-agonistas pueden emplearse durante el procedimiento para ayudar a los beta-bloqueantes). Como regla general, no debería interrumpirse el tratamiento con sotalol y nunca debe interrumpirse bruscamente.
- Insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes: Todos los beta-bloqueantes pueden enmascarar ciertos signos de hipoglucemia: palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los beta-bloqueantes no cardioselectivos aumentan la incidencia y gravedad de la hipoglucemia. Informar al paciente y aumentar el autocontrol sanguíneo, especialmente al inicio del tratamiento.
- Propafenona: Alteraciones de la contractibilidad, automatismo y conducción (inhibición de los mecanismos simpaticomiméticos compensatorios). Es necesario el control clínico y del ECG.
- Baclofeno: Aumento del efecto antihipertensivo. Debe controlarse la tensión arterial y ajustarse si es necesario la dosis del antihipertensivo.
- Lidocaína (administración intravenosa): Aumento de los niveles plasmáticos de lidocaína, con posibles efectos adversos neurológicos y cardíacos (por disminución del aclaramiento hepático de lidocaína). Se requiere control clínico y del ECG.

Asociaciones a tener en cuenta*:*

- AINES (se extrapolan los datos de indometacina): Disminuyen el efecto antihipertensivo (los AINES inhiben las prostaglandinas vasodilatadoras; los AINES pirazólicos retienen sodio y agua).
- Antidepresivos del grupo de la Imipramina (tricíclicos), neurolépticos fenotiazínicos, amifostina: Aumento del efecto antihipertensivo y riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
- Bloqueantes de los canales de calcio (dihidropiridinas): hipotensión, fallo cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca latente o incontrolada (efecto inotrópico negativo de dihidropiridinas (in vitro), más o menos marcado dependiendo del producto, y susceptible de adicionarse al efecto inotrópico negativo de sotalol). La presencia de sotalol puede también minimizar la reacción refleja simpática que se produce por la excesiva repercusión hemodinámica.
- Dipiridamol (administración intravenosa): Aumenta el efecto antihipertensivo.

7. AREA ECONÓMICA

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	
	Sotalol 80-160 mg	**Amiodarona (Trangorex® 200 mg)**
Precio unitario (PVL+IVA) *	0.07	0.09
Posología	80-160 mg/12 horas	400-600 mg/día
Coste día	0.14-0.28 €	0.18-0.27 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-0.04/+0.01 €	

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- El sotalol ha demostrado una eficacia y perfil de seguridad similar a la amiodarona en el tratamiento de arritmias ventriculares y fibrilación auricular. En arritmia ventricular por displasia del ventrículo derecho sólo existe un ensayo que haya demostrado la eficacia del sotalol (Witcher et al). Sin embargo todas las revisiones y Guías de Práctica Clínica hacen alusión a él y aunque el nivel de evidencia es bajo, el uso del sotalol en la práctica clínica ha quedado establecido como primera línea. En las descargas apropiadas del DAI, también resulta eficaz, sin embargo los resultados se han obtenido en un único ensayo frente a placebo. Mientras, en la taquicardia ventricular en disfunción severa de ventrículo derecho no existen estudios que respalden su uso.
Estas Guías de Práctica Clínica que recomiendan el uso de sotalol en arritmia ventricular y descargas apropiadas del DAI aportan un nivel de evidencia muy bajo, basándose únicamente en opiniones de expertos (arritmia ventricular) o en un solo ensayo frente a placebo (descargas apropiadas del DAI).

Como conclusión, a pesar de que la evidencia científica no es muy consistente, dado que todas las guías de práctica lo recomiendan, se propone incluir el sotalol en la guía farmacoterapéutica del hospital en las siguientes indicaciones:
- Taquicardia ventricular en displasia arritmogénica de ventrículo derecho.
- Taquicardia ventricular en pacientes con disfunción severa de ventrículo izquierdo cuando la amiodarona este contraindicada.
- Descargas apropiadas del DAI cuando los beta-bloqueantes no resulten efectivos.
- Fibrilación auricular para mantenimiento del ritmo sinusal cuando los beta-bloqueantes no resulten efectivos.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 20/04/2011 Fecha de notificación: 25/05/2011

"Decisión adoptada por la CFyT" :Incluir en Guía farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:
- Taquicardia ventricular en displasia arritmogénica de ventrículo derecho.
- Taquicardia ventricular en pacientes con disfunción severa de ventrículo izquierdo cuando la amiodarona este contraindicada.
- Descargas apropiadas del DAI cuando los beta-bloqueantes no resulten efectivos.
Fibrilación auricular para mantenimiento del ritmo sinusal cuando los beta-bloqueantes no resulten efectivos.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Cristina Calzón Blanco declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1 Ficha técnica de Sotalol. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=65347&fichaCompleta=S
2 Betapace® (Sotalol HCl). Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019865s019lbl.pdf
3 Wichter T, Borgreffe M, Haverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patinets with arrythmogenic right ventricular disease: results in patints with inducible and non-inducible ventricular tachycardia. Circulation 1992; 86:29-37.
4 Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009 Aug 11;54(7):609-15.
5 Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Freidman PL, MacNeil DJ, Pitt B, Pratt CM, Rodda BE, Schwartz PJ. Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). Am J Cardiol. 1995 May 15;75(15):1023-7
6 Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, Prystowsky EN. Prevention of implantable desfibrillator shocks by treatment with sotalol. N Engl J Med. 1999 Jun 17;340(24):1855-62
7 Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezecowitz M. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med. 2005 May 5;352(18):1861-72.
8 Wichter T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Böcker D, Breithardt G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD?. Herz. 2005 Mar;30(2):91-101
9Chaki AL, Caines AE, Miller AB. Sotalol as adjunctive therapy to implantable cardioverter-defibrillators in heart failure patients. Congest Heart Fail. 2009;15(3):144-7.

10 Eagle KA, Cannom DS, Garcia DA. Management of atrial fibrillation: translating clinical trial data into clinical practice. Am J Med. 2011;124(1):4-14.
11 Guías de Práctica Clínica del ACC/AHA/ESC 2006 sobre el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardiaca súbita.Versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2006;59(12):1328.e1-51.
12 Atrial fibrillation. The management of atrial fibrillation. Disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10982/30055/30055.pdf