



INFORME TECNICO Nº 13 – 2010

Levobupivacaína 0.5% y 0.75%

I. ANTECEDENTES

1.1 DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Levobupivacaína 0.5% y 0.75% inyectable
Condición (es) clínica(s) evaluada(s):	Intervenciones quirúrgicas locales, regionales: Cesárea, trabajo de parto y Cirugía de abdomen bajo
Alternativas del PNME:	Bupivacaína 0.5% Inyectable
Motivo de la solicitud:	Contraindicaciones a todas las alternativas de que se disponen en el PNME
Población objetivo	Adulto, gestante
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Octubre 2010

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

La bupivacaína es una mezcla racémica que consiste en cantidades iguales de isómeros ópticos, levobupivacaína y dexrobupivacaína, también conocidos como enantiómeros S(-) y R(+).¹

Bupivacaina clorhidrato y levobupivacaina clorhidrato son anestésicos locales de tipo amida con acciones y usos similares en anestesia local. Se utilizan principalmente para la anestesia por infiltración y bloqueo nervioso regional, en particular el bloqueo epidural, pero está contraindicado para el bloqueo paracervical obstétrico y para su uso en anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier). La solución de 0,75% está contraindicada para el bloqueo epidural en pacientes obstétricas^{2,3}. Esta dosis estuvo implicada en múltiples casos de paro cardiaco, motivo por el cuál en 1984 la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica recomendó que bupivacaína no debe ser utilizada en pacientes obstétricas en concentraciones superiores al 0,5%; sin embargo, un gran

¹ Bergamaschi F. et al. Levobupivacaína Versus Bupivacaína en Anestesia Peridural para Cesáreas. Estudio Comparativo. Rev Bras Anesthesiol. 2005; 55: 6: 602 - 606

² Bupivacaine Hydrochloride. Martindale . Thomson Micromedex, Greenwood Village Colorado, USA. Accesado el 30/09/10. Disponible en: <http://thomsonhc.com>.

³ Levobupivacaine Hydrochloride. Martindale. Thomson Micromedex, Greenwood Village Colorado, USA. Accesado el 30/09/10. Disponible en: <http://thomsonhc.com>.



volumen de bupivacaína al 0,5 % también puede ser cardiotoxica debido a que la toxicidad está en función de la dosis total administrada⁴

El uso de bajas concentraciones de bupivacaína por vía epidural reduce la probabilidad de toxicidad sistémica (por ejemplo, arritmias cardíacas, convulsiones). El riesgo de cardiotoxicidad inducida por bupivacaína puede ser esencialmente eliminado mediante el uso de la vía espinal, ya que esta ruta requiere una dosis de la droga relativamente baja en comparación con la vía epidural.⁴

En estudios realizados en animales, se ha encontrado que levobupivacaína está asociada con un menor riesgo de toxicidad a nivel cardiovascular y en el sistema nervioso central comparado con bupivacaína y puede deberse en parte a la unión de éste enantiómero (R) a los tejidos, incluyendo particularmente a los ricos en canales de sodio.⁵

En el Perú, a Noviembre del 2010, el principio activo levobupivacaína al 0.5% y 0.75% inyectable cuentan con 04 y 03 registros sanitarios vigentes y Bupivacaína al 0.5% cuenta con 12 registros sanitarios vigentes.⁶

