



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

**MEDICAMENTOS NO INCLUIDOS EN EL PNME
RESOLUCION MINISTERIAL Nº 611-2004**

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Levobupivacaína 50mg/10ml
Institución:	Hospital María Auxiliadora
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Dolor post Operatorio o Analgesia del parto
Alternativas del PNME:	No figura en solicitud
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME
Dosificación diaria:	1 amp.
Vía de administración	Epidural
Costo diario S/.	28.80
Otros Datos de la solicitud:	

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Setiembre- Octubre 2005	70	70	70



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TECNICO Nº 032- 2006

LEVOPUPIVACAINA 50mg/10ml

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME ¹ :	Bupivacaína 0.5%
ATC/DCI ² :	N Sistema Nervioso N01 Anestésico N01B Anestésico local N01BB Amidas N01BB10 Levobupivacaína
DDD ² :	No consigna
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ :	No incluida
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Agosto 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Dolor post operatorio y Analgesia del parto.

INTRODUCCION

- Uno de los aspectos más investigados en la Anestesia Obstétrica en los últimos años, ha sido el manejo del dolor post-operatorio y la analgesia de labor de parto. La Bupivacaína, del que se tiene amplia experiencia, era el anestésico local más utilizado, debido a las siguientes razones.⁴⁻⁸
 1. Duración de la anestesia relativamente larga.
 2. Capacidad a baja concentración, de producir analgesia durante el trabajo de parto, asociado con mínimo bloqueo motor. Añadir 2 mg/ml de Fentanil, a concentraciones de 0.1% resultó altamente eficaz, sin bloqueo motor, dando como resultado "la epidural ambulante" o "epidural móvil". Esto último, también resultó útil, para el control del dolor post-operatorio.
 3. Efectividad para administrarla mediante infusión espinal continua (IEC), o más recientemente, por medio de la analgesia epidural controlada por las pacientes (AECPC). Esto aumentó la satisfacción de la madre y eliminó la necesidad de utilizar dosis elevadas.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

Sin embargo, la Bupivacaína tiene las siguientes desventajas importantes.⁴⁻⁸

1. Toxicidad cardiovascular, cuando se inyectan dosis mayores de 1mg/Kg. Por vía intravenosa.
 2. Necesidad de añadir opioides, para disminuir la concentración y no producir bloqueo motor.
 3. Bloqueo motor si se administran concentraciones al 0.125% y mayores.
- Levobupivacaína es el isómero levógiro de la Bupivacaína. La molécula de Bupivacaína, anestésico local de acción prolongada, tiene un átomo de carbono asimétrico, lo que origina que existan dos formas moleculares simétricas, cada una de ellas imagen en espejo de la otra. La preparación comercial es una mezcla racémica de estos dos isómeros, uno de ellos que gira hacia la izquierda, denominado por ello S(-), del latín Sinestro, o levo, del inglés left (izquierdo); el otro gira hacia la derecha, distinguido con la letra R(+), la inicial de la palabra inglesa Right.^{5,8}
 - La molécula de Levobupivacaína se introdujo en la práctica clínica después de que se presentaron casos de toxicidad con la Bupivacaína (muertes después de la inyección accidental intravenosa) y se pudo comprobar posteriormente que el isómero dextro R(+) era el principal responsable de estos efectos indeseables. Era de suponer que si se utilizaban únicamente moléculas del isómero levo, se podría obtener el mismo efecto clínico de la mezcla racémica, con un menor índice de complicaciones.^{5,8}
 - Estudios recientes, demuestran que Levobupivacaína y Bupivacaína dañan significativamente en grados similares la contractilidad miocárdica a dosis que pueden ser consideradas como normal en la práctica clínica.¹⁴
 - La inyección intravenosa accidental de anestésicos locales es muy incomun con una incidencia de 1:10000 de los bloqueos nerviosos epidurales o regionales.¹⁵

