LEVOBUPIVACAINA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 13/05/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Levobupivacína
Indicación clínica solicitada: Anestesia quirúrgica, tratamiento del dolor.
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez. Basado en el informe publicado previamente en GENESIS por el Hospital Son Dureta (Puigventós F, mayo 2008).
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: Anestesiología
Justificación de la solicitud: Mayor seguridad con similar eficacia y menor potencial neuro-cardotóxico. Similar perfil de seguridad y eficacia con índice terapéutico más amplio que la ropivacaína (significativamente más potente, con lo cual riesgo más bajo de hipotensión arterial).
Fecha recepción de la solicitud: 23-2-2009
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Levobupivacaína
Nombre comercial: Chirocane ®
Laboratorio: Abbott Laboratories
Grupo terapéutico. Denominación: Anestésicos locales: amidas Código ATC: N01BB
Vía de administración: Epidural, intratecal y oftálmica. En infiltraciones.
Vía de registro: Reconocimiento mutuo

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Chirocane® 2,5 mg/mL amp 10 mL	10 unidades	886556	2,05€*
Chirocane® 5mg/mL amp 10 mL	10 unidades	886606	2,47€*
Chirocane® 7,5 mg/mL amp 10 mL	10 unidades	886861	3,08€*
Chirocane 0,625% bolsa 100 mL	24 unidades	843169	13,52€
Chirocane 0,125% bolsa 100 mL	24 unidades	721670	15,60€*

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

La levobupivacaína es el enantiómero S de la bupivacaína. Es un anestésico y analgésico de larga duración. Bloquea ampliamente la conducción nerviosa en los nervios sensoriales y motores, interactuando con los canales de sodio dependientes de voltaje de la membrana celular. También bloquea los canales de potasio y calcio. Además, levobupivacaína interfiere con la transmisión del impulso y la conducción en otros tejidos. Por ello, en los sistemas cardiovascular y nervioso central es donde ocurren los efectos secundarios clínicos más importantes.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación AEMyPST[1]:

INDICACIONES Fecha de aprobación:	CHIROCANE® AMPOLLAS *27/06/2000)*	CHIROCANE® BOLSAS *17/06/2003*
ADULTOS	-Anestesia quirúrgica mayor(epidural, intratecal,bloqueo nervio periférico) -Anestesia quirúrgica menor (infiltración local y bloqueo peribulbar en cirugía oftálmica.) -Perfusión epidural continua, administración en bolo único o múltiple para dolor postoperatorio o analgesia del parto.	-Perfusión epidural continua para dolor postoperatorio o analgesia del parto.
NIÑOS	-Bloqueo analgésico ílio-inguinal o ílio-hipogástrico.	_

FDA[2]: Anestesia local ó regional en cirugía y obstetricia y para el tratamiento del dolor postoperatorio (mayo 1999).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La levobupivacaína puede precipitar si se diluye con soluciones alcalinas y no debe administrase conjuntamente con soluciones de bicarbonato de sodio.
Se ha demostrado estabilidad física y química en una solución de cloruro sódico 0,9% durante siete días a 20-22ºC, por tanto las diluciones estándar de levobupivacaína deben realizarse con cloruro sódico 0,9% y empleando técnicas asépticas.

Analgesia

En analgesia se recomiendan las menores concentraciones y dosis. Cuando se requiere anestesia profunda o prolongada con bloqueo motor completo pueden emplearse las mayores concentraciones.
La dosis única máxima recomendada es de 150 mg. Si se necesita un bloqueo sostenido motor y sensorial para un proceso prolongado, pueden requerirse dosis adicionales. La dosis máxima recomendada para un período de 24 horas es de 400 mg
Existe una variación individual en el comienzo y duración del bloqueo. El comienzo del bloqueo sensorial adecuado para cirugía es de 10-15 minutos tras la administración epidural, con un intervalo entre 6 y 9 horas hasta la regresión de la anestesia.

Obstetricia

En cesáreas no deben utilizarse concentraciones superiores a 5 mg/mL, la dosis máxima recomendada es de 150mg.

Niños

En niños, la dosis máxima recomendada en analgesia (bloqueo íleo-inguinal o íleo hipogástrico), es de 1,25 mg/Kg en cada lado.

