Ropivacaina

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Barcelona
Fecha 28/01/09

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ropivacaina
Indicación clínica solicitada: Tratamiento del dolor postoperatorio por infiltración de los ligamentos uterosacros en intervenciones vía vaginal y en especial la histerectomía vaginal.
Autor: Servicio de Farmacia.
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No tienen conflicto de intereses.

2. SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: Dres. Carlos Amselem y Jordi Genover
Especialidad: Ginecología y Obstetricia
Justificación de la solicitud: Ver indicación clínica para la que lo solicitan
Fecha recepción de la solicitud: 28/02/09
Petición a título:

3. AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Ropivacaina. Es un S-enatiómero que se eligió porque tiene menor toxicidad que el isómero R al igual que la mayoría de los anestésicos locales con centro quiral.
Nombre comercial: Naropin Polyamp 7,5 mg/ml amp 10 ml
Laboratorio: Astra Zeneca
Grupo terapéutico. Denominación: Anestésicos locales. Amidas. Mismo grupo que lidocaina, mepivacaina, bupivacaina y prilocaina. Código ATC: N01BB
Vía de administración: Epidural lumbar, epidural torácica y bloqueo periférico[1]
Tipo de dispensación: A dotaciones de medicamentos.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (opcional)	Coste por unidad PVL con IVA (€)
Amp 10 mg/ml , 10 ml	5	6765692		3,6
Amp 2 mg/ml, 10 ml	5	6766279		1,7
Amp 7,5 mg/ml, 10 ml	5	6765852		3
Bolsa 2 mg/ml, 100 ml	5	6765029		8,9

4. AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Bloquea de manera reversible la conducción nerviosa deprimiendo la propagación de los potenciales de acción de las fibras nerviosas bloqueando la entrada de Na^+ a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa.[1]

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEM 2000. Anestesia en Cirugía. Bloqueo de troncos nerviosos.
EMEA
FDA 2000. Anestesia local y regional en cirugía, dolor postoperatorio y procedimientos obstétricos.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Bloqueo periférico (ej. bloqueo de nervios menores e infiltración): 2-200 mg: inicio 1,5 min; duración 2-6 horas.

4.4 Farmacocinética.[2]

	Potencia relativa	Comienzo de acción	Unión a proteinas (%)	Duración de la acción (min)
Potencia baja y duración corta				
Procaina	1	Lento	6	60-90
Potencia y duración intermedias				
Mepivacaina	2	Rápido	75	120-240
Prilocaina	2	Rápido	55	120-240
Lidocaina	2	Rápido	65	90-200
Potencia alta y duración larga				
Ametocaina (tetracaina)	8	Lento	80	180-600
Bupivacaina	8	Intermedio	95	180-600
Ropivacaina	8	Intermedio	94	180-600

Nombre	Ropivacaina	Bupivacaina
Presentación	7,5 mg/ml amp 10 ml	0,75% amp 10 ml
Posología	10-20 ml	10-20 ml
Características diferenciales	Son similares como se ve en la tabla anterior	Son similares como se ve en la tabla anterior

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD.

5.1 Estudios disponibles para la indicación clínica evaluada.

Goldstein A, Grimault P, Henique A, Keller M, Fortin A, Darai E. Preventing postoperative pain by local anesthetic instillation after laparoscopic gynecologic surgery: a placebo-controlled comparison of bupivacaine and ropivacaine. Anesth Analg. 2000;91:403-7

Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Raffaelli R, Crotti S, Segredini R, Bolis P. Pre-emptive port site local anesthesia in gynecologic laparoscopy: a randomized, controlled trial. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12:210-5.

Genover E, Subirá C, Capó M, Martín A, Solé A, Serra M. Infiltración de los ligamentos uterosacros con un anestésico local de larga duración en pacientes sometidas a histerectomía vaginal. Prog Obstet Ginecol. 2006;49:473-478.

Kaufman Y, Hirsch I, Ostrovsky L, Klein O, Shnaider I, Khoury E, Pizov R, Lissak A. Pain relief by continuous intraperitoneal nebulization of ropivacaine during gynecologic laparoscopic surgery--a randomized study and review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. 2008;15:554- 8.

