PROCAINAMIDA
En Taquicardia Ventricular

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 09/03/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Procainamida
Indicación clínica solicitada: Taquicardia ventricular (TV) sostenida sin inestabilidad hemodinámica; taquicardia monomorfa repetitiva y taquicardia ventricular incesante.
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez, Miguel Isidoro García.
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: Servicio de Cardiología
Justificación de la solicitud: Las Guías de Práctica Clínica de las principales Sociedades de Cardiología aconsejan el uso de procainamida para la cardioversión farmacológica en la TV monomófica estable frente a amiodarona. Los efectos secundarios de amiodarona y sus contraindicaciones impiden su uso en un gran número de pacientes.
Fecha recepción de la solicitud: 6-Agosto-2009
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Procainamida
Nombre comercial: Biocoryl®
Laboratorio: J. Uriach And Cia. S.A.
Grupo terapéutico. Antiarrítimicos clase IA Código ATC: C01BA
Vía de administración: Intravenosa, intramuscular
Tipo de dispensación: Uso hospitalario
Vía de registro: Nacional. Febrero de 1967

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
Vial 1 g/10 mL	1	718353		0,89 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[1,2,3].

4.1 Mecanismo de acción.

Antiarrítmico clase IA, reduce la transmisión del impulso nervioso al bloquear el estado abierto de los canales de sodio voltaje-dependientes, también reduce la contractilidad cardiaca por bloqueo de los canales de calcio.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AGEMED
Taquicardia ventricular, extrasístoles, contracciones ectópicas, flúter auricular, fibrilación auricular, arritmias de la anestesia, en cirugía intratorácica, cardíaca. (febrero de 1967).

FDA[4]:
Tratamiento de arritmias ventriculares que supongan un compromiso vital (enero 1984).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
Por vía intravenosa: 100 mg cada 5 minutos a una velocidad no mayor de 50 mg/min. La inyección en este caso, deberá practicarse muy lentamente (no más de 1 ml de por minuto) Se debe vigilar la presión arterial y tener a mano un vasoconstrictor (adrenalina por ejemplo) por si se presentara hipotensión. Se administrará una dosis máxima de 1 g.
-Posología en insuficiencia renal:
Dosis de carga de 12 mg/Kg en IR severa. La dosis de mantenimiento deberá reducirse un tercio en IR moderada y dos tercios en IR severa.
-Posología en insuficiencia hepática:
En IH severa la dosis debe reducirse un 50%.

4.4 Farmacocinética.
Presenta escasa unión a proteinas plasmáticas (20%) y una semivida de 3-4 horas. El 60% de la dosis se elimina vía renal sin sufrir transformación el resto sufre una acetilación hepática, dando lugar a N-acetilprocainamida, metabolito activo con mecanismo de acción tipo III y con una semivida de 6-8 horas.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Amiodarona	Procainamida
Presentación	Ampollas 150 mg/3 mL	Vial 1 g/10 mL
Posología	Carga: 5 mg/Kg en bolus o infusión. Mantenimiento: 10-20 mg/Kg/día en perfusión (máximo 1200 mg día)	IM: 0,5 g iniciales seguidos de 0,5-1 g cada 1-6 h según respuesta. IV: 0,2-1 g, pudiendo repetir la administración a las 4-6 h
Características diferenciales	Antiarrítmico clase III. Administración preferente via endovenosa en perfusión continua. Contraindicado en disfunción tiroidea Fibrosis intersticial pulmonar	Antiarrítmico clase IA. Discrasias sanguíneas Aparición de lupus eritematoso sistémico

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se ha encontrado ningún ensayo publicado que la compare directamente con amiodarona, el fármaco incluido en la Guía para tratar las TV. Se muestra una tabla resumen con todos los estudios publicados del uso de fármacos en la taquicardia ventricular monomorfica sostenida hemodinamicamente estable.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

