



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Bupivacaína 0.5% pesada
Institución:	Hospital de Emergencias "José Casimiro Ulloa"
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Anestesia Espinal para cirugías de mediana duración hasta 2h aprox; con una analgesia post operatoria residual y menor riesgo de complicaciones por bloqueos regionales.
Alternativas del PNME:	No se consigna
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME
Dosificación diaria:	20mg
Vía de administración	Raquídea
Costo diario S/.	s/. 18.8
Otros Datos de la solicitud:	Ninguna

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Enero – Febrero 2005	80	80	100
Marzo – Abril 2005	80	80	60
Mayo – Junio 2005	80	80	00
Julio – Agosto 2005	80	80	40
Setiembre - Octubre 2005	80	80	60
Noviembre - Diciembre 2005	80	80	320
Enero – Febrero 2006	100	100	160
Mayo – Junio 2006	100	100	400



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

INFORME TECNICO N° 01 - 2007

BUPIVACAINA PESADA 0.5%

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

ATC/DCI ¹ :	N01B Anestésico Local N01BB Amidas N01BB51 Bupivacaína y combinaciones
DDD ¹ :	No consigna.
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ² :	Esta Incluido.
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Julio - Diciembre 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Anestesia Espinal

INTRODUCCION

- Bupivacaína, es un anestésico local(AL), el que aplicado en concentración suficiente en su lugar de acción, impide la conducción de impulsos eléctricos por las membranas del nervio y el músculo de forma transitoria y predecible, originando la pérdida de sensibilidad en una zona del cuerpo.^{3,4}
- La inyección de anestésicos locales en el espacio subaracnoideo fue introducida por Bier en el año 1898, siendo en la actualidad un método de anestesia locorregional ampliamente utilizado.²¹
- Se considera que la Anestesia subaracnoidea, espinal o raquídea es ventajosa debido a la simplicidad de la técnica, la rapidez de la administración y del inicio de la anestesia, la reducción del riesgo de toxicidad sistémica y el aumento de la densidad del bloqueo anestésico raquídeo.²⁶
- La distribución de los anestésicos locales dentro del espacio subaracnoideo determina la extensión del bloqueo de la conducción nerviosa, existiendo múltiples factores que pueden condicionar la altura del bloqueo como la posición del paciente, densidad y viscosidad del inyectable^{4, 6-11}, y también puede ser afectada por la temperatura.^{8,12} La penetración del anestésico local en su lugar de acción, el tejido nervioso, no se produce con la misma rapidez e intensidad en todos sus componentes. La presencia de mielina así como la existencia de fibras nerviosas motoras, sensitivas y simpáticas con diferentes calibres y velocidades de conducción, van a ocasionar la aparición de bloqueos de la conducción nerviosa diferenciales al no actuar el anestésico local con la misma rapidez en todas ellas.²⁴



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

- La adición de dextrosa a los anestésicos locales incrementa la densidad del inyectable y proporciona un previsible y consistente bloqueo sensorial alto^{3,6} con gran extensión en la dirección de la gravedad y presenta menos variabilidad anestésica interpaciente.²³
- La densidad de cualquier solución corresponde al peso de 1 mL de esa solución a temperatura estándar. Cuando se comparan las densidades de varias soluciones se emplea el término de baricidad. Para que un medicamento sea hipobárico o hiperbárico con respecto al líquido cefalorraquídeo (LCR) deberá tener menor o mayor densidad que este. A la Bupivacaína pura disuelta en Cloruro de sodio (CINa 9‰) se la considera isobárica, y a la Bupivacaína con glucosa se la considera hiperbárica²⁵ o pesada.
- La baricidad es una medida de la densidad relativa de la solución del anestésico local cuando es comparado con el LCR. La hipobaricidad del anestésico local es definido como una solución con una densidad mas de 3 desviaciones estandar (SD) por debajo del promedio de la densidad del LCR humano.^{13,14} La densidad del LCR humano no es uniforme y varía de acuerdo a la edad, sexo, embarazo y enfermedades desde 1,00016 a 1,00037 mg/ml¹⁵ o de 1,00003 a 1,00023 mg/ml¹⁶ a 37 °C.
- Bupivacaína Clorhidrato 0.5% inyectable, se encuentra dentro del PNME Y, dentro del Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales, Perú 2005, se tienen las indicaciones para Anestesia local: (1) Regional central por bloqueo epidural, lumbar o caudal; subaracnoideo (con dextrosa para obtener una solución hiperbárica). (2) Bloqueo de nervio periférico. (3) Bloqueo retrobulbar. (4) Bloqueo simpático. (5) Infiltración local.
- En el Perú, según la base de datos de Registros Sanitarios (PERUDIS) vigentes a agosto del presente año; se cuenta con 3 productos que contienen el principio activo Bupivacaína 0.5% asociado a Dextrosa en la forma farmacéutica de inyectable.