Poblaciones especiales.

En pacientes debilitados, ancianos o con enfermedad aguda, se deben administrar dosis reducidas de levobupivacaína adecuadas a su estado físico.

Anestesia epidural

En la administración epidural de levobupivacaína, se deben administrar soluciones concentradas (0,5-0,75%) en dosis crecientes de 3 a 5 mL, dejando suficiente tiempo entre dosis para poder detectar cualquier manifestación tóxica debida a una inyección intravascular o intratecal involuntaria. Cuando se deba inyectar dosis mayores, por ejemplo en bloqueo epidural, se recomienda la administración de dosis de prueba de 3-5 mL de lidocaína con adrenalina. Así una inyección intravascular involuntaria se reconocerá por un incremento temporal del ritmo cardíaco, y una inyección intratecal involuntaria mostrará signos de bloqueo espinal.

Bloqueo regional de nervios principales.

Se debe utilizar la menor dosis efectiva de anestésico local para evitar altos niveles plasmáticos, así como la aparición de serias reacciones adversas. Se debe evitar la rápida inyección de altos volúmenes de anestésico local, y por tanto, se deben administrar en dosis fraccionadas (incrementadas) cuando sea posible.

Utilización en zonas de cabeza y cuello
Los procedimientos de inyección requieren sumo cuidado. Las reacciones se pueden deber a una inyección intraarterial del anestésico local con posterior flujo retrógrado a la circulación cerebral. También se pueden deber a la punción de la duramadre del nervio óptico durante un bloqueo retrobulbar con difusión de un anestésico local a través del espacio subdural del mesencéfalo.
Pacientes en los que se practiquen dichos bloqueos, deben tener monitorizado el sistema circulatorio y la respiración y ser constantemente observados. Debe haber disposición inmediata de equipos de resucitación y personal para tratar dichas reacciones adversas.

Utilización en cirugía oftálmica.
Los médicos que realicen bloqueos retrobulbares deben tener en cuenta que ha habido notificaciones de paradas respiratorias seguidas de una inyección de anestésico local. Previo al bloqueo retrobulbar, así como para el resto de los procedimientos regionales, debe haber disposición inmediata de equipos, medicación y personal necesarios para controlar una parada o depresión respiratoria, convulsiones y estimulación o depresión cardíaca.

4.4 Farmacocinética.
El CYP3A4 y CYP1A2 están implicados en el metabolismo de la levobupivacaína. El metabolismo de levobupivacaína y bupivacaína es similar.
No existe evidencia de racemización in vivo de la levobupivacaína.
No hay datos relevantes en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares			
NOMBRE	**Levobupivacaína**	**Bupivacaína**	**Ropivacaína (No disponible en H.SonDureta)**
PRESENTACIÓN	**Chirocane® 0,25%, 0,5%, 0,75%** amp 10mL **Chirocane® 0,625%, 0,125%** bolsas de 100mL	**Inibsacaín® inyectable 0,5%,0,75%** amp 10mL	**Naropin ® 10 mg/mL** Amp 10mL
CARACTERSITICAS DIFERENCIALES	**Indicaciones**	**Indicaciones**	**Indicaciones**
	Ampollas: Adultos: Anestesia y analgesia.. **Niños:** Bloqueo ílio/inguinal o ílio/hipogástrico **Bolsas: Adultos:** Analgesia. **Niños:** No indicado	**Adultos:** Anestesia y analgesia **Niños:** Anestesia y analgesia	**Adultos:** Anestesia y analgesia **Niños:** Tratamiento del dolor agudo
Farmacocinética -metabolismo (principal) -excreción -vida media	Oxidación, glucuronidación 0% inalterado y 100% en forma de metabolitos 1'3 horas	glucuronidación 6% inalterada en orina 2'7 horas	

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Al haber sido aprobado por un procedimiento de reconocimiento mutuo no existe informe EPAR de la EMEA, si se dispone del informe del informe CEDER de la FDA[2].
A fecha 7 de mayo de 2009 se realizó una búsqueda bibliográfica a través MEDLINE, PubMed
No hay datos publicados de ningún metaanálisis y solo una revisión sistemática en aleman.
Se introdujo la palabra levobupivacaína vía MESH y se limitó la búsqueda a sólo ensayos clínicos randomizados realizados en humanos.
Para realizar el informe se tuvieron en cuenta los datos de doce ensayos clínicos randomizados fase III en adultos y tres en niños. En todos se compara levobupivacaína con bupivacaína recémica y/o ropivacaína en anestesia y analgesia durante diferentes procedimientos quirúrgicos.