5.2.a Resultados de los estudios. Resultados de eficacia, seguridad y validez:

Referencia3: Goldstein A, Grimault P, Henique A, Keller M, Fortin A, Darai E. Preventing postoperative pain by local anesthetic instillation after laparoscopic gynecologic surgery: a placebo-controlled comparison of bupivacaine and ropivacaine. Anesth Analg. 2000;91:403-7

Breve descripción del ensayo:
-Nº de pacientes: **180 mujeres con instilación peritoneal** al final de la cirugía de 20 ml de bupivacaina 0,5%, ropivacaina 0,75% o salino isotónico.
-Diseño: Aleatorizado y doble ciego
-Criterios de inclusión: Mujeres programadas para **cirugía ginecológica laparoscópica**
-Criterios de exclusión:
-Pérdidas: 0
Conflictos de interés: No se indica. Esta revista no tiene apartado para indicarlo.

***Resultados eficacia*: Hay diferencias significativa con el placebo pero ambos anestésicos tienen la misma potencia y la concentración utilizada de ropivacaina es 50% mayor que la de bupivacaina. Por tanto entre ellas no son comparables los resultados.**

Variable evaluada en el estudio	***Ropivacaina 0,75% (R)*** ***n = 60***	***Bupivacaina 0,5% (B)*** ***n = 60***	***NaCl 0,9%S respecto a (S)*** ***n= 60***	***p de grupos R y B respecto a S***	
Morfina consumida (mg) *Al despertar* *Primeras 24 horas post-cirugía*	0,25 3,08	0,92 0,69	4,18 12,93	*P<0,05*	
Resultados de seguridad:					
Náuseas y vómitos postoperatorios	***n***	***n***	***n***		
No	*44*	*43*	*19*		
Náuseas solo	*10*	*8*	*5*		
Vómitos leves responden droperidol	*3*	*6*	*16*		
Vómitos severos requieren otros antieméticos	*3*	*3*	*10*		

Referencia[4]: Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Raffaelli R, Crotti S, Segredini R, Bolis P. Pre-emptive port site local anesthesia in gynecologic laparoscopy: a randomized, controlled trial. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12:210-5.

Breve descripción del ensayo:
-Nº de pacientes: **170 mujeres con infiltración pre-incisión de anestésico o placebo**
-Diseño: Doble ciego, aleatorizado
-Criterios de inclusión: Mujeres programadas para **cirugía ginecológica laparoscópica**
-Pérdidas: 0

***Resultados eficacia:* No hay diferencias significativas con el grupo control.**

Variable evaluada en el estudio	***Ropivacaina*** ***86 pacientes***	***NaCl 0,9%*** ***84 pacientes***	**p**		
Dolor postoperatorio laparoscopia ginecológica por EVA 1, 3 y 24 horas después cirugía *% pacientes precisó analgesia antes del alta*	25,6	22,6	0,72		

Referencia[5]: Genover E, Subirá C, Capó M, Martín A, Solé A, Serra M. Infiltración de los ligamentos uterosacros con un anestésico local de larga duración en pacientes sometidas a histerectomía vaginal. Prog Obstet Ginecol. 2006;49:473-478.

Breve descripción del ensayo:
-Nº de pacientes: **89 mujeres con infiltración pre-incisión ligamentos uterosacros con ropivacaina o nada**
-Diseño: Doble ciego, aleatorizado, grupo control no administra placebo.
-Criterios de inclusión: Mujeres programadas para **cirugía ginecológica laparoscópica**
-Pérdidas: 5
- Conflcto de intereses: Sí

Resultados eficacia: **La ropivacaina solo mejora más que el placebo en las medidas de EVA a los 120 min y a las 24 horas del inicio de la anestesia intradural.**

Variable evaluada en el estudio *Valoración de EVA después de la anestesia intradural a los:*	***Ropivacaina 0,75% 5 ml en cada ligamento*** ***n = 45***	***Control (no se inyecta nada)*** ***n = 39***	**p**		
120 min	*1,86*	3,01	0,020		
180 min	*1,48*	2,15	NS		
210 min	*1,34*	2,01	NS		
12 horas	*1,41*	1,19	NS		
24 horas	*1,78*	0,88	0,009		
Horas post-anestesia epidural libres de analgesia de rescate	*17*	11,5			
Resultados de seguridad:					
Efectos secundarios relevantes	0	0			

Referencia[6]: Kaufman Y, Hirsch I, Ostrovsky L, Klein O, Shnaider I, Khoury E, Pizov R, Lissak A. Pain relief by continuous intraperitoneal nebulization of ropivacaine during gynecologic laparoscopic surgery--a randomized study and review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. 2008;15:554- 8.