2.1 EFICACIA

- **P. Gautier.2003.** realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado en 90 mujeres embarazadas a las que se les practicó una cesárea siempre que el embarazo haya transcurrido con normalidad. Los pacientes reciben 12 mg de ropivacaína, 8 mg de levobupivacaína o bien 8 mg de bupivacaína. Todas las soluciones anestésicas se administraron por vía intratecal y en todos los casos se añadieron 2.5 mcg de sulfantenilo. Como variable principal se define el porcentaje de pacientes con anestesia satisfactoria y se mide mediante un análisis de no inferioridad y de superioridad. Los resultados de estos análisis indican que a igualdad de dosis la bupivacaína produce una anestesia adecuada en un porcentaje mayor de pacientes que el caso de la levobupivacaína. Sin embargo no existe diferencia significativa entre levobupivacaína y ropivacaína.⁷
- **K.A. Faccenda. 2003.** En un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego donde se incluyeron 62 pacientes entre 18 y 40 años, que recibieron aleatoriamente 25 mL (125mg) de levobupivacaína 0.5% o bupivacaína 0.5% vía epidural. La variable principal del estudio es el tiempo hasta el bloqueo eficaz para cirugía. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al inicio del bloqueo motor. Cuatro pacientes, 3 del grupo de levobupivacaína y 1 del grupo de la bupivacaína recibieron 5 mL (25mg) extra de anestésico, por considerar que el bloqueo al nivel del sacro no fue adecuado, pese a que habían logrado un bloqueo óptimo a nivel t4 y t6. En cuanto a las variables secundarias no se encontraron diferencias significativas en la duración del bloqueo sensorial ni a la calidad de la analgesia de los pacientes.⁸

⁴ Gilbert J Grant,MD. Neuraxial analgesia and anesthesia for labor and delivery: Drugs. UpToDate. Last literature review version 18.2: mayo 2010 | This topic last updated: octubre 5, 2009. Disponible en <http://www.uptodate.com/>

⁵ Sharrock NE, Mather LE, Go G, Sculco TP. Arterial and Pulmonary arterial concentrations of the enantiomers of bupivacaine after epidural injection in elderly patients. *Anesth Analg.* 1998;86:812-7

⁶ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Accesado en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Junio 2010

⁷ Gautier P. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine for cesarean section. *British Journal of Anaesthesia* 91(5):684-9 (2003).

⁸ Facceda K.A. A comparison of levobupivacaine 0.5% and racemic bupivacaine 0.5% for extradural anesthesia for Cesarean Section. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2003 Sep-Oct;28(5):394-400.



- **M. van de Velde. 2007.** Realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, donde se incluyeron 433 mujeres embarazadas entre 18 y 45 años para detectar diferencias de 1mg en ED₉₅ (dosis necesaria para respuesta en el 95% de sujetos) entre bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína con una potencia del 80% combinado con sulfentanilo para analgesia en el trabajo de parto. La ED₉₅ de bupivacaína fue 3.3mg, la ED₉₅ de ropivacaína y levobupivacaína fue de 4.8mg y 5.0 mg respectivamente. La conclusión del estudio fue que ropivacaína y levobupivacaína se comportan de forma similar y no se halló diferencias entre ellas, mientras que bupivacaína es más potente que ambos anestésicos.⁹
- **M. Camorcía. 2007.** En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con una muestra de 99 pacientes para detectar diferencias del 30% en ED₅₀ con una potencia del 80%. Se incluyeron mujeres gestantes entre la semana 36 y 41 con estado ASA I-II (American Society of Anesthesiologists) Los pacientes recibieron aleatoriamente una dosis inicial de 4 mg de ropivacaína 0.5%, levobupivacaína 0.5% o bupivacaína 0.5%. La dosis administrada a cada paciente fue mayor o menor en función de la respuesta del paciente anterior que se incluyó en ese grupo; la eficacia se midió en función del bloqueo motor conseguido a los 5 minutos de la administración intratecal según la escala Bromage. En los resultados se observa una diferencia de potencia entre los tres anestésicos a la hora de producir un bloqueo motor. Hay que tener en cuenta que la dosis ED₅₀ no aporta información completa de la curva dosis respuesta, la parte superior de la curva donde se determina la ED₉₅ es la de mayor relevancia clínica y podría ser que las gráficas se solaparan a ese nivel, lo cual justificaría la dificultad en encontrar diferencias significativas entre los tres anestésicos a la hora de utilizar dosis mayores.¹⁰

