Artículo de Revisión

Después de tres décadas del Estudio CAST, ¿Se puede todavía administrar flecainida con seguridad?

After three decades of the CAST Study, can flecainide still be administered safely?

Oscar A. Pellizzón, Sebastián Nannini

Centro de Arritmias Cardíacas. Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 26 de Octubre de 2023
Aceptado después de revisión
el 19 de Enero de 2024
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Palabras clave:
Flecainida.
Arritmia ventricular.
Taquicardia supraventricular.
Canalopatías.
Cardiopatía isquémica.

RESUMEN

Flecainida es un fármaco antiarrítmico I-C que fue aprobado para el tratamiento de taquicardia ventricular sostenida, subsiguientemente para el control del ritmo en la fibrilación auricular, y en la actualidad juega un rol importante en las arritmias ventriculares idiopáticas. Siguiendo los resultados del estudio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), flecainida fue contraindicada en pacientes con cardiopatía isquémica y estructural debido al efecto proarrítmico observado en este estudio. Estudios clínicos recientes en pacientes con enfermedad coronaria crónica y/o isquemia residual mostraron un buen perfil de seguridad. Otros ensayos en pacientes con cardiomiopatía arritmogénica ventricular derecha y taquicardiomiopatía demostraron excelente eficacia y ausencia de efectos proarrítmicos. El objetivo de esta revisión es establecer el uso actual de flecainida luego del CAST, así como delinear su perfil farmacológico e indicaciones basadas en las recientes evidencias.

Keywords:
Flecainide.
Ventricular arrhythmias.
Supraventricular tachycardia.
Channelopathy.
Ischemic heart disease.

After three decades of the CAST Study, can flecainide still be administered safely?

ABSTRACT

Flecainide is an IC antiarrhythmic drug (AAD) that was approved for the treatment of sustained ventricular tachycardia (VT) and subsequently for rhythm control of atrial fibrillation (AF). They also play an important role in the treatment of idiopathic ventricular arrhythmias. Following the results of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial study (CAST), flecainide was contraindicated in patients with ischemic and structural heart disease, due to their proarrhythmic effect. Recent studies carried out on patients with chronic coronary heart disease and/or residual ischemia have shown a good safety profile. In addition, other studies have shown excellent efficacy and absence of proarrhythmic effects of flecainide in patients with structural heart disease such as arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) and tachycardia-induced cardiomyopathy. The purpose of this review is to evaluate the appropriate use of flecainide in the different patient subgroups, in the light of new evidence and new diagnostic and therapeutic tools available.

INTRODUCCIÓN

En la era de la ablación transcatéter los fármacos antiarrítmicos todavía tienen un rol, ya sean administrados de manera aislada o combinados con estas terapias no farmacológicas.

Uno de estos fármacos es flecainida, un antiarrítmico clase I-C que fue aprobada por la FDA *(Food and Drug Administration)* en 1984 para el tratamiento de taquicardia ventricular sostenida.

Sin embargo, el estudio CAST *(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)* publicado en 1991 condicionó y limitó el uso de este fármaco en la práctica clínica debido al exceso de mortalidad en pacientes post infarto agudo de miocardio tratados con agentes I-C, donde hubo un significante número de muertes y paros cardíacos por arritmias cuando se los comparó con el placebo[1].

Luego de 30 años de su publicación, es conveniente realizar una reevaluación del CAST. Es importante subrayar la escasez de datos que se tienen actualmente en relación al uso de flecainida en la enfermedad arterial coronaria sin infarto previo o isquemia inducible con función ventricular preservada, en pacientes con cardiopatía estructural no isquémica y sin cardiopatía estructural.