Breve descripción del ensayo:
-Nº de pacientes: **40 mujeres con cirugía ginecológica laparoscópica con nebulización peritoneal con ropivacaina y el control con agua estéril.**
-Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego.
-Criterios de inclusión: Mujeres para **cirugía ginecológica laparoscópica** en Hospital de Día
-Criterios de exclusión:
-Pérdidas: 0
Conflictos de interés: No se indica. Esta revista no tiene apartado para indicarlo.

Resultados eficacia: **La ropivacaina comparada con el placebo <u>no alivia el dolor</u> en los periodos intra- y post-operatorios según el consumo de analgésicos**

Variable evaluada en el estudio	***Ropivacaina 1% 10 ml*** ***n = 20***	***Agua estéril 10 ml*** ***n = 20***	**p**		
Consumo de morfina *Consumo de otros analgésicos*			0,52 0,53		
Tensión arterial			0,42		
Frecuencia cardíaca			0,60		

5.2. b. Resultados de estudios comparativos ropivacaina y bupivacaina en cirugía general

Erichsen y cols[7] publicaron un estudio en 32 pacientes sometidos a reparación de hernia inguinal que comparaba ambos anestésicos locales aplicados por infiltración en la herida quirúrgica y no observaron diferencias en las medidas de EVA y demanda de analgésicos durante las 24 horas posteriores a la intervención.

Brodner y cols[8] compararon el alivio del dolor, los efectos adversos y la capacidad para deambular de un grupo de 42 pacientes con catéteres epidurales de ropivacaina 0,2%-sufentanilo con un grupo de 44 pacientes de bupivacaina 0,175%-sufentanilo en post-cirugía mayor abdominal. Aunque el alivio del dolor y los efectos adversos fueron similares en los dos grupos, la recuperación del bloqueo motor para deambular fue más rápida en el grupo de la ropivacaina con diferencias significativas.

Senard y cols[9] estudiaron ambos anestésicos en concentraciones de 0,1% y 02% combinados con morfina 0,1 mg/hora en analgesia post-operatoria controlada por el paciente de cirugía abdominal en cuatro grupos de 15 pacientes cada uno. Los resultados de medida EVA del dolor y efectos adversos no difirió entre los grupos. La concentración doble redujo el consumo de bupivacaina pero no el de ropivacaina.

Gottschalk y cols[10] compararon ropivacaina 0,375% frente a bupivacaina 0,125% y sulfentanilo 0,5 mcg/ml en cirugía abdominal de 30 tumores ginecológicos durante 96 horas del postoperatorio. Las medidas de EVA y los efectos adversos fueron similares, por lo que la ropivacaina en esa concentración podría ser una alternativa a la combinación de bupivacaina y opiáceo.

5.2. c. Resultados de estudios comparativos ropivacaina y bupivacaina en parto

Gritar y cols[11] realizaron una meta análisis de seis estudios aleatorizados y doble ciego que incluyeron 403 parturientas primíparas y multíparas comparando los resultados de la analgesia epidural con ropivacaina o bupivacaina al 0,25%. En cuatro estudios se administraron en bolus y en dos estudios por infusión contínua. El alivio del dolor fue similar entre los dos grupos, las puntuaciones neurológicas y de capacidad de adaptación de los neonatos ("neurológicas ana adaptive capacity scores", NACS) iguales a las dos horas y mejores con ropivacaina a las 24 horas. Más partos espontáneos y menos partos instrumentales con ropivacaina (diferencias significativas) y similar frecuencia de cesáreas. Menos bloqueo motor con ropivacaina y similares efectos adversos.

Mister y cols[12] compararon ropivacaina y bupivacaina al 0,125% ambas y las dos con fentanilo 2 mcg/ml en 50 mujeres en trabajo de parto aleatorizadas en dos grupos y utilizando analgesia controlada por el paciente. No hubo diferencias en las medidas de escala del dolor verbal, uso de anestésico local, satisfacción del paciente o efectos adversos, pero sí que se presentó menos bloqueo motor en el grupo de la ropivacaina, aunque sin determinar si este hecho implicaba mejora en los resultados clínicos.