FARMACOLOGIA

- La Levobupivacaína es un anestésico local del tipo de las amino-amidas. Como todos los de su grupo, es una base débil y su molécula tiene tres porciones: un grupo amina, soluble en agua en su forma cuaternaria, una cadena intermedia, en donde se encuentra el grupo amida (CO-NH) y un extremo lipofílico, que es un anillo bencénico con dos grupos metilo. El carbono situado entre el grupo amina y



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

la cadena intermedia es el carbono asimétrico que origina la diferencia entre los dos isómeros Levobupivacaína y dextrobupivacaína.⁴⁻⁶

- El pKa de la Levobupivacaína es de 8.1, igual al de la mezcla racémica de Bupivacaína. De acuerdo a la acidez o alcalinidad del medio (pH), predomina una de las dos formas. En la medida que aumenta el pH a nivel local hacia la alcalinidad, y se acerca al pKa, aumenta el porcentaje de moléculas en forma base o neutra, que son las que penetran a través de las membranas de los axones. Por el contrario, si el pH es bajo, como sucede cuando existe infección, hay un menor porcentaje de moléculas en forma neutra, lo que ocasiona que disminuya la penetración del anestésico a través de la membrana.⁵

	LEVOBUPIVACAINA	BUPIVACAINA
pKa	8,09	8,09
% Ligado a proteínas	97%	95.6
% Anestésico equipotente	0.31	0.29
MLAC	0.083%	0.081%
Duración en min.	210	210
Volumen de distribución(litros)	67	
Sitio de metabolismo	Hígado	Hígado
Máxima dosis mg/Kg.		4
Latencia en min.		6-8

*MLAC Concentración Mínima del anestésico local

- La Bupivacaína se une a las proteínas en un 95%, principalmente a la alfa-1-glicoproteína ácida y en menor proporción a la albúmina; presumiblemente, el isómero levo tiene un comportamiento similar, aunque no hay datos concluyentes al respecto, salvo reportes de estudios in vitro, en donde se habla de una unión a proteínas superior al 97%. Consecuentemente, solamente el 5% (o el 3%, de acuerdo a los estudios in vitro) corresponde a fracción libre, disponible para actuar, pero también responsable de las manifestaciones de toxicidad. Los pacientes desnutridos e hipoprotéicos, aquellos con síndrome nefrótico y los neonatos, tienen para una misma dosis una mayor cantidad de fármaco libre que los pacientes normales, por lo cual presentan fenómenos de toxicidad con una cantidad menor de la droga. Claro que con la Levobupivacaína existe un margen mayor de seguridad que con la mezcla racémica.⁵



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- El Dr. Faccende del Hospital St. John de Livingston, Inglaterra, en 1998¹⁶ comparó la Concentración máxima, el tiempo máximo y el Área Bajo la Curva (AUC) después de aplicar por vía epidural 15 ml. de Bupivacaína al 0.5%, Levobupivacaína al 0.5% o Levobupivacaína al 0.75%, en un estudio doble ciego, a 30 pacientes programados para cirugía de várices de miembros inferiores. Obtuvo los siguientes resultados:

	Bupivacaína 5%	Levobupivacaína 0.5%	Levobupivacaína 0.75%
Cmax (microgr/ml)	0.414	0.582	0.811
T max (horas)	0.21	0.37	0.29
AUC (horas/ μ g/ml)	2.044	3.561	4.930

Concluyó que las mayores concentraciones plasmáticas observadas después de la administración de Levobupivacaína podrían reflejar diferencias en la captación de los enantiómeros de la Bupivacaína desde el espacio peridural. Pero anotó que la relevancia clínica de tales resultados es incierta sin el conocimiento absoluto de la unión a las proteínas de la nueva droga.