Autor para correspondencia: **Dr. Oscar A. Pellizzón.** Cochabamba 1231, Piso 7. Rosario - 2000. Santa Fe. *e-mail:* oapellizzon@gmail.com

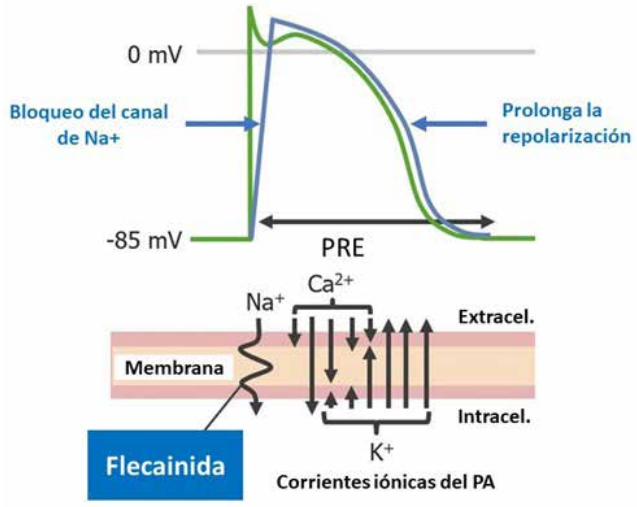

FIGURA 1
Efecto de flecainida sobre el potencial de acción. Flecainida provoca una disminución de la fase 0 con mínima prolongación de la repolarización.

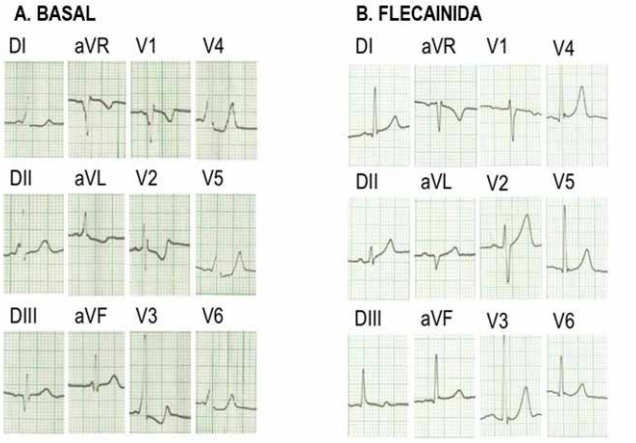

FIGURA 2
A. Electrocardiograma con preexcitación ventricular postero septal derecha. **B.** Luego de la administración de flecainida se observa la desaparición de la preexcitación ventricular por prolongar el período refractario anterógrado.

El objetivo de esta revisión es establecer el uso actual de flecainida luego del CAST, así como delinear su perfil farmacológico e indicaciones basadas en las recientes evidencias.

EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE FLECAINIDA

La flecainida es una molécula que se une al estado abierto de la corriente rápida del canal de Na+ Nav 1.5 dependiente de la frecuencia y el voltaje[2]. El principal efecto electrofisiológico es la disminución del ascenso de la fase 0 del potencial de acción del His-Purkinje y miocardio ventricular, produciendo una reducción en la velocidad de conducción que es proporcional a la frecuencia cardíaca *(Figura 1)*. Es muy eficaz en áreas caracterizadas por conducción lenta, y en estos casos, al disminuir aún más esa conducción puede interrumpir taquiarritmias. En el miocito auricular incrementa la refractariedad, disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción, y en las vías accesorias prolonga la refractariedad anterógrada y retrógrada, siendo más pronunciada en la vía retrógrada de manera uso-dependiente. También se ha demostrado en los portadores de dispositivos implantables que incrementa el umbral de captura ventricular.

Un efecto adicional de flecainida es una acción inhibitoria del componente rápido de la corriente retardada rectificadora de K+ y canales de $K_{(ito)}$[3,4]. Además, bloquea los canales de rianodina (RYR2), reduciendo la liberación de calcio en presencia de defectos moleculares del retículo sarcoplásmico[5]. También reduce el flujo de Na+ y Ca++ sobre las células miocárdicas ejerciendo un efecto inotrópico negativo.

El tracto gastrointestinal absorbe la flecainida casi totalmente, presentando una biodisponibilidad del 85-90% y alcanzando una concentración pico en 1-3 horas. La vida media es de 12-27 horas. Actualmente, existe una forma de presentación farmacológica de acción prolongada presentando una máxima concentración durante 26 horas.

Flecainida puede presentar efectos indeseables relacionados a sus propiedades anestésicas como mareos, trastornos visuales y gastrointestinales, cefaleas y gusto metálico.

INDICACIONES DE FLECAINIDA

1. FLECAINIDA EN TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES

1a. Sindrome de Wolff-Parkinson-White.