AUTOR	Tipo de estudio	n	Enf isquemica (%)	Fracción de eyección ventricular izda (%)	Presion sistólica	Fármaco	Finalización de la TV en 15-20 min
Armengol et al[5]	Retrospectivo, series de casos	20	85	No consta	No consta	Lidocaína	19% (IC 95% 9-37)
Marill et al[6]	Retrospectivo, series de casos	35	60	No consta	110	Lidocaína	29% (IC 95% 15-47)
Ho et al[7]	EC Randomizado	33	91	35	110	Sotalol vs Lidocaína	69% (IC 95% 44-86) 18% (IC 95% 5-42)
Gorgels et al[8]	EC	29	79	30	115	Procainami	80% (IC 95% 54-94)

	Randomizado					da vs Lidocaína	21% (IC 95% 7-48)
Marill et al[9]	Retrospectivo, series de casos	33	66	34	111	Amiodarona	29% (IC 95% 13-49)
Tomlinson et al[10]	Retrospectivo, series de casos	41	85	31	112	Amiodarona	15% (IC 95% 7-29)

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

Sólo dos de los estudios son ensayos clínicos que comparan dos fármacos (procainamida y sotalol), los demás son series de casos retrospectivos. En los dos ensayos clínicos los criterios de selección de pacientes son más restrictivos que en los casos retrospectivos, pudiéndose haber excluido a los pacientes más graves, exagerando así la eficacia de la procainamida y el sotalol.
Todos los estudios se realizan con un número muy bajo de pacientes.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Micromedex[2]*:* la procainamida se considera una alternativa a la lidocaína en el tratamiento de la taquicardia ventricular. Los fármacos antiarrítmicos no han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con arritmias ventriculares. Además, el uso de antiarrítmicos de la clase IA, como procainamida, aumenta el riesgo de muerte cuando se usa en arritmias que no tienen compromiso vital.

-Guías de Práctica clínica (GPC)

ACC/AHA/ESC 2006[11]**:**

TV Monomórfica repetitiva idiopática o con cardiopatía isquémica: amiodarona, sotalol, procainamida, lidocaína (Clase IIa, nivel de evidencia B).

TV monomórfica sostenida estable hemodinamicamente: procainamida primera elección, segunda elección amiodarona (Clase IIa, nivel de evidencia B).

TV incesante: amiodarona ó procainamida (Clase I, nivel de evidencia C)

AHA[12]***:*** Procainamida en el contexto de taquicardia ventricular se puede tener en cuenta en las siguientes situaciones: Uno de muchos fármacos usados para el tratamiento de TV monomorfica estable en pacientes con función ventricular conservada (Clase IIa). Amiodarona se recomienda para el tratamiento de las TV hemodinamicamente estable, TV polimórficas con intervalo QT normal (Clase IIb). En pacientes con función cardíaca severamente comprometida amiodarona intravenosa se prefiere frente a otros fármacos antiarrítmicos para las arritmias auriculares y ventriculares.

Guía SIGN[13] : En la TV sostenida estable hemodinamicamente se puede usar amiodarona, procainamida o sotalol.

La Guía de la ACA/AHA/ESC recomienda la procainamida basándose en dos estudios: uno que compara lidocaína (que hace tiempo que dejo de ser el referente) frente a procainamida con 29 pacientes y otro[14] donde estudia el efecto en 15 pacientes de la procainamida en taquicardias ventriculares inducidas.

Las Guías AHA recomiendan la amiodarona basándose en un estudio observacional[15] en 26 pacientes con TV sostenida. Indirectamente también se basan en la eficacia de la amiodarona para suprimir las TV no estables recurrentes y en su uso en la fibrilación ventricular.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD[16]

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

Frecuencia de aparición >1 %:

-Cardiovasculares: hipotensión (5%)

- Cutáneas: rash maculopapular.
- - Gastrointestinales (3-4%): náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones del gusto

- Otras: síndrome lúpico (relativamente frecuente con el uso crónico) que comprende artralgia, dolor pleural o abdominal y a veces artritis, derrame pleural, pericarditis, fiebre, escalofríos, mialgia y lesiones hematológicas o cutáneas. Anticuerpos antinucleares positivos

Frecuencia aparición <1%:

- Hematológicas: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, tromobocitopenia o anemia hemolítica.