El resto de estudios encontraros no se valoraron por considerarse de poca calidad metodológica.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Obstetricia.

***Gautier*[3]. "Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine for caesarean section"** British Journal of Anaesthesia 91(5): 684-9 (2003)

Estudio randomizado, doble ciego,controlado, con un tamaño de muestra de 90 pacientes, analizado por el método de no inferioridad para la variable principal, con un valor delta del 20% y un valor del 97,5% como intervalo superior de confianza.
Criterios de inclusión: mujeres embarazadas a las que se les practica una cesárea siempre que el embarazo haya transcurrido con normalidad.
Las pacientes reciben aleatoriamente 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 microgramos de sufentanilo.
***Variable principal:* % de pacientes con anestesia satisfactoria que no necesitaron analgesia epidural de rescate. Evaluada por intención de tratar.**

Resultados de variable primaria

Bupivacaina 8 mg **Nº pacientes 30**	***Levobupivacaina 8 mg*** ***Nª pacientes 30***	***Ropivacaina 12 mg*** ***Nª pacientes 30***		***P*** (no inferioridad)	***P*** (Superioridad)
96,7%	80%	86,7%	Bupi-Levo Bupi-Ropi Ropi-Levo	0,43 0,13 0,007	0,03 0,12 0,27

***Variables secundarias*: duración del efecto analgésico y del bloqueo motor (min)**

Resultados de variables secundarias

Analgesia: 157, 136, 132 min para bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína respectivamente (p<0,05 para bupivacaína frente a levo y ropivacaína)
***Bloqueo motor*:** 142, 121, 116 min para bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína respectivamente. (p<0,05 para bupivacaína frente a levo y ropivacaína).

La diferencia entre bupivacaína y ropivacaína no está clara a la vista de estos resultados puesto que el valor p tanto del análisis de superioridad como de no inferioridad es no significativo.

- La adición de sufentanilo se justifica no sólo por la mejor calidad de la anestesia y analgesia descrita con esta combinación, sino también para poder detectar diferencias mínimas en cuanto a potencia de estos tres anestésicos al permitir usar dosis menores de cada uno de ellos.
- 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 existen diferencias significativas entre la levo y la ropivacaína.
- Hay que destacar que se emplea una dosis superior de ropivacaína porque se asume que no es equivalente. Por tanto se sugiere una diferencia de potencia de acción en el sentido bupivacaína>levobupivacaína>ropivacaína en administración intratecal.
- La levobupivacaína presenta aproximadamente un 11% más de moléculas activas por mililitro que la bupivacaína racémica. Las diferencias de potencia entre ellas son más evidentes cuando se usan dosis menores, ya que dosis altas se pueden llegar a enmascarar.

Lim[4]:"A comparison of duration of analgesia of intrathecal 2,5 mg of bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in combined spinal epidural analgesia for patients in labor". Anesth Analg 2004; 98:235-9.

Estudio prospectivo, controlado, randomizado y doble ciego, con un tamaño de muestra de 60 pacientes para detectar diferencias de 30 min con una potencia del 80%.
Criterios de inclusión. mujeres nulíparas, que recibieron aleatoriamente 2,5 mg de bupivacaína, levobupivacaína o ropivacaína vía intratecal.
***Variable principal:* Duración (min) de la analgesia expresado como la media±SD,** se consideró como el tiempo transcurrido desde la administración intratecal hasta el momento en que se solicita analgesia adicional, que supone la administración de 5-15 mL (10-30 mg) de ropivacaína 0,2% por vía epidural. Una vez alcanzado el estado adecuado de analgesia se mantuvo con una perfusión epidural de ropivacaína 0,1% + fentanilo 12 mcg/mL.