El sustrato anatómico del síndrome de Wolff-Parkinson-White es la presencia de una vía accesoria, la cual puede conducir de manera anterógrada y retrógrada. La flecainida puede disminuir o bloquear la conducción de esa vía en un 40% de forma anterógrada, y en el 50% de manera retrógrada *(Figura 2)*. Puede ser utilizada a largo plazo como profilaxis de las taquicardias reentrantes auriculo-ventriculares con un éxito del 70%[6].

Infrecuentemente, puede provocar como efecto proarrítmico una taquicardia reentrante auriculo ventricular incesante que semeja la forma permanente de una taquicardia reciprocante de la unión *(Figura 3)*[7]. De todas maneras, la ablación transcatéter es el gold standard para taquicardias auriculoventriculares mediadas por vías accesorias[8].

1b. Taquicardia reentrante nodal auriculo ventricular.

En pacientes con evidencia de vía nodal auriculo ventricular (NAV) dual y episodios de taquicardia reentrante NAV típica y atípica la ablación transcatéter tiene indicación clase I. Flecainida puede controlar estas taquicardias al prolongar la refractariedad retrógrada de la vía rápida y al reducir las extrasístoles que pueden inducir estas taquicardias.

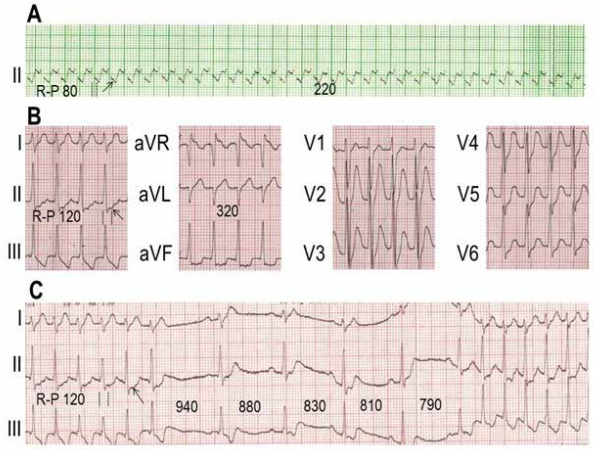

FIGURA 3

A. Taquicardia supraventricular antes de la administración de flecainida con una longitud de ciclo de 220 mseg y un intervalo RP de 80 mseg. **B.** Taquicardia supraventricular incesante desarrollada durante la administración de flecainida. El intervalo RP ahora es de 120 mseg. **C.** Después de la administración de adenosina endovenosa, hubo una terminación transitoria de la taquicardia con rápido reinicio en ausencia de extrasístole auricular o ventricular. La disminución de la longitud de ciclo sinusal de 940 a 790 mseg fue suficiente para restaurar la taquicardia. En este caso flecainida bloqueó la conducción anterógrada de la vía accesoria y enlenteció significativamente la conducción retrógrada, de manera que el incremento progresivo de la longitud de ciclo del latido sinusal generó las condiciones electrofisiológicas necesarias para reiniciar una taquicardia incesante[7].

1c. Taquicardia auricular focal y macrorrentrante.

Flecainida es una terapia óptima cuando la ablación no es factible, particularmente en la taquicardia auricular focal sostenida y fibrilación auricular (FA).

Flecainida no es recomendada para la cardioversión farmacológica aguda de taquicardias macro-reentrantes incluyendo el aleteo auricular ya que puede resultar en un aumento paradójico de la conducción auriculo-ventricular. En estos casos la ablación se impone[8].

1d. Fibrilación auricular.

En la actualidad flecainida y propafenona son usadas para la cardioversión farmacológica de FA paroxística y persistente. Flecainida es muy eficaz en revertir la FA de reciente comienzo y en mayor medida que propafenona o amiodarona[9].

Esta terapéutica es utilizada en casos seleccionados con FA de reciente comienzo, sin cardiopatía significante, sin isquemia o condiciones proarrítmicas como el síndrome de Brugada.

El uso de flecainida previo a la cardioversión eléctrica puede facilitar la restauración de ritmo sinusal.

Varios estudios demostraron que flecainida es efectiva en reducir la recurrencia de FA paroxística luego de la cardioversión.