Otras fuentes secundarias consultadas

- MICROMEDEX Drug Dex 2010. Analgesia en trabajo de parto.¹¹ Mencionan que la potencia analgésica de bupivacaína y levobupivacaína fueron similares en el alivio del dolor del parto.
- Bupivacaína y levobupivacaína fueron equipotentes para el alivio del dolor del parto en mujeres (n = 60). La concentración mínima de anestésico local (CMAL) de levobupivacaína fue 0,083% w/v en comparación con un CMAL de bupivacaína de 0,081% w/v. Estas tasas produjeron una relación de potencia relativa de levobupivacaína a la bupivacaína de 0,98. En general, la diferencia de potencias entre los dos agentes se consideró clínicamente insignificante (Lyons et al, 1998).
- En obstetricia, la potencia de la levobupivacaína fue idéntica a la de la bupivacaína en un estudio de búsqueda de dosis empleando diferentes concentraciones de cada anestésico (Anon, 1997).
- El S (-) enantiómero de bupivacaína 0,25% mostró una eficacia similar a la mezcla racémica en analgesia epidural obstétrica cuando se administró hasta 10 mililitros (ml) inicialmente y se mantiene con 10 ml en un estudio aleatorizado (n = 169). Los resultados como el inicio y la duración del alivio del dolor, la calidad de la analgesia, el nivel de bloqueo sensitivo, la incidencia de bloqueo motor y los efectos adversos eran esencialmente equivalentes.(Burke et al, 1999).

⁹ M. Van de Velde. Determination of the Full Dose-Response relation of intrathecal Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine, combined with sulfentanil, for labor analgesia. *Anesthesiology* 2007;106:149-56

¹⁰ Camorcía M, MD. The Relative Potencies for Motor Block After Intrathecal Ropivacaine, Levobupivacaine, and Bupivacaine. *Anesth Analg* 2007;104:904 – 7

¹¹ Levobupivacaine. Drugdex Evaluations. Micromedex 2010. Disponible en : <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>



2.2 SEGURIDAD

- **K.A. Faccenda. 2003.** Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos de tratamiento, en ningún caso se produjo un efecto adverso grave. Los efectos de ambos fármacos sobre los parámetros cardiovasculares tales como los intervalos QT, QTc y QRS fueron similares. Simplemente se detectó un aumento significativo de la duración del intervalo PR en el grupo de la bupivacaína, que en ningún caso se tradujo en un efecto adverso.⁸
- **M. van de Velde. 2007.** No se detectaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos secundarios con cada uno de los tres anestésicos.⁹
- En el 2006 la DIGEMID elaboró el informe técnico N°032 sobre Levobupivacaína 50mg/10ml en el manejo de dolor postoperatorio y analgesia del parto en la cual concluye que "Si bien se le confiere mayores efectos de cardiotoxicidad y neurotoxicidad a la bupivacaína que levobupivacaína, considerar que la mayoría de estos se produce con dosis mayores a las utilizadas en clínica. Sin embargo, estudios recientes demuestran que levobupivacaína y bupivacaína dañan significativamente en grados similares la contractilidad miocárdica a dosis que pueden ser consideradas normales en la práctica clínica". La evidencia demuestra que el perfil de eficacia y seguridad (para la madre y el producto) es similar para levobupivacaína y bupivacaína¹²
- En cuanto a la toxicidad cardíaca sólo se encontró un estudio clínico con datos concretos de las diferencias encontradas con Bupivacaína y levobupivacaína. En éste estudio los autores concluyen que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la cardiotoxicidad.¹³

Referencia	Palomaki et al	
Características del ensayo	Randomizado, doble ciego	
N° de pacientes	397	
Tipo de anestesia	Bloqueo paracervical (parto)	
Variable en estudio	Resultado patológico (cardiografía)	Bradicardia fetal
Concentraciones utilizadas		
Bupivacaína	25mg	
Levobupivacaína	25mg	
Resultados		
Bupivacaína	12.8%	3.8%
Levobupivacaína	10.4%	2.6%
significación	0.46	0.59

- **MICROMEDEX Drug Dex 2010.** Analgesia en trabajo de parto.¹⁴
Efectos cardiovasculares: Ocurrió hipotensión en el 31% de los pacientes que recibieron levobupivacaína (Prod Info Chirocane (R), 1999).
Efectos adversos cardiovasculares de la bupivacaína han incluido hipotensión, bradicardia, bloqueo cardíaco y, posiblemente progreso a un paro cardíaco. Estas

¹² Informe técnico N° 32-2010. DIGEMID.MINSA. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/informes%20de%20evaluacion/32-06%20Levobupivacaína.pdf>.