Resultados de variable primaria

Levobupivacaina **N=20**	***Bupivacaina*** **N=20**	***Ropivacaina*** ***N=20***	***P***
51,5±3,4	76,3±5,9	52,6±4	Bupi- Levo <0,05

IC95%(44,4-58,7)	IC95%(64-88,7)	IC95%(44,2-60,9)	Bupi-Ropi Levo-Ropi	<0,05 NS
Variables secundarias: ***Incidencia de bloqueo motor (nº pacientes) a los 30 min postbloqueo***				
Resultados de variables secundarias				
***Bloqueo motor*:** 25% en grupo bupivacaina, 10% en grupo ropivacaina y 0% en grupo de levobupivacaina. P<0,05				

- Los resultados muestran diferencias significativas a favor de la bupivacaína en cuanto a la duración del efecto analgésico. Levobupivacaína y ropivacaína presentan duración similar del efecto analgésico. Sin embargo estas diferencias no superan los 30 min que es el límite que ha quedado establecido para determinar la importancia clínica de este hecho.
- Hay que destacar que la dosis de 2,5 mg empleada en cada grupo de tratamiento está muy por debajo de las recomendadas en ficha técnica para esta vía de administración (10-15 mg), lo cual sugiere que a dosis más altas las diferencias encontradas podrían enmascararse.
- Existen diferencias que revelan mayor incidencia del bloqueo motor media hora tras la administración del anestésico en el grupo de la bupivacaína, respecto al grupo de la levobupivacaína y de la ropivacaína. No obstante, desconocemos el límite a partir del cual estas diferencias halladas son clínicamente importantes.
- La levobupivacaína está formulada como sal, mientras que la bupivacaína está formulada como clorhidrato, lo cual implica la presencia de mayor número de moléculas activas en la fórmula de la levobupivacaína. Pese a este hecho la duración de la analgesia fue menor en el grupo de la levobupivacaína, lo cual sugiere una posible diferencia de potencia entre ambos anestésicos.

Camorcia[5]: "Minimum local analgesic doses of ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for intrathecal labor analgesia". Anesthesiology 2005; 102:646-50..

Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, tamaño de muestra mínimo de 28 pacientes por grupo para detectar cambios del 33% en la dosis analgésica local mínima con una potencia del 80%

Criterios de inclusión: mujeres nulíparas gestantes entre la semana 36 y 41 que fueron asignadas aleatoriamente a recibir una dosis inicial de 2,5 mg de ropivacaína 0,25%, levobupivacaína 0,25% o bupivacaína 0,25%. La dosis administrada a cada paciente fue mayor o menor en función de la respuesta del paciente anterior que se incluyó en ese grupo

***Variable principal:* Dosis analgésica local mínima (mg) con su intervalo de confianza del 95%.** Se determinó utilizando la escala de dolor VAS, donde 0 representa la ausencia de dolor y 100 el dolor máximo experimentado. La analgesia se considera efectiva si la puntuación VAS es menor o igual a 10 mm en los 30 minutos siguientes a la administración intratecal y supone una disminución de 0,25 mg en la dosis de anestésico en la paciente siguiente. Se considera ineficacia si la puntuación en la escala VAS es mayor de 10 en los 30 minutos siguientes a la administración intratecal del anestésico y se requiere un bolo de rescate de 15 mL de levobupivacaína 0,125% vía epidural.

Tipo de análisis: por intención de tratar

Resultados de variable primaria

Bupivacaina **N=30**	***Levobupivacaina*** **N=30**	***Ropivacaina*** ***N=29***	***Potencia relativa*** ***(IC 95%)***	**P**
2,37 (2,17-2.58)	2,94 (2,73-3,16)	3,64 (3,33-3,96)	*Bupi-Levo : 0,81(0,69-0,94)* *Bupi-Ropi : 0,65(0,56-0,76)* *Levo-Ropi : 0,8(0,7-0,92)*	<0,01 <0,001 <0,01

- Se observan diferencias significativas en cuanto a la mínima dosis necesaria para lograr analgesia local, lo que sugiere una jerarquía en cuanto a la potencia de los tres anestésicos, relacionado también con la presencia de bloqueo motor de mayor duración con el anestésico más potente. No se hallaron diferencias en cuanto al grado de bloqueo sensorial ni a los efectos adversos encontrados en los tres grupos, pero el estudio no estaba diseñado para encontrar diferencias a este nivel.
- El estudio no evalúa si la duración de la analgesia y el grado de bloqueo motor serían iguales si se administraran dosis equipotentes de los tres anestésicos.