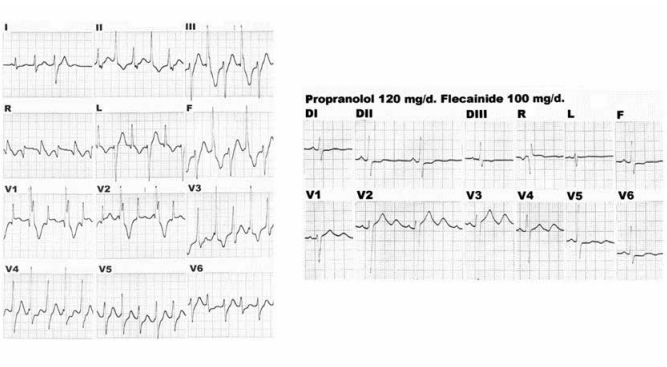

FIGURA 4

Paciente con síndrome de Andersen Tawil. **A.** Electrocardiograma con una taquicardia ventricular bidireccional que motivó una taquicardiomiopatía. La administración de propranolol fue ineficaz para su reversión. **B.** La administración de flecainida revirtió la taquiarritmia ventricular y en ritmo sinusal muestra ondas U prominentes características de este síndrome. El mecanismo por el cual flecainida suprimió la taquicardia ventricular bidireccional fue posiblemente por modular la dinámica del calcio vía inhibición del intercambiador sodio/calcio o directamente por incrementar la corriente Kir2.1[12].

De acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2020 la ablación transcatéter está indicada luego de la ineficacia de fármacos clase I o III o para evitar los síntomas de recurrencias de FA paroxísticas y persistentes[10].

2. FLECAINIDA EN EL SÍNDROME DE QT LARGO

Flecainida puede ser utilizada en el síndrome de QT largo tipo 3 (QTL3), el que es causado por una mutación con ganancia de función en el gen SCN5A que codifica el canal de Na+ Nav 1,5 provocando un incremento patológico en la corriente tardía de Na+ y consecuentemente prolongando el QTc.

Flecainida como mexiletina demostraron que acorta el QTc en pacientes con QTL3 y 2[11].

3. FLECAINIDA EN EL SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL

Esta rara enfermedad está caracterizada por parálisis periódica, alteraciones dismórficas faciales y esqueléticas, QT-U prolongado y taquicardia ventricular bidireccional (TVB). Es una canalopatía donde el gen afectado es el *KCNJ2*, el cual codifica el canal de potasio rectificador interno Kir2.1 y se la categoriza dentro del SQTL tipo 7. Diferentes publicaciones demostraron que flecainida fue eficaz en eliminar las extrasístoles ventriculares, TVB y revertir la taquicardiomiopatía provocada por dichas arritmias ventriculares *(Figura 4)*[12].

4. FLECAINIDA EN EL SÍNDROME DE BRUGADA

El síndrome de Brugada es una reconocida canalopatía caracterizada por una mutación del gen *SC5NA* que codi-

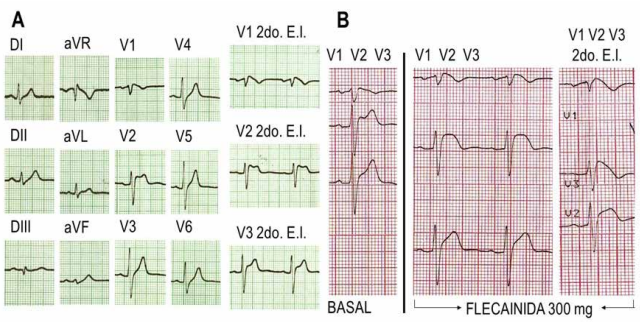

FIGURA 5
Paciente asintomático con serología positiva para miocarditis chagásica crónica (MCHC). Ecocardiograma bidimensional normal. A. Electrocardiograma de control donde se observa patrón de Brugada tipo II. La MCHC presenta trastornos de la conducción en la rama derecha pudiendo simular un patrón de Brugada. B. Para definir estas alteraciones se administró flecainida 300 mg oral en dosis única observándose las alteraciones típicas de un Brugada tipo I (supradesnivel del ST convexo con ondas T negativas en derivaciones V1-V2).

fica la subunidad α del canal de Na+. Se caracteriza por una patente electrocardiográfica patognomónica debido al supradesnivel del ST en las precordiales derechas y su relación con el riesgo de muerte súbita cardíaca por taquiarritmias ventriculares malignas.