En una tesis doctoral, Atienzar C[13] compara la analgesia epidural en el parto (medidas de EVA a los 15, 30 y 60 min del comienzo de la perfusión) con levobupivacaina al 0,125%, bupivacaina al 0,125% y ropivacaina al 0,2% las tres con fentanilo 1 mcg/ml en perfusión continua epidural. Se aleatorizan 102 pacientes en tres grupos y comparando la bupivacaina con la ropivacaina no hay diferencias en el grado de dolor ni en el bloqueo motor. Una limitación del trabajo es que la dosis de ropivacaina utilizada es mayor que la de bupivacaina.

Aunque son muchos los trabajos publicados con los dos anestésicos en el trabajo de parto, hay una serie de problemas en todas las publicaciones ya que los grupos de pacientes no están bien distribuidos por factores de riesgo y las prácticas obstétricas no están claramente definidas y difieren de un centro a otro, introduciendo un sesgo importante en toda la bibliografía existente.[14]

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

Para la indicación solicitada no existen

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

En Farmacología Humana de Florez y cols[2] se indica que los anestésicos locales pueden provocar accidentes cardiovasculares que producen hipotensión que requiere reposición intensa de líquidos o que pueden afectar directamente al corazón. La embarazada es más susceptible a la acción cardiotóxica de estos fármacos. La bupivacaina es más cardiotóxica que la lidocaina y se han descrito arritmias ventriculares fatales asociadas en obstetricia con ella. Los estudios realizados hasta ahora indican que la ropivacaina y levobupivacaina a dosis equimolares son menos cardiotóxicas. Sin embargo se ha comunicado recientemente[15] una parada cardíaca durante una cesárea con anestesia epidural con ropivacaina en una paciente con aortitis de 11 años de evolución.

En Goodman&Gilman[16] se indica que la ropivacaina parece menos cardiotóxica en diversos modelos animales, aunque es algo menos potente que la bupivacaina.

Drugdex Micromedex[17] indica que puede presentar ventajas de menor cardiotoxicidad y efectos neurológicos respecto a la bupivacaina pero reconoce que los estudios que la evalúan en esos aspectos son pequeños. Sin embargo, indican que se podría añadir a los Formularios de los hospitales como una alternativa a la bupicaina en obstetricia en anestesia ambulatoria.

6. EVALUACION DE LA SEGURIDAD

Precauciones de empleo en casos especiales

En insuficiencia renal: La acidosis y la hipoproteinemia pueden aumentar la toxicidad y debe sopesarse la reducción de dosis (igual que para la bupivacaina).
Contraindicaciones: Accidentes de hipersensibilidad anestésicos locales o estructuras químicas relacionadas.

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

La introducción de un nuevo anestésico local puede aumentar la inseguridad en su utilización ya que existen ya varios incluidos en la Guía Farmacoterapéutica y en varias concentraciones.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Ropivacaina Presentación	**Bupivacaina** Presentación
Precio unitario (PVL+IVA) *	Amp 7,5 mg/ml (0,75%), 10 ml ***3 €***	Amp 7,5 mg/ml (0,75%), 10 ml ***0,35 €***
Posología	10-20 ml	10-20 ml
Coste por procedimiento	***3-6 €***	***0,35-0,70 €***
Coste total 71 procedimientos vía vaginal año 2007 en el hospital	***213-426 €***	***25-50 €***
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	***188-376 €***	

Si el estudio económico se hace para un mayor número de procedimientos por si se utilizara en otras indicaciones obstétricas o ginecológicas, el incremento de coste sería importante.

8. AREA DE CONCLUSIONES.

a. En los cuatro estudios publicados en ***cirugía ginecológica laparoscópica*** que incluyen anestesia local con ropivacaina, un estudio la compara con bupivacaina y los otros tres con placebo. Por tanto los resultados son insuficientes para poder concluir que la ropivacaina es más eficaz que la bupivacaina. Respecto a los efectos adversos son similares en el estudio que compara los dos anestésicos y no tiene valor en las comparaciones con el placebo. El coste económico es claramente superior el de la ropivacaina.

b. En ***cirugía general*** los resultados de ambos anestésicos son similares en el alivio del dolor y efectos adversos, aunque el número de pacientes es pequeño. En un estudio la ropivacaina produce menos bloqueo motor.

c. En ***analgesia durante el parto*** hay más bibliografía y con un número más amplio de pacientes pero los brazos de estos trabajos no están bien distribuidos y las prácticas obstétricas difieren de un centro a otro por lo que hay sesgos importantes.

d. En relación a su **toxicidad** aunque parece menos cardiotóxica que la bupivacaina, faltan estudios que lo confirmen y en cuanto el menor bloqueo motor que produce no se ha podido relacionar con resultados clínicos.