Van de Velde:[6] "Determination of the full dose-response relation of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine, combined with sufentanil for labor analgesia". Anesthesiology, 2007; 106(1):149-56.

Estudio randomizado, doble ciego, controlado, tamaño de muestra 433 pacientes
Criterios de inclusión: mujeres embarazadas de entre 18 y 45 años
Se administró una dosis inicial de 2 mL de la solución anestésica, la cual contenía 1,5 mcg de sufentanilo combinado con bupivacaína, levobupivacaína y bupivacaína a dosis de 1, 1,5, 2, 2,5, 3 y 3,5 mg. Si la analgesia resultaba ineficaz se administraba una dosis adicional en bolo de 10mL de ropivacaína 0,175% con 0,75mcg/mL de sufentanilo. La

analgesia se mantenía con ropivacaína y sufentanilo vía epidural. **Variable principal*: Dosis eficaz (ED_{95}) (mg) con su intervalo de confianza del 95%***							
Resultados de variable primaria							
Bupivacaina **Nº pacientes 145**		***Levobupivacaina*** **Nº pacientes 146**		***Ropivacaina*** **Nº pacientes 142**		***Potencia relativa (IC 95%)***	**P**
ED_{50}	***ED_{95}***	***ED_{50}***	***ED_{95}***	***ED_{50}***	***ED_{95}***		
1,7 (1,4-1,9)	3,3 (2,9-4,1)	2,3 (2,0- 2,7)	5,0 (4,1-7,0)	2,2 (1,8- 2,6)	4,8 (4,-6,7)	*Bupi-Levo : 1,5(1,1-1,9)* *Bupi-Ropi : 1,4(1,0-1,7)* *Levo-Ropi : 1(0,7-1,4)*	0,0006 0,0027 NS

- Se observan diferencias significativas a favor de la bupivacaína en cuanto a la dosis eficaz 50 y 95. Levobupivacaína y ropivacaína se comportan de forma similar y no se hallan diferencias entre ellas.
- El inicio de la analgesia fue más rápido en el grupo de la bupivacaína (p<0,001).
- Otra conclusión de este estudio es que la efectividad de la analgesia queda determinada por la dosis empleada (p=0,0028) y no por el anestésico administrado (p=0,12).
- Una limitación importante de este estudio, es que la dosis eficaz 95 tanto de levobupivacaína como de ropivacaína es superior a 3,5 que es la dosis máxima administrada, lo cual indica que se halló por extrapolación.
- Otro aspecto a tener en cuenta es que la adición de opioides puede afectar a la potencia de los anestésicos locales, ya que reduce la dosis necesaria para alcanzar el mismo efecto. En este estudio se administran dosis variables de sufentanilo en función de la respuesta, adecuada o no, alcanzada con la primera administración de la solución anestésica, por tanto, los resultados expuestos deben ser interpretados con cautela.
- También hay que mencionar la heterogeneidad de la muestra en cuanto a tipo y progresión del parto, estado de las membranas, nuli o multiparidad que afectan a la intensidad del dolor percibido, lo cual puede repercutir en la dosis de anestésico a administrar en cada grupo del anestésico a administrar. Aunque la potencia relativa no parece verse afectada por estas variables.
- No se detectaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos secundarios con cada uno de los tres anestésicos, sin embargo el estudio no estaba diseñado para encontrar discrepancias a este nivel.