FARMACOLOGIA

- Bupivacaína (1-n-butyl-dl-piperidine-2-carboxylic acid - 2,6 - dimethyl - anilide hydrochloride) es el primer agente anestésico local de acción larga y fue sintetizado en 1957. La Bupivacaína es un anestésico local tipo amida el cual es químicamente relacionado a la Lidocaína y es un homólogo de la Mepivacaína.³
- Son características farmacocinéticas de la Bupivacaina

	BUPIVACAINA
pKa	8,05
% Ligado a proteínas	95.6
Tiempo de vida media de distribución	9.1 min
Sitio de metabolismo	Hígado
Excreción	Renal 4-10% no metabolizada
Tiempo de vida media eliminación	Adultos: 3.5h Neonatos: 8.1h



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

Aclaramiento total	0.33-0.52L/min.
--------------------	-----------------

- El mecanismo de acción de la Bupivacaína es igual al de todos los anestésicos locales: una vez alcanzada la concentración analgésica efectiva mínima 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.³
- El inicio de acción es rápido (entre 5 – 10 min) y la duración de la acción es largo (3-7h).³
- La concentración inicial determina el inicio de acción y la duración del bloqueo. A 0.75% de Bupivacaína es en 4.3 minutos, con 0.5% es 5.2 minutos.³

Anestésico local	Dosis (mg)	Duración del bloqueo sensorial(min)	Duración del bloqueo motor(min)
Lidocaína isobarica	30		
	40	130	93
	60	162	128
	80	170	142
Bupivacaína Hiperbárica	5	123	50
	7.5	144	75
	10	194	100

Dosis respuesta del efecto de los anestésicos locales¹⁹

- La captación del anestésico local no es igual en los diferentes componentes de la médula. La simpsectomía ocasionada durante una anestesia raquídea se considera que se extiende de dos a seis segmentos por encima del nivel sensitivo obtenido. Una característica de la Bupivacaína es su capacidad de producir bloqueos nerviosos diferenciales, siendo el bloqueo sensitivo con ella obtenido, más profundo y prolongado que el bloqueo motor.²¹
- Después de la absorción sistémica, los anestésicos locales pueden producir estimulación, depresión, o ambas del sistema nervioso central (SNC). La aparente estimulación del SNC generalmente se manifiesta como inquietud, temblores y estremecimiento que pueden llegar a convulsiones. La depresión ulterior del SNC 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.³
- Los efectos cardiovasculares de anestesia espinal típicamente incluyen una disminución de la presión arterial sanguínea y presión venosa central con menor disminución de la frecuencia cardiaca, volumen stroke o gasto cardiaco en pacientes con pobre función ventricular. La hipotensión ocurre por la disminución de la resistencia vascular sistémica y la presión venosa central por el bloqueo simpático, con vasodilatación y redistribución del volumen sanguíneo central a las extremidades inferiores y lecho esplácnico.¹⁹ La bradicardia puede ocurrir por el cambio del balance cardiaco autónomo al sistema parasimpático.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

- La concentración anestésica efectiva mínima (CAME) de Bupivacaína para anestesia espinal, definida como la concentración efectiva media a la cual el anestésico espinal produce anestesia equivalente quirúrgicamente dentro de los 20 min. de administración en el 50% de los sujetos humanos,²² es dosis dependiente. Una anestesia completa puede ser conseguida con pequeñas concentraciones cuando la dosis del anestésico espinal es incrementada. Bupivacaína hiperbárica al 0.75% demuestra ser clínicamente óptimo cuando se usa 10 mg.²²
- La densidad de la Bupivacaína, disminuye con el incremento de la temperatura y aumenta con la adición de dextrosa.²⁰