- En estudios farmacocinéticos que impliquen la aplicación de la droga por otras vías como la subaracnoidea o el bloqueo del plexo braquial a sus diferentes niveles, se debe tener en cuenta que la absorción de la droga estará determinada principalmente por factores como la vascularidad y la presencia de grasa en el sitio, además de otros factores no siempre fáciles de determinar o de cuantificar. Así, se ha encontrado que existen variaciones en la concentración máxima después de la aplicación peridural de 75 a 150 mg. de Levobupivacaína, que van de 0.58 a 1.02 mg/L. El Área Bajo la Curva (AUC) después de la aplicación peridural de 75 a 150 mg. fue de 3.56 a 5.32 mg/L/hora y de 3 y 5.3 mg/L/hora después de bloqueos del plexo braquial con una dosis de 1 y 2 mg/Kg.¹¹
- Después de la aplicación de 40 mg. por vía endovenosa, se ha encontrado un volumen de distribución de 67 litros, un tiempo medio de eliminación de 1.3 horas y un aclaramiento de 0.65 ml por minuto (39 mililitros por hora).¹² La concentración plasmática máxima después de la administración de Levobupivacaína, se alcanza a los 30 minutos y depende de la dosis, vía de administración y la vascularidad del tejido.
- La droga es ampliamente metabolizada en el hígado por el citocromo P450; debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa por el



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

peligro de un retraso en su eliminación. Se elimina por orina el 71% y heces en el 24%, dentro de las primeras 48 h. No hay evidencia de acumulación en Insuficiencia Renal (IR); sin embargo, algunos de sus metabolitos pueden acumularse debido a que se excretan primariamente por el riñón.^{5,13}

- Las propiedades vasoactivas de los anestésicos locales se influyen tanto por la estereoisomerización como por la concentración. La Levobupivacaína ha mostrado mayor capacidad vasoconstrictora intrínseca a todas las concentraciones que la Bupivacaína racémica.¹⁷ A mayor concentración mayor actividad vasoconstrictora. Algunos estudios sugieren que la Levobupivacaína presenta una duración de efecto mayor que la de la Bupivacaína y ropivacaína, tanto in vitro¹⁸ como in vivo en animal de experimentación.¹⁹ Además se ha evidenciado mayor duración de bloqueo sensitivo con Levobupivacaína epidural al 0,75% cuando se comparó con bupivacaína racémica a la misma concentración y por la misma vía de administración.²⁰
- El mecanismo de acción de la Levobupivacaína, es igual al de todos los anestésicos locales: una vez alcanzada la concentración analgésica local mínima (MLAC) en la cercanía de las membranas de los axones, produce un bloqueo de los canales de sodio en posición de reposo aumentando el umbral de excitación eléctrica del nervio, reduciendo la propagación del impulso nervioso y la velocidad de elevación del potencial de acción, bloqueando así la generación y conducción de los impulsos nerviosos. En general, la marcha de la anestesia se relaciona con el diámetro, la mielinización y la velocidad de conducción de las fibras nerviosas afectadas.
- Después de la absorción sistémica, los anestésicos locales pueden producir estimulación, depresión, o ambas, del sistema nervioso central. La aparente estimulación del sistema nervioso central generalmente se manifiesta como inquietud, temblores y estremecimiento que pueden llegar a convulsiones. La depresión ulterior del sistema nervioso central puede provocar coma y paro cardiorespiratorio. Los anestésicos locales poseen un efecto depresor primario sobre la médula y centros superiores. La etapa depresiva puede producirse sin una etapa de excitación previa.
- La relación de la concentración umbilical y materna de la Levobupivacaína osciló entre 0,252 y 0,303 después de la administración epidural en cesáreas. Estos valores se encuentran dentro del rango normalmente observado con la Bupivacaína.
- No hay estudios sobre el paso a la leche materna, pero sí de paso placentario con datos similares a los de Bupivacaína racémica, es decir, su empleo es seguro, aunque atraviesa la placenta con facilidad.²¹



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Según la FDA, Levobupivacaína es de categoría B⁹ durante el embarazo en todos los trimestres.
- En el Perú, Levobupivacaína en la concentración de 50mg/10ml inyectable, existen cuatro registros disponibles en la base de datos de Registros Sanitarios (PERUDIS) vigentes a la fecha y diez de Bupivacaína 0.5%.¹⁰