- gastrointestinales: anorexia, dolor abdominal, y hepatomegalia con aumento de los niveles de transaminasas.
- Musculoesqueléticas: debilidad muscular.
- Sistema nervioso: mareos o inestabilidad, debilidad, depresión y psicosis con alucinaciones.

- Cardíacas: Aumento paradójico de la fibrilación auricular o ventricular, bloqueos cardíacos de segundo grado, taquicardia, torsadas de pointes, fibrilación ventricular.
- Otras: fiebre

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

El instituto para el uso seguro del medicamento de Estados Unidos (ISMP) incluye a la procainamida entre los fármacos de elevado riesgo, ya que puede causar un daño significativo en el paciente si ocurre un error de medicación.
La FDA incluye una “black box warning” que es una alerta sobre efectos adversos graves en relación a las discrasias sanguínea, a sus efectos proarrítmicos y al Lupus eritematoso sistémico (LES) inducido.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones
Lactancia: La procainamida y su metabolito activo (NAPA) se excretan y acumulan con la leche materna. La Academia Americana de Pediatría considera la procainamida compatible con la lactancia materna. Sin embargo, los efectos a largo plazo son desconocidos, particularmente desarrollo de anticuerpos antinucleares y lupus eritematoso. Se recomienda monitorizar si se administra durante la lactancia.
Pediatría: No se dispone de suficiente experiencia clínica en este grupo de edad. Contraindicado en menores de 18 años.
Embarazo: Categoría C de la FDA. La procainamida atraviesa la placenta. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Algunos informes sobre el uso de procainamida en embarazadas no han registrado efectos adversos en el feto o neonato atribuibles a la procainamida o a la N-acetilprocainamida (NAPA). No obstante, existe riesgo de acumulación del fármaco e hipotensión materna que puede dar lugar a insuficiencia uteroplacentaria y arritmias ventriculares. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.
Ancianos: No se han realizado estudios adecuados en este grupo de edad. No obstante, los ancianos pueden ser más propensos a la hipotensión (especialmente por vía parenteral o dosis muy elevadas). En ancianos con insuficiencia renal y/o cardiaca, la dosis y la frecuencia de la administración de procainamida deben ser modificadas según el grado de incapacidad funcional. Se recomienda iniciar a la dosis más baja del rango terapéutico.
Contraindicaciones
-Bloqueo cardiaco completo o de segundo y tercer grado.
-Hipersensibilidad al principio activo y cualquiera de sus excipientes y a la procaína o anestésicos locales tipo éster.
-LES.
-Torsades de Pointes.
-Miastemia gravis.
-Interacciones
-Procainamida potencia la acción de los fármacos hipotensores.
-Administrar con precaución en pacientes que reciben tratamiento con fármacos que pueden aumentar el intervalo QT: Cloroquina, ciprofloxacino, gadobutrol, alfuzosina.
-Administrar con precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros fármacos antiarrítmicos.

-La ingesta aguda de etanol produce una reducción en la concentración plasmática de procainamida.
-Aumentan concentración de procainamida:
Anti-H2 y trimetoprin

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Puesto que procainamida es un medicamento de alto riesgo, deberán, si se introduce en la Guía establecerse unan recomendaciones de dosis, así como una estandarización en la preparación y administración del fármaco.

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	
	Procainamida Biocoryl amp 1 g/10 mL	**Amiodarona** Trangorex amp 150 mg/3 mL
Precio unitario (PVL+IVA)	0,89 €	0,30 €
Posología	IM: 0,5 g iniciales seguidos de 0,5-1 g cada 1-6 h según respuesta. IV: 0,2-1 g, pudiendo repetir la administración a las 4-6 h	Carga: 5 mg/Kg en bolus o infusión. Mantenimiento: 10-20 mg/Kg/día en perfusión (máximo 1200 mg día)
Coste día	4,45 €	1,8 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	2,65 €	
* Costes referidos a dosis máximas diarias		