La mutación del gen SCN5A provoca una reducción del *INa* induciendo cambios en las propiedades funcionales de los canales de Na+, determinando una disminución en la excitabilidad y de la velocidad de conducción en el ventrículo derecho. En este sentido, la ajmalina, procainamida y pilsicainida endovenosa (no disponibles en la República Argentina) es utilizada para realizar tests diagnósticos y estratificación de riesgo.

En la República Argentina flecainida endovenosa no está disponible, aunque Dubner S. y col demostraron que flecainida oral (400 mg) como única dosis es útil para desenmascarar el patrón electrocardiográfico tipo I de Brugada, siendo ésta una alternativa cuando existen dudas con el diagnóstico *(Figura 5)*[13]. En presencia de un patrón electrocardiográfico de Brugada asintomático o sintomático flecainida está contraindicada.

5. FLECAINIDA EN LA TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMORFA CATECOLAMINÉRGICA

Es una anormalidad arritmogénica congénita desencadenada por el stress físico o emocional. Principalmente afecta a niños y jóvenes y se caracteriza por una TV polimorfa o bidireccional. La TVPC está causada por alteraciones en el manejo del Ca++ en el retículo sarcoplasmático del miocito y es debido a mutaciones en el receptor de rianodina (TVPV 1) o en mutaciones en la isoforma 2 de calsequestrina (TVP 2).

Varios estudios demostraron que flecainida asociada a betabloqueantes reduce los eventos clínicos, arritmia ventricular inducida por el ejercicio y choques del cardiodesfibrilador[14].

6. FLECAINIDA EN LA TAQUICARDIA VENTRICULAR CON CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE NORMAL

Flecainida es recomendada solamente en pacientes sintomáticos. Puede ser una alternativa a la ablación transcatéter cuando la misma es demasiado compleja, no disponible o fallida. La ablación por radiofrecuencia está indicada, antes que los fármacos antiarrítmicos en TV TSVD, TV VI y en aquellos que no desean fármacos por un largo plazo[15]. En la *tabla I* se detallan las recomendaciones.

7. FLECAINIDA EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La prohibición de flecainida en pacientes con cardiopatía isquémica, como se mencionó, está basada en el estudio CAST[1]. El estudio CAST incluyó 1498 pacientes con un IAM entre 6 días y 2 años, una fracción de eyección ≤ 55%, al menos 6 EV por hora y ningún episodio de TV ≥ 15 latidos, y fueron randomizados a flecainida/encainida o placebo. El estudio fue finalizado precozmente debido a la alta mortalidad en los pacientes tratados con estos fármacos.

El estudio CAST en la actualidad presenta varias críticas: 1) el diseño y la realización fue antes de la era trombolítica y la angioplastia primaria, 2) el estudio no incluyó pacientes con revascularización completa (solo el 17% de los pacientes la presentaban), que potencialmente reduce los eventos proarrítmicos post IAM y disminuye la mortalidad, 3) la mayor mortalidad ocurrió en pacientes ancianos con significantes comorbilidades cardiovasculares, disfunción VI y arritmias ventriculares, más que tener una relación absoluta con la isquemia miocárdica, y 4) en un subanálisis del CAST, la presencia de infarto no Q y angina estuvieron asociado con muerte, sugiriendo que la interacción fármaco-isquemia más que la interacción fármaco-cicatriz intervenía en el mayor riesgo de muerte, apoyando la relación isquemia-inestabilidad eléctrica[16].

Por lo tanto, los pacientes con enfermedad arterial coronaria, fracción de eyección preservada, sin IAM previo y sin evidencia de isquemia inducible representan una zona gris donde aún no hay evidencia científica que limite el uso de flecainida.

De acuerdo con estas consideraciones, sería importante actualizar los datos del CAST en una población con cardiopatía isquémica sin fibrosis por IAM y sin isquemia residual, en donde no hay evidencia para el no uso de flecainida.