SEGURIDAD Y EFICACIA

- La seguridad y eficacia de los anestésicos locales depende de la dosis adecuada, de la técnica anestésica correcta, de las precauciones adecuadas y de la rapidez para reaccionar frente a eventuales complicaciones.
- Los animales toleran dosis de levo-Bupivacaína hasta dos veces mayores que de Bupivacaína racémica.^{22,23}
- En estudios de inyección endovenosa en voluntarios donde se buscan efectos cardiovasculares y sobre SNC comparando Bupivacaína racémica y levo-Bupivacaína, administrando de modo cruzado a dosis de 10 mg/min. hasta la aparición de síntomas similares a los percibidos con lidocaína (150 mg como dosis máxima). Se evidencia que Levobupivacaína produce menor depresión miocárdica (stroke index, índice de aceleración y fracción de eyección) a pesar de administrar dosis mayores de Levobupivacaína que de bupivacaína racémica²⁴ alarga más el QTc (24 ms Bupivacaína racémica y 3 ms con Levobupivacaína) con dosis >75 mg del fármaco.
- La absorción sistémica de los anestésicos locales puede producir efectos sobre el sistema nervioso central y cardiovascular. Se han registrado cambios en la conducción, excitabilidad, refractariedad, contractilidad cardíaca y en la resistencia vascular periférica del sistema cardíaco con las concentraciones sanguíneas alcanzadas con dosis terapéuticas. Las concentraciones sanguíneas tóxicas deprimen la conducción y excitabilidad cardíaca, que pueden derivar en bloqueo auriculoventricular, arritmias ventriculares, paro cardíaco e incluso muerte. Además, se produce depresión de la contractilidad miocárdica y vasodilatación periférica, con la consiguiente disminución del gasto cardíaco y la presión arterial.
- Estudios comparativos de toxicidad, entre Levobupivacaína y Bupivacaína en animales, demostraron que la dosis convulsiva de la Levobupivacaína es un 42% mayor que la de Bupivacaína, además los signos de comportamiento convulsivo se inician antes y duran más tiempo con Bupivacaína.²⁵



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- En los ensayos clínicos no se ha evidenciado diferencia en el número de reacciones adversas entre Bupivacaína racémica y Levobupivacaína. No es de extrañar que aquéllas se relacionen más con la técnica de Anestesia Locorregional empleada que con el fármaco en sí (hipotensión arterial en un 19%, náuseas en 11%, vómitos en 8%, lumbalgia en 6%).⁵
- En las fases II y III de ensayo clínico se detectaron 3 casos de sospecha de inyección intravascular accidental. Al "romper el ciego", 2 fueron pacientes que habían recibido Bupivacaína racémica y Levobupivacaína. Este paciente recibió 142,5 mg (19 ml al 0,75%) por vía epidural (catéter), y presentó excitación sin convulsiones recuperándose con una dosis profiláctica de tiopental.²⁶
- Farmacodinámicamente y aunque a altas dosis puede haber diferencias entre *levo*, *dextro* y Bupivacaína racémica²⁷ a concentraciones clínicas normales no hay diferencias en las propiedades anestésicas tanto en animal de experimentación²⁸ como en humanos.²⁹⁻³² La MLAC es de 0,083%, mientras que la MLAC de la Bupivacaína es del 0,081%. Ello implica que la relación de potencia entre Levobupivacaína /Bupivacaína es del 0,98%. Esta diferencia no es clínicamente relevante.^{33,34}
- La evidencia demuestra que el perfil de eficacia y seguridad (para la madre y el producto) es similar para Levobupivacaína y Bupivacaína.³⁵⁻⁴²