¹³ Palomaki O. A comparative study of the safety of 0.25% levobupivacaine and 0.25% racemic bupivacaine for paracervical block in the first stage of labor. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005 Oct;84(10):956-61

¹⁴ Levobupivacaine. Drugdex Evaluations. Micromedex 2010. Disponible en : <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>



complicaciones se observa con mayor frecuencia después de la inyección intravascular inadvertida. La toxicidad cardiovascular de levobupivacaína ha sido menor que la de la bupivacaína en investigaciones preclínicas (Anon, 1997a). Los datos comparativos de los estudios de fase III no están disponibles.

2.3 COSTO

- Para la adquisición y prescripción de Levobupivacaína 50mg/10ml y levobupivacaína 75mg/10ml para dolor post operatorio y analgesia del parto, se considera el costo tratamiento/dosis y la diferencia de costos en comparación a Bupivacaína 25mg/10ml. Esta información se resume en la siguiente tabla.

Medicamento	Dosis	N° de ampollas	Costo/unidad S/	Costo/tratamiento S/.	Δ costo
Bupivacaína 0.5% x 20 mL	0.125% 10cc	1	1.30 ¹⁵	1.30	
Levobupivacaína 0.5% x 20 mL	0.125% 10cc	1	25.00 ¹⁶	25.00	+23.70
Levobupivacaína 0.75% x 20 mL	0.125% 10cc	1	28.13 ¹⁶	28.13	+26.83

* Para paciente 70kg que recibirá Levobupivacaína o Bupivacaína al 0.25% 10cc para analgesia de labor de parto.¹⁷

Levobupivacaína 0.5% y 0.75% no se encuentra considerado en la lista de Medicamentos Esenciales de la OMS

III. CONCLUSIÓN

- Bupivacaína y levobupivacaína se utilizan principalmente para la anestesia por infiltración y bloqueo nervioso regional, en particular el bloqueo epidural, pero está contraindicado para el bloqueo paracervical obstétrico y para su uso en anestesia regional intravenosa. La solución de 0,75% de ambos anestésicos está contraindicado para el bloqueo epidural en pacientes obstétricas.
- En cuanto al análisis de los estudios que comparan la eficacia de levobupivacaína frente a bupivacaína, estos ponen de manifiesto que en la administración epidural la eficacia analgésica y anestésica es equivalente en cuanto al tiempo de inicio del efecto, duración del mismo y tiempo hasta la completa regresión del efecto.
- En cuanto a la seguridad comparativa entre bupivacaína y levobupivacaína en lo que se refiere a los efectos cardiotóxicos, existe poca evidencia científica hasta la fecha, ya que los estudios expuestos anteriormente no evalúan el perfil de seguridad como variable principal y a pesar de ello, en ningún caso se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia ni al tipo de efectos adversos.

¹⁵ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema nacional de Información de precios. Observatorio Peruano de productos Farmacéuticos. Precio en el sector público. Al 15 de Noviembre del 2010.

¹⁶ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema nacional de Información de precios. Observatorio Peruano de productos Farmacéuticos. Hospital nacional Arzobispo Loayza. Al 15 de Noviembre del 2010.

¹⁷ British National Formulary (BNF) 60. September 2010. Accesado por <http://bnf.org/bnf/15/11/2010>



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Consolidación Económica y Social del Perú"

Estudios preclínicos realizados en animales de experimentación, revelan una menor posible toxicidad cardíaca y neurológica de levobupivacaína cuando se compara con bupivacaína. Sin embargo, estos resultados no pueden ser extrapolables a los seres humanos.

- Al comparar los costos de las tres presentaciones se observó que Bupivacaína 0.5% inyectable alternativa considerada en el PNUME sería más costo-efectiva que las presentaciones de Levobupivacaína al 0.5% y 0.75% inyectable.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición efectuada de Levobupivacaína 0.5% y 0.75% inyectable, autorizada por el comité farmacoterapéutico del Hospital Nacional Arzobispo Loayza no se encuentra justificada por las razones antes descritas.

Lima 16 de Noviembre 2010

SVL/JGM/jgm