	Densidad a 23 °C promedio 3DS	Densidad a 37 °C promedio 3DS
Bupivacaína 5mg/ml	1,00376 (0,00002)	0,99944 (0,00012)
Bupivacaína 5mg/ml + Dextrosa 10mg/ml	1,00755 (0,00007)	1,00254 (0,00017)

- En administración de Bupivacaína hiperbárica por vía raquídea para cesárea, se observa bajas cantidades de Bupivacaína que atraviesa la placenta. Bupivacaína no fué detectado en el plasma neonatal 24 horas después, sin embargo, Bupivacaína y su mayor metabolito, pipecolylxylidine, fueron detectados en la orina neonatal 36h después del parto en cantidades ínfimas.³

EFICACIA

- Las técnicas raquídeas como las epidurales proporcionan anestesia eficaz para la cesárea, las mujeres que recibieron anestesia raquídea tienen mas probabilidad de requerir tratamiento para la hipotensión²⁶ y mayor aun si recibieron Lidocaína.

Estudio	Año	Nro pac	Diseño	Evaluación	Conclusiones
Bloqueo simpático: comparación entre bupivacaína isobárica y bupivacaína hiperbárica en anestesia locorregional subaracnoidea ²¹	1999	256	prospectivo, randomizado y a doble ciego.	Valorar la intensidad del bloqueo simpático producido por la bupivacaína cuando se administra a través del espacio subaracnoideo usando dos soluciones diferentes: isobárica e hiperbárica.	Para la realización de intervenciones en las que no se necesita alcanzar un nivel sensitivo muy alto, con bupivacaína isobárica se obtiene un nivel semejante de anestesia quirúrgica que con bupivacaína hiperbárica, aunque con menor bloqueo simpático.

- En el meta-análisis Anestesia raquídea vs. Epidural para la cesárea,²⁶ donde se incluyeron 10 ensayos clínicos, haciendo un total de 751 pacientes, al evaluar el tiempo que se tardó para lograr la anestesia adecuada para la cirugía, esta fue más rápida para la técnica raquídea 7,91 minutos menos (IC del 95%: -11,59 a - 4,23). El uso de Lidocaína o Bupivacaína pesada por vía raquídea, mostraron tiempos más rápidos para iniciar la anestesia.²⁶



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

	RAQUIDEA		EPIDURAL		
	N	Tiempo prom.	N	Tiempo prom.	
Bupivacaína pesada 0.5% 2.5ml	24	11.2min	Bupivacaína 0.5% 2 + 14-20ml	23	16.3min
Bupivacaína pesada 0.5% 2.5 ml	10	7min	Bupivacaína pesada 0.5% 10 ml	20	17min
Bupivacaína 1% 1.2-1.5ml	10	7.6min	Bupivacaína 0.5% 10-20 ml	10	31min
	44			53	
Lidocaína 5% 1.2ml	118	7.9 min.		120	9.7min.

p < 0.0005

SEGURIDAD

- La anestesia espinal es un método de anestesia ampliamente utilizado, pero todavía muchos aspectos permanecen desconocidos relacionados a la anatomía, fisiología y farmacología. La seguridad de los agentes espinales y complicaciones de anestesia espinal, continúan siendo examinadas para mejorar la seguridad.¹⁹ El sistema cardiovascular y neurológico son los más afectados durante la anestesia raquídea.²¹
- Los problemas cardiovasculares producidas por la anestesia espinal son la hipotensión y bradicardia.¹⁹ De 40 000 – 550 000 anestesiadas espinales hubo una incidencia de arresto cardíaco de 0.04 – 1 / 10 000. La incidencia de hipotensión es alrededor de 33% y la bradicardia de 13% en poblaciones no obstétricas.
- Varios regímenes de rescate y profilácticos vienen siendo utilizados para contrarrestar los disturbios hemodinámicos con énfasis en la prevención de la hipotensión. Los estudios son difíciles de interpretar porque usan diferentes definiciones de hipotensión y diferentes poblaciones de estudio (ancianos, gestantes, cirujías). La pre hidratación con coloides (>500ml) parece ser mas efectiva que cristaloides para el mantenimiento de la presión arterial sanguínea y quizás en la disminución de la incidencia de hipotensión dependiendo de la definición y población.¹⁹
- El riesgo relativo de desarrollar trastornos neurológicos transitorios es unas siete veces más elevado para la Lidocaína que para la Bupivacaína, Prilocaína, procaína, Ropivacaína y Levobupivacaína. Estos síntomas dolorosos desaparecen completamente hacia el quinto día después de la operación.²⁷