ESTUDIO	AÑO		PACIENTES	CONCLUSIONES
Estudio comparativo de la seguridad de Levobupivacaína 0.25% y Bupivacaína racémica 0.25% para bloqueo paracervical (BPC) en el primer estadio de labor de parto. ³⁵	2005		Cuarenta mujeres en un estudio piloto abierto y 397 mujeres en un estudio doble ciego randomizado, recibieron 25 mg de Levobupivacaína o 25 mg de Bupivacaína racémica.	No hubo diferencias en patología cardiotocográfica para BPC con Levobupivacaína comparado con Bupivacaína racémica. La incidencia de bradicardia fetal fué baja.
Comparación de Levobupivacaína y Bupivacaína racémica para cesárea electiva ³⁶	2004	Doble ciego randomizado	50 pacientes fueron randomizadas en dos grupos: 15-20 ml de Levobupivacaína (25pac.) o Bupivacaína racémica (n = 25).	El estudio demostró que 0.5% de Levobupivacaína proporciona bloqueo motor y sensorial adecuado para realizar cesárea y es clínicamente comparable a la alcanzada con igual volumen y concentración de Bupivacaína racémica.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

“Año de la Consolidación democrática”

Estudio comparativo entre Levobupivacaína al 0.25% y 0.25% Bupivacaína racémica para analgesia epidural en labor de parto. ³⁷	2003	Estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico.	60 mujeres. Se evaluó la equivalencia para el tiempo de latencia, duración y calidad del bloqueo.	Se concluyó que Levobupivacaína al 0.25% y 0.25% Bupivacaína racémica proveen analgesia de labor equivalentes para analgesia en labor de parto.
La potencia relativa de bloqueo motor para Bupivacaína y Levobupivacaína en labor de parto. ³⁸	2003	Determinar la concentración analgésica local mínima (MLAC) de ambas drogas y determinar la potencia relativa.	60 pacientes parturientas.	La MLAC para el bloqueo motor con Bupivacaína fué 0.27% y para Levobupivacaína fué 0.31%, con una potencia Levobupivacaína / Bupivacaína = 0.87 (95% CI, 0.77-0.98). Levobupivacaína es menos potente para bloqueo motor que Bupivacaína racémica.
Un estudio comparativo de la seguridad y eficacia de Levobupivacaína 0.5% y Bupivacaína 0.5% para anestesia epidural en sujetos sometidos a cesárea electiva. ³⁹	2002	Comparar la seguridad y eficacia entre Levobupivacaína y Bupivacaína en anestesia epidural para cesárea.	Un estudio prospectivo, controlado, doble-ciego en 45 pacientes sometidos a cesárea bajo anestesia epidural.	El inicio de pérdida de bloqueo sensorial y motor, calidad de anestesia, relajación muscular y calidad global de la anestesia fueron comparables en los dos grupos. No eventos adversos maternos o neonatales significativos fueron encontrados entre los dos grupos. En comparación, Levobupivacaína tuvo el perfil de eficacia y seguridad equivalente a Bupivacaína.
Efectos clínicos, maternos y concentraciones plasmáticas de 0.5% de Levobupivacaína epidural versus Bupivacaína epidural para cesárea. ⁴⁰	1999	Compara la eficacia de 0.5% Levobupivacaína con 0.5% Bupivacaína para anestesia epidural en pacientes sometidas a cesárea.	Fueron randomizadas para recibir 30 ml de Levobupivacaína 0.5% Bupivacaína 0.5% en un estudio doble ciego. La eficacia midió inicio de acción, calidad de la anestesia. Análisis de gases en sangre neonatal, apgar, examen neurológico fueron medidos.	El uso epidural de 0.5% levobupivacaína para cesárea, resulto igual eficacia de la anestesia comparada con 0.5% Bupivacaína. Los parámetros farmacocinéticos fueron iguales en los dos grupos.
Una comparación de los efectos cardiovasculares de Levobupivacaína y Bupivacaína racémica bajo administración intravenosa en voluntarios sanos. ⁴¹	1998	El objetivo fué, comparar los efectos cardiovasculares de levobupivacaína con los de	14 voluntarios sanos. Las drogas fueron infundidas a 10 mg/min. usando un procedimiento randomizado doble ciego. La administración de la	La administración de levobupivacaína produce menos efectos en la función cardiovascular que Bupivacaína racémica. El efecto inotrópico negativo para levo fue menor que para Bupivacaína racémica.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