8. FLECAINIDA EN LA CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL NO ISQUÉMICA

Las guías actuales extienden los resultados del CAST a las cardiopatías estructurales no isquémicas.

Estudios recientes encuentran resultados alentadores con flecainida en la cardiopatía estructural no isquémica. Hyman y col evaluaron su eficacia en pacientes con taqui-

cardiomiopatía por EV y donde la ablación había sido ineficaz. En un seguimiento de 4 años la supresión de las EV produjo recuperación de la fracción de eyección[17].

Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho es una enfermedad hereditaria con alto riesgo de taquicardia o fibrilación ventricular, y el desfibrilador automático implantable sigue siendo la terapia de elección. Estudios recientes han demostrado que el ventrículo izquierdo está frecuentemente afectado y confiere un pronóstico más reservado. El tratamiento antiarrítmico con betabloqueantes, sotalol y amiodarona, generalmente no son eficaces para reducir el riesgo de eventos arrítmicos. En la actualidad se encuentra en curso un estudio piloto que evaluará a flecainida en la reducción de arritmias ventriculares en la cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y portadores de un cardiodesfibrilador implantable[18].

Hipertrofia ventricular izquierda: flecainida en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (≥14 mm) y FA demostró que no incrementa la mortalidad en comparación con los que recibían amiodarona.

Finalmente, el uso de flecainida en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva fue de mayor eficacia que disopiramida, disminuyendo el gradiente a nivel del tracto de salida del VI y el número de episodios de TV no sostenida durante un seguimiento de 9 años[19].

Por lo tanto, tal vez sea equivocado tomar como un dogma la contraindicación de flecainida en pacientes con cardiopatía estructural no isquémica debido a la falta de datos.

9. FLECAINIDA EN BRADICARDIA SINUSAL Y/O TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN AURICULO-VENTRICULAR O INTRAVENTRICULAR

Cuando existe disfunción del nódulo sinusal, flecainida deprime el automatismo prolongando el tiempo de recuperación del nódulo sinusal. Asimismo, no se debe administrar cuando existe prolongación de la conducción auriculoventricular o intraventricular (bloqueos A-V de segundo grado o mayor y bloqueo de rama izquierda o derecha)[20].

A nivel del sistema nervioso autónomo, flecainida ejerce un efecto vagolítico. Por esta razón, puede ser una droga de primera línea para el tratamiento de pacientes con taquicardia supraventricular y bradicardia fisiológica.

10. FLECAINIDA EN MARCAPASOS Y CARDIODESFIBRILADORES IMPLANTABLES

En las últimas décadas los dispositivos implantables son comúnmente utilizados.

Sin embargo, en pacientes con cardiodesfibrilador implantable, flecainida puede provocar alargamiento de la longitud de ciclo de la TV debido al retardo en la conducción intraventricular y resultando en falla de la detección por estar fuera del rango programado y no ser tratada. Por otro lado, en caso de TSV, el ensanchamiento del QRS provocado por el fármaco puede generar choques inapropiados.

11. FLECAINIDA EN EMBARAZO Y PEDIATRÍA

Las guías ESC recomiendan evitar cualquier droga antiarrítmica durante el primer trimestre del embarazo[8]. De acuerdo con estudios recientes, flecainida demostró ser superior a digoxina, siendo más eficaz como medicación de primera línea para TSV fetal, y junto con el sotalol para hidrops y taquiarritmias. La dosis en estos casos es de 250 mg/día, dividida en tres dosis orales (100,50,100 mg).

Consideraciones prácticas para el uso de flecainida.

De acuerdo con lo expuesto es importante tener en cuenta algunos aspectos prácticos para la utilización de este fármaco:

1. Es de buena práctica realizar un test del ejercicio durante su uso para evaluar si existe prolongación del QRS, ya que presenta propiedades uso-dependiente. A mayor frecuencia cardíaca la disociación del canal de Na+ es más lenta. Hay que diferenciar prolongación del QRS de la aparición de un nuevo bloqueo de rama (desenmascaramiento de enfermedad de conducción subyacente). En el segundo caso no se considera un efecto toxico.
2. En pacientes portadores de marcapasos se debe controlar el umbral de captura ventricular, ya que flecainida puede incrementarlo y provocar falla de este.
3. En presencia de FA es conveniente asociarla con fármacos con efectos dromotrópicos negativos para evitar la conducción 1:1 y frecuencia ventricular elevada si la FA revierte a aleteo auricular.