Incidencia de Trastornos Neurológicos Transitorios(TNT) con Anestesia Espinal ¹⁹

Anestésico local	Posición paciente	TNT%
Lidocaína 2-5%	Supina	6
Lidocaína 3%	Prona	0.4
Lidocaína 0.5%	Artroscopia de rodilla	17



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

Lidocaína 5%	Artroscopia de rodilla	16
Lidocaína 5%	Litotomía	24
Bupivacaína 0.25% - 0.75%	Supina	0-1
	Artroscopia de rodilla	0-1
	Litotomía	0-1
Mepivacaína 1.5%	Artroscopia de rodilla	8
Mepivacaína 4%	Mixta	30
Ropivacaína 0.25%	Supina	1
Ropivacaína 0.2 – 0.35%	Artroscopia de rodilla	0
Procaína 5%	Artroscopia de rodilla	6
Prilocaina 2-5%	Mixta	3-4

- Bupivacaína hiperbárica por vía espinal, no es recomendada en niños menores de 12 años. ³

COSTO

ANESTESICO LOCAL	Costo Tratamiento S/.	Costo Unidad²⁸ S/.
Bupivacaína 0.5% pesada 4ml	14	14

III. CONCLUSIONES

- La inyección de anestésicos locales en el espacio subaracnoideo, raquídeo o espinal, fue introducida por Bier en el año 1898, siendo en la actualidad un método de anestesia locorregional ampliamente utilizado.
- A la Bupivacaína pura disuelta en C1Na 9% se le considera isobárica, y a la Bupivacaína con glucosa 5% se la considera hiperbárica o pesada.
- La adición de dextrosa a los anestésicos locales incrementa la densidad del inyectable y proporciona un previsible y consistente bloqueo sensorial alto con gran rapidez, extensión en la dirección de la gravedad y presenta menos variabilidad anestésica interpaciente
- Los problemas cardiovasculares producidas por la anestesia espinal son la hipotensión 33%, bradicardia 13% y arresto cardiaco de 0.04 – 1 / 10 000 en poblaciones no obstétricas.
- El riesgo relativo de desarrollar trastornos neurológicos transitorios es unas siete veces más elevado para la Lidocaína que para la Bupivacaína.
- Bupivacaína hiperbárica por vía espinal, no es recomendada en niños menores de 12 años.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