Por estas razones y su coste mucho mayor se propone que no se incluya en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital para la indicación solicitada.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Base de datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2008.

2. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Masson S.A. Barcelona, 2004. pp. 315-321.

3. Goldstein A, Grimault P, Henique A, Keller M, Fortin A, Darai E. Preventing postoperative pain by local anesthetic instillation after laparoscopic gynecologic surgery: a placebo-controlled comparison of bupivacaine and ropivacaine. Anesth Analg. 2000;91:403-7

4. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Raffaelli R, Crotti S, Segredini R, Bolis P. Pre-emptive port site local anesthesia in gynecologic laparoscopy: a randomized, controlled trial. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12:210-5.

5. Genover E, Subirá C, Capó M, Martín A, Solé A, Serra M. Infiltración de los ligamentos uterosacros con un anestésico local de larga duración en pacientes sometidas a histerectomía vaginal. Prog Obstet Ginecol. 2006;49:473-478.

6. Kaufman Y, Hirsch I, Ostrovsky L, Klein O, Shnaider I, Khoury E, Pizov R, Lissak A. Pain relief by continuous intraperitoneal nebulization of ropivacaine during gynecologic laparoscopic surgery--a randomized study and review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. 2008;15:554- 8.

7. Erichsen CJ, Vibits H, Dahl JB, Kehlet H. Wound infiltration with ropivacaine and bupivacaine for pain after inguinal herniotomy. Acta Anaesthesiol Scand. 1995;39:67-70.

8. Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Pogatzki E, Buerkle H, Marcus MA, Mollhoff T .Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: earlier motor recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine. Anesth Analg. 1999;88:128-33.

9. Senard M, Joris JL, Ledoux D, Toussaint PJ, Lahaye-Goffart B, Lamy ML. A comparison of 0.1% and 0.2% ropivacaine and bupivacaine combined with morphine for postoperative patient-controlled epidural analgesia after major abdominal surgery. Anesth Analg. 2002;95:444-9.

10. Gottschalk A, Freitag M, Burmeister MA, Becker C, Horn EP, Standl T. Patient-controlled thoracic epidural infusion with ropivacaine 0.375% provides comparable pain relief as bupivacaine 0.125% plus sufentanil after major abdominal gynecologic tumor surgery. . Reg Anesth Pain Med. 2002 ;27:367-73.

11. Writer WD, Stienstra R, Eddleston JM, Gatt SP, Griffin R, Gutsche BB, Joyce TH, Hedlund C, Heeroma K, Selander D. Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine: a prospective meta-analysis. Br J Anaesth. 1999; 82:651-3.

12. Meister GC, D'Angelo R, Owen M, Nelson KE, Gaver R. A comparison of epidural analgesia with 0.125% ropivacaine with fentanyl versus 0.125% bupivacaine with fentanyl during labor. Anesth Analg. 2000 Mar;90(3):632-7.

13. Atiénzar MC, Palanca JM, Torres F, Borràs R, Gil S, Esteve I. A randomized comparison of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine with fentanyl, for labor analgesia. Int J Obstet Anesth. 2008 ;17:106-11.

14. Torre de la-Liébanas MR y Pérez-Iraola MP. Analgesia epidural del parto: ropivacaina vs bupivacaina. Rev Soc Esp Dolor. 2002;9:441-446.

15. Yoshida M, Matsuda H, Fukuda I, Furuya K. Sudden cardiac arrest during cesarean section due to epidural anaesthesia using ropivacaine: a case report. Arch Gynecol Obstet. 2008 ;277:91-4.

16. Catherall W y Mackie K. Anestésicos locales. En Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (eds). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 2002. The McGraw Hill. p.384.

17. Drugdex. Micromedex. Consultado 26 de Enero de 2009.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 28/01/2009
"Decisión adoptada por la CFyT" :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

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

La autora del informe declara no tener conflicto de intereses con la compañía farmacéutica que fabrica la ropivacaina.