		Bupivacaína racémica administrados por vía ev.	droga fué discontinuada con la aparición de síntomas del SNC o cuando el total de 150mg fue administrado.	
Analgesia Epidural para labor de parto: Potencia de levobupivacaína y Bupivacaína racémica. ⁴²	1998	Se compare la concentración analgésica local mínima (MLAC) de Levobupivacaína relativa a Bupivacaína racémica.	Estudio prospectivo, randomizado, doble-ciego. 73 Mujeres en labor de parto a quienes se les administró 20ml levobupivacaína epidural o Bupivacaína diluida a concentración determinada según asignación secuencial ascendente.	Levobupivacaína fue menos potente que Bupivacaína racémica, pero esto no tiene significancia clínica.

COSTO

- Para la adquisición y prescripción de Levobupivacaína 50mg/10ml para dolor post operatorio y analgesia del parto, se considera el costo tratamiento/dosis, esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosificación y costo no considerado en el PNME y la diferencia de costos en comparación a Bupivacaína 25mg/10ml.

Medicamento	Dosis	Nº de ampoll as	Costo/unid ad S/, ⁴³	Costo Tratamiento/ dosis S/.	Δ costo s/.
Levobupivacaína 50mg/10ml 0.5%	10cc 0.125%	1	18	18	
Bupivacaína 25mg/10ml 0.5%	10cc 0.125%	1	4	4	-14

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

III. CONCLUSIONES

- Levobupivacaína es un anestésico local, tipo amida de larga duración, y aunque a altas dosis puede haber diferencias con Bupivacaína racémica, a concentraciones clínicas normales no hay diferencias en las propiedades anestésicas tanto en animal de experimentación como en humanos.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Bupivacaína racémica, es un medicamento del que se tiene amplia experiencia en manejo del dolor de labor de parto.
- 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 como normal en la práctica clínica.
- El peligro de una inyección intravenosa accidental es muy reducido con una incidencia de 1:10000 de los bloqueos nerviosos epidurales o regionales.
- La evidencia demuestra que el perfil de eficiencia y seguridad (para la madre y el producto) es similar para Levobupivacaína y Bupivacaína.
- Levobupivacaína es 4.5 veces más costosa que Bupivacaína.
- Bupivacaína 0.5% iny. 25mg/10ml; está incluídas dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Perú, como de uso restringido.
- Por las razones descritas anteriormente la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Levobupivacaína 50mg/10ml iny; autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital María Auxiliadora, **no se encuentra justificada** para su uso para el manejo de dolor post operatorio y analgesia del parto.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
4. Garza Anselmo. Anestesia Obstétrica. Anestesiología Latina.
5. Galindo Arias Manuel. Levobupivacaína, Anestésico local de acción prolongada, con menor cardio y neurotoxicidad. Rev Col Anest Vol. XXVII (3): 231-6.
6. Mazoit JX, Boico O, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine. II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. Anesth Analg 1993;77:477– 82.
7. Andrew P. Robinson, Gordon R. Lyons, Rowan C. Wilson, Heather J. Gorton, and Malachy O. Columb. Levobupivacaine for Epidural Analgesia in Labor: The Sparring Effect of Epidural Fentanyl Anesth Analg 2001;92:410 –4.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