BIBLIOGRAFIA

1. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med **1991**; 324: 781 – 788.
2. Josephson MA, Ikeda N, Singh BN. Effects of Flecainide on Ventricular Function: Clinical and Experimental Correlations. Am J Cardiol **1984**; 53: 95 – 100.
3. Anno T, Hondeghem LM. Interactions of Flecainide with Guinea Pig Cardiac Sodium Channels. Importance of Activation Unblocking to the Voltage Dependence of Recovery. Circ Res **1990**; 66: 789 – 803.
4. Follmer CH, Colatsky TJ. Block of Delayed Rectifier Potassium Current, IK, by Flecainide and E-4031 in Cat Ventricular Myocytes. Circulation **1990**; 82: 289 – 293.
5. Hilliard FA, Steele DS, Laver D, et. al. Flecainide Inhibits Arrhythmogenic Ca2+ Waves by Open State Block of Ryanodine Receptor Ca2+ Release Channels and Reduction of Ca2+ Spark Mass. J Mol Cell Cardiol **2010;** 48: 293 – 301.
6. Turturiello D, Cappato R. The many NOs to the use of Class IC antiarrhythmics: weren't the guidelines too strict? Eur Heart J **2022**; 24 (suppl. I): I47 – I53.
7. Pellizzón OA, Márquez MF, González MD, et al. Flecainide-induced incessant orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia in Wolff-Parkinson-White syndrome: Uneven depression of accessory pathway conduction. Heart Rhythm Case Rep **2016;** 2: 506 - 510.
8. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et. al. 2019 ESC Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Tachycardia. The Task Force for the Management of Patients with Supraventricular Tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J **2020**; 41: 655 – 720.
9. Capucci A. Boriani G. Botto GL, et al. Conversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation by a Single Oral Loading Dose of Propafenone or Flecainide. Am J Cardiol **1994**; 74: 503 –505.

10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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 Esp Cardiol **2021**; 74: e1-437.e116.
11. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. Heart **2022**; 108: 332 – 338.
12. Pellizzón OA, Kalaicich L, González MD. Flecainide Suppresses Bidirectional Ventricular Tachycardia and Reverses Tachycardia-Induced Cardiomyopathy in Andersen-Tawil Syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol **2007**; 19: 95 - 97.
13. Dubner S, Azocar D, Gallino S, et. al. Single oral flecainide dose to unmask type 1 Brugada syndrome electrocardiographic pattern. Ann Noninvasive Electrocardiol **2013**; 18: 256 - 261.
14. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, et al. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol **2017**; 2: 759 – 766.
15. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J **2022**; 43: 3997 - 4126.
16. Akiyama T, Pawitan Y, Greenberg H, et al. The CAST Investigators Increased Risk of Death and Cardiac Arrest from Encainide and Flecainide in Patients after Non-Q-Wave Acute Myocardial Infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Am J Cardiol **1991**; 68: 1551 – 1555.
17. Hyman MC, Mustin D, Supple G, et al. Class IC Antiarrhythmic Drugs for Suspected Premature Ventricular Contraction–Induced Cardiomyopathy. Heart Rhythm **2018**; 15: 159 – 163.
18. Zareba W. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT03685149. Disponible en https://go.drugbank.com/drugs/DB01195/clinical_trials?conditions=DBCOND0050223&phase=2&purpose=treatment&status=completed Acceso 6 de Septiembre de **2024**.
19. Haruki S, Minami Y, Suzuki A, et al. Effects of flecainide on left ventricular pressure gradient and symptoms in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a comparison of flecainide and disopyramide. Heart Vessel **2015**; 30: 604 – 610.
20. Hellestrand KJ, Nathan AW, Bexton RS, et al. Electrophysiologic Effects of Flecainide Acetate on Sinus Node Function, Anomalous Atrioventricular Connections, and Pacemaker Thresholds. Am J Cardiol **1984**; 53: B30 – B38.