Camorcia:[7] "The relative Potencies for motor block alter intrathecal ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine". Obstetric Anesthesia, 2007;104 (4).				
Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos. Tamaño de muestra de 99 pacientes para detectar diferencias del 30% en ED_{50} con una potencia del 80%. Criterios de inclusión: mujeres gestantes entre la semana 36 y 41 con estado ASA I-II. Los pacientes recibieron aleatoriamente una dosis inicial de 4 mg de ropivacaína 0,5%, levoupivacaína 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. ***Variable principal:*** **ED_{50}(mg) y potencia relativa en bloqueo motor con su intervalo de confianza 95%**				
Resultados de variable primaria				
Bupivacaina **N=33**	***Levobupivacaina*** **N=33**	***Ropivacaina*** ***N=33***	***Potencia relativa (IC 95%)***	**P**
3,44 IC95%(2,55-4,34)	4,83 IC 95% (4,35-5,32)	5,79 IC 95%(4,62-6,96)	*Bupi-Levo : 0,71(0,51-0,98)* *Bupi-Ropi : 0,59(0,42-0,82)* *Levo-Ropi : 0,83(0,64-1,09)*	<0,0007 <0,0007 <0,0007

- A la vista de 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 ED_{50} no aporta información completa de la curva dosis-respuesta, la parte superior de la curva donde se determina la ED_{95} 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.

Burke[8]: "Comparison of 0,25% S(-) bupivacaine with 0,25% RS-bupivacaine for epidural analgesia in labour" British Journal of Anesthesia, 1999; 83 (5):750-5
Estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego en el que se compara la eficacia analgésica de levobupivacaína 0,25% frente a bupivacaína 0,25% en administración epidural. Se administró una dosis inicial de 10mL y según demanda, a intervalos de 15 min, 10mL extra. No se administraron

dosis superiores a 2mg/Kg en un intervalo de 4 horas Se define un máximo de 20 min de diferencia en cuanto a la duración del efecto analgésico para concluir equivalencia con una potencia del 95%. Para tal efecto se necesita un tamaño de muestra mínimo de 55 mujeres por grupo. **Variable principal*: Duración (min) de la analgesia con su intervalo de confianza 90%.*** *Tipo de análisis:* por protocolo**.**		
Resultados de variable primaria		
Levobupivacaina 0,25% **68 pacientes**	***Bupivacaina 0,25%*** **69 pacientes**	***P***
49(3-129)Tras 1º dosis 82(3-164)Tras 2ª dosis	51(7-157) Tras 1º dosis 76(22-221) Tras 2ª dosis	NS NS

- De los pacientes que alcanzaron una analgesia adecuada, no hubo diferencias significativas en cuanto a la duración de la misma en los dos grupos de tratamiento.
- Las diferencias halladas no superaron los 20 minutos, por tanto se concluye equivalencia entre los dos grupos de tratamiento.
- Un aspecto a tener en cuenta es que 20 pacientes del grupo de la levobupivacaína no lograron analgesia adecuada tras la primera dosis, frente a 10 del grupo de la bupivacaína. (p=0,039), sin embargo estas diferencias pueden justificarse puesto que más pacientes en el grupo de la levobupivacaína utilizaron gel de dinoprostona para inducir el parto, lo cual pudo implicar más dolor y dificultad para alcanzar un estado analgésico adecuado.
- No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia ni duración del bloqueo motor. Los efectos adversos, hipotensión el más frecuente, se presentaron en pocos pacientes y de forma homogénea en ambos grupos de tratamiento.

Bader:[9] "Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0,5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for caesarean delivery" *American Society of Anesthesiologists, 1999; 90(6):1596-1601.*		
Estudio randomizado y doble ciego en el que se compara la eficacia anestésica de levobupivacaína 0,5% frente a bupivacaína 0,5% en administración epidural a parturientas. Tamaño de muestra 63 pacientes. Se estableció un nivel alfa de 0,05 para realizar las comparaciones entre los dos grupos de tratamiento utilizando pruebas bilaterales. *Criterios de inclusión*: pacientes de entre 18 y 40 años, entre las semanas 37 y 42 de embarazo, candidatas a cesárea programada y con estado ASA I o II. Los pacientes recibieron aleatoriamente 30mL de levobupivacaína 0,5% o bupivacaína 0,5% (150mg). ***Variables estudiadas:* Tiempo(min) de inicio de la anestesia[1] y tiempo(min) hasta completa regresión[2]expresado como la media±SD**		
Resultados de las variables		
Levobupivacaina 0,5% **32 pacientes**	***Bupivacaina 0,5%*** **31 pacientes**	***P***
[1]8,2(4,7) [2]451(68,9)	[1]6,4(4) [2]428(68)	NS NS