8. McClellan KJ, Spencer CM, Mather LE, Burke D. Levobupivacaine. *Drugs* 56:3:355-364. 1998.
9. Drugdex Evaluations. Nifedipine. Micromedex. Accesado Marzo 2006.
10. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
11. Foster RH, Markham A: Levobupivacaine: A Review of its Pharmacology and Use as a Local Anesthetic. *Drugs* 2000 Mar 59(3):551-579, Adis International Limited, Auckland, New Zealand, 2000
12. Dr.Rubén Velázquez Suárez,Dr.Ricardo Plancarte Sánchez. Farmacología y uso clínico de la Levobupivacaína. Un nuevo anestésico local. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 1, No. 4, Octubre - Diciembre, 2001
13. Mather LE,Huang YF,Veering B,et al.Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Anesth. Analg.*1998;86:805-811
14. Colin F. Royse and Alistair G. Royse. The Myocardial and Vascular Effects of Bupivacaine, Levobupivacaine, and Ropivacaine Using Pressure Volume Loops. *Anesth Analg* 2005;101:679-87
15. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, et al. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997;87:479-86.
16. Faccenda KA: The pharmacokinetics of Levobupivacaine and Racemic Bupivacaine Following Extradural Administration. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* Vol. 23 No. 3 May-June Suppl, 1998
17. Burke D, McKenzie M, Newton D. A comparison of vasoactivity between levobupivacaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1999; 82: 280- 282.
18. Kanai Y, Katsuki H, Takasaki M. Comparison of the anesthetic potency and intracellular concentrations of S(-) and R(+) bupivacaine and ropivacaine in crayfish giant axon in vitro. *Anesth Analg* 2000; 90: 415-420.
19. Kanai Y,Tateyama S,Nakamura T. Effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine on tail flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 444-452.
20. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0,75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 642-648.
21. Santos A, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999; 90: 1698-1703.
22. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804.
23. Morrison S, Dominguez J, Frascarolo P, et al. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1308-1314.
24. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 245-249.
25. Van F,Rolan PE,Venian N,et al.Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23 suppl:48.
26. Kopacz D, Allen H. Accidental intravenous levobupivacaine. *Anesth Analg* 1999; 89: 1027-1029.
27. Mather LE. Disposition of mepivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Br J Anaesth* 1991; 67: 239-246.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

28. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972; 31: 273-286.
29. Cox CR, Fachenda KA, Gilhooly C. Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 80: 289-293.
30. Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N. Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic RS-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth* 1998; 80: 594-598.
31. Bay-Nielsen M, Klarskov B, Bech K. Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br J anaesth* 1999; 82: 280-282.
32. Carr DB, Sternlicht A, Carabuena JM. Efficacy and safety of pre-emptive levobupivacaine in elective shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 20.
33. Lyons G, Columb R, Wilson C. Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic levobupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 81: 899-901.
34. Belén de José María. Utilización de los nuevos anestésicos locales: ¿existe experiencia para su utilización en Pediatría? *Farmacocinética específica*. (En: De Andrés J Ed. *Puesta al día en Anestesia Regional y Tratamiento del dolor*. MRASLEditores), Valencia 2000 (ESRALocal Meeting).
35. Palomaki O, Huhtala H, Kirkinen P. 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 obstetrica et gynecologica Scandinavica*.84:10: 956-961. 2005 Oct.
36. Mostafa G, Mohamed AR, Hemimy WI, Abdel-Maogoud A. Comparison of epidural levobupivacaine and racemic bupivacaine for elective caesarean section: a double-blind randomized study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 20:2:150-169
37. El-Moutaz H, El-Said A, Fouad M. Comparative study between 0.25% levobupivacaine and 0.25% racemic bupivacaine for epidural analgesia in labour. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 19:4: 417 – 421. 2003
38. Lacassie HJ, Columb MO. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesthesia and analgesia*. 97:5:1509-1513. 2003
39. Cheng CR, Su TH, Hung YC, Wang PT. A comparative study of the safety and efficacy of 0.5% levobupivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in subjects undergoing elective caesarean section. *Acta anaesthesiologica Sinica*.40:1:13-22.2002.
40. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, Nephew E, Datta S. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery *Anesthesiology*. 90:6:1596-1601. 1999.
41. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*.46:3:245-249. 1998
42. Lyons G, Columb M, Wilson RC, Johnson RV. Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *British journal of anaesthesia*.81:6:899-901.1998
43. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Al 30 de Abril del 2006.

Lima, 21 de Agosto del 2006

SVL/MFO/mfo