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Existe muy poca evidencia directa de la eficacia de los distintos antiarrítmicos en el tratamiento de las TV, la mayoría de las recomendaciones de las GPC se basan en recomendaciones de expertos que tienen en cuenta pequeños estudios, la mayoría de ellos observacionales, que se realizaron entre los años 80 y 90.
- En la TV monomórfica repetitiva con cardiopatía isquémica o TV idiopática procainamida estaría al mismo nivel que amiodarona y betabloqueantes.
- En la TV incesante puede usarse amiodarona ó procainamida.
- En la TV monomórfica sostenida hemodinamicamente estable existe controversia entre las distintas GPC. Se necesitan ensayos clínicos randomizados que comparen los distintos fármacos.
- Procainamida puede producir efectos adversos graves como LES inducido, discrasias sanguíneas y tiene un efecto proarritmogeno paradójico.
- Amiodarona está contraindicada en caso de disfunción tiroidea y produce fibrosis intersticial pulmonar en un 10-15% de los tratados, siendo mortal en un 10% de los casos.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

La recomendación es incluir procainamida en la Guía farmacoterapéutica del Hospital, para TV en las que no sea posible usar amiodarona, por sus efectos secundarios o contraindicaciones, y en TV sostenida estable hemodinamicamente como primera elección, ya que aunque existe

controversia el Servicio de Cardiología de nuestro Hospital sigue las recomendaciones de la ACC/AHA/ESC.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales
Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación
Fecha de evaluación por la CFyT: 17/03/2010 Fecha de notificación: 13/09/2010
"Decisión adoptada por la CFyT" : Incluir en la GFT
En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:
-TV sostenida estable hemodinamicamente como primera elección -TV en las que no sea posible usar amiodarona, por sus efectos secundarios o contraindicaciones.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN
Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Miguel Isidoro García 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 especialidad Biocoryl®
[2] Micromedex: Procainamide (Drugdex® Evaluations) 2010. In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado.
[3] Up to date.Lexi Drug: Procainamide
[4] Procainamide http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=PROCAINAMIDE%20HYDROCHLORIDE
[5] Armengol RE, Graff J, Baerman JM, Swiryng S. Lack of effectiveness of lidocaine for sustained, wide QRS complex tachycardia. *Ann Emerg Med* 1989; **18**: 254–7.
[6] Marill KA, Greenberg GM, Kay D, Nelson BK. Analysis of the treatment of spontaneous sustained stable ventricular tachycardia. *Acad Emerg Med* 1997; **4**: 1122–8.
[7] Ho DS, Zecchin RP, Richards DA, Uther JB, Ross DL. Double-blind trial of lignocaine versus sotalol for acute termination of spontaneous sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 1994; 344: 18–23.
[8] Gorgels AP, van den Dool A, Hofs A, Mulleneers R, Smeets JL, Vos MA, Wellens HJ. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 43–6.
[9] Marill KA, deSouza IS, Nishijima DK, Stair TO, Setnik GS, Ruskin JN. Amiodarone is poorly effective for the acute termination of ventricular tachycardia. *Ann Emerg Med* 2006; **47**: 217–24.
[10] Tomlinson DR, Cherian P, Betts TR, Bashir Y. Intravenous amiodarone for the pharmacological termination of haemodynamically-tolerated sustained ventricular tachycardia: is bolus dose amiodarone an appropriate first-line treatment?. Emerg Med J 2008; 25:15-8.
[11] American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; **114**: e385–484.
[12] American Heart Association. Guidelines 2005 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7.3 Management of symptomatic bradycardia and tachycardia: American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2005; **112**(4 Suppl): 67-77.
[13] http://www.sign.ac.uk/pdf/qrgchd.pdf
[14] Callans DJ, Marchlinski FE. Dissociation of termination and prevention of inducibility of sustained ventricular tachycardia with infusion of procainamide: evidence for distinct mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992;19: 111–7.
[15] Schutzenberger W, Leisch F, Kerschner K, Harringer W, Herbinger W. Clinical efficacy of intravenous amiodarone in the short term treatment of recurrent sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Br Heart J* 1989; 62: 367–71.
[16] AHFS Drug Information. American Society of Health-System pharmacist. Bethesda 2010.