- En el Perú, según la base de datos de Registros Sanitarios (PERUDIS) vigentes a agosto del presente año; se cuenta con 3 productos que contienen el principio activo Bupivacaína 0.5% asociado a Dextrosa iny.
- Bupivacaína Clorhidrato 0.5% inyectable, **se encuentra dentro del PNME** y, dentro del Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales, Perú 2005, se tienen las indicaciones: (1) Anestesia regional central por bloqueo epidural, lumbar o caudal; **subaracnoideo (con dextrosa para obtener una solución hiperbárica)**. (2) Bloqueo de nervio periférico. (3) Bloqueo retrobulbar. (4) Bloqueo simpático. (5) Infiltración local.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. 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>.
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Drugdex Evaluations. Bupivacana. Accesado Junio 2006.
4. Greene NM. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 1985; 64: 715-30
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
6. Sanderson P, Read J, Littlewood DG, McKeown D, Wildsmith JA. Interaction between baricity (glucose concentration) and other factors influencing intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 1994; 73: 744-6
7. Jankowska A, Veillette Y. Comparison of differential blockade during spinal anesthesia using isobaric vs hyperbaric lidocaine 2 %. *Can J Anaesth* 2000;47:137-42.
8. Lui AC, Polis TZ, Cicutti NJ. Densities of cerebrospinal fluid and spinal anaesthetic solutions in surgical patients at body temperature. *Can J Anaesth* 1998;45:297-303.
9. Sanderson P, Read J, Littlewood DG, et al. Interaction between baricity (glucose concentration) and other factors influencing intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 1994;73:744-6.
10. McLeod GA. Density of spinal anaesthetic solutions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine with and without dextrose. *Br J Anaesth* 2004;92:547-51.
11. Chambers WA, Edstrom HH, Scott DB. Effect of baricity on spinal anaesthesia with bupivacaine. *Br J Anaesth* 1981;53:279-82.
12. Young-Chang P, Arai, MD, Wasa Ueda, MD, Eri Takimoto, MD, and Masanobu Manabe, MD The Influence of Hyperbaric Bupivacaine Temperature on the Spread of Spinal Anesthesia *Anesth Analg* 2006;102:272-275
13. Stienstra R, Gielen M, Kroon JW, Van Poorten F. The influence of temperature and speed of injection on the distribution of a solution containing bupivacaine and methylene blue in a spinal canal model. *Reg Anesth* 1990; 15: 6-11.
14. Connolly C, Wildsmith JA. Intrathecal drug spread. *Can J Anaesth* 1998; 45: 289-92
15. Richardson MG, Wissler RN. Density of lumbar cerebrospinal Fluid in pregnant and nonpregnant humans. *Anesthesiology* 1996; 85: 326-30.
16. Lui AC, Polis TZ, Cicutti NJ. Densities of cerebrospinal fluid and spinal anaesthetic solutions in surgical patients at body temperature. *Can J Anaesth* 1998; 45: 297-303
17. Logan MR, McClure JH, Wildsmith JA. Plain bupivacaine: an unpredictable spinal anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1986; 58: 292-6.
18. Andrea Casati, Elena Moizo, Chiara Marchetti, and Federico Vinciguerra, A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of Unilateral Spinal Anesthesia with Hyperbaric Bupivacaine, Ropivacaine, or Levobupivacaine for Inguinal Herniorrhaphy *Anesth. Analg.* 2004 99: 1387-1392.
19. *Anesthesiology*: Volume 94(5) May 2001 pp 888-906 Current Issues in Spinal Anesthesia [REVIEW ARTICLE] Liu, Spencer S. M.D.*; McDonald, Susan B. M.D.



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

”Año del Deber Ciudadano”

20. Density of spinal anaesthetic solutions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine with and without dextrose G. A McLeod. British Journal of Anaesthesia. 2004. 92 (4): 547:51.
21. Fernández-Vázquez AS, Rodríguez-Valdés C, Medina JS. Sympathetic blockage: comparison between isobaric bupivacaine and hyperbaric bupivacaine in subarachnoid locoregional anesthesia. Rev Soc Esp Dolor 1999; 6: 263-268.
22. Vincent W. S. Chan, Philip Peng, Herbert Chinyanga, Stephen Lazarou, Jeremy Weinbren, and Zsuzsanna Kaszas. Determining Minimum Effective Anesthetic Concentration of Hyperbaric Bupivacaine for Spinal Anesthesia. Anesth Analg 2000;90:1135-40
23. G. Hocking, J.A.W.Wildsmith. Intrathecal Drug Spread. Review Article. BJA 93(4): 568-78 (2004).
24. Rosenberg PH and Heinonen, E. Differential sensitivity of A and C nerve fibers to long-acting-amide local anaesthetics. Br J Anaesth 1983; 55:143.
25. Bridenbaugh PO, Greene NM.: Spinal (subarachnoid) neural blockage. En: Cousins, MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural Blockage in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1988; 213-252.
26. Ng K, Parsons J, Cyna AM, Middleton P. Anestesia raquídea versus epidural para la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 04 de febrero de 2004.
27. Zaric D, Christiansen C, Pace NL, Punjasawadwong Y. Síntomas neurológicos transitorios (SNT) después de la anestesia espinal con lidocaína versus otros anestésicos locales (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 21 de julio de 2005.
28. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Al 30 de Abril del 2006.

Lima, 21 de Enero del 2007

SVL/MFO/mfo