- No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la variable principal de estudio.
- Se midió también el tiempo hasta la regresión completa del bloqueo motor en ambos grupos de tratamiento que resultó ser de 241(89,49) min para la levobupivacaína y 265(81,7) min para el grupo de bupivacaína. Tampoco se detectaron diferencias significativas a este nivel.
- Las reacciones adversas fueron poco frecuentes y similares en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo la mayor parte de los pacientes experimentaron episodios de hipotensión durante la administración de las soluciones anestésicas. La frecuencia de tal efecto en el grupo de la levobupivacaína fue del 84,4% a diferencia del 100% en el grupo de la bupivacaína. No obstante estas diferencias no alcanzaron el nivel de significación estadística. (p= 0,053).
- En cuanto al diseño del estudio, no se especifica el cálculo del tamaño de muestra ni la potencia del estudio con el número de pacientes incluidos. Tampoco se indica qué diferencias se esperan encontrar en la variable principal de estudio, la cual tampoco está bien definida.

Faccenda[10]: "A comparison of levobupivacaine 0,5% and racemic bupivacaine 0,5% for extradural anestesia for Caesarean Section" *Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2003; 28 (5):394-400.*
Estudio controlado, randomizado, doble ciego, tamaño de muestra de 62 pacientes para detectar diferencias máximas de 10 min para concluir equivalencia con una potencia del 99% y nivel de significación del 10%. *Criterios de inclusión:* pacientes de entre 18 y 40 años, que recibieron aleatoriamente 25 mL (125 mg) de levobupivacaína 0,5% o bupivacaína 0,5% vía epidural. **Variable principal*: Tiempo (min) expresado en media±SD hasta bloqueo eficaz para cirugía (T4-T6).*** *Tipo de análisis:* por protocolo.

Resultados de variable primaria		
Levobupivacaina 0,5% **31 pacientes**	***Buvacaina 0,5%*** **31 pacientes**	***P***
12,6(6,8)	11,4(6,0)	NS
Variables secundarias*: Duración del bloqueo sensorial (min) y motor (min) expresado como media±SD y calidad de la analgesia*		
Resultados de variables secundarias		
Duración del bloqueo sensorial: 485,9(143) y 463(137) min para levobupivacaína y bupivacaína respectivamente. **Duración del bloqueo motor**: 241,9(75-555) y 171,8(85-340) min para levobupivacaína y bupivacaína respectivamente. P<0,02 **Calidad de la analgesia según anestesista:** bloqueo satisfactorio en el 52% de pacientes con levobupivacaína y en el 65% de pacientes con bupivacaína. Diferencias no estadísticamente significativas.		

- No se encuentran diferencias significativas en cuanto al inicio del bloqueo motor.
- Cuatro pacientes, 3 del grupo de la levobupivacaína y 1 del grupo de la bupivacaína recibieron 5 mL (25mg) extra de anestésico, por considerar que el bloqueo a nivel del sacro no fue adecuado, pese a que habían logrado un bloqueo óptimo a nivel de T4 y T6. Esto supone que en el grupo de la levobupivacaína, hay más pacientes que reciben una dosis máxima de 150 mg, mientras que el resto reciben la dosis inicial de 125 mg.
- En cuanto a las variables secundarias del estudio, no se encuentran diferencias significativas en la duración del bloqueo sensorial ni a la calidad de la analgesia de los pacientes, si bien en este último punto se aprecia una tendencia a un mayor porcentaje de bloqueo satisfactorio en el grupo de la bupivacaína. Sin embargo, el estudio no está diseñado para detectar diferencias a este nivel.
- Un aspecto a tener en cuenta, es que en este estudio, pese a que la incidencia del bloqueo motor es menor en el grupo de la levobupivacaína, la duración del mismo es significativamente mayor que en el grupo de la bupivacaína. Los cual podría explicarse por estar este grupo desequilibrado en cuanto a la dosis de anestésico administrada.
- Sin embargo, la dosis extra de anestésico no sólo debería traducirse en un aumento del bloqueo motor, sino también en un aumento del bloqueo sensorial en el grupo de la levobupivacaína, y esta diferencia no se considera significativa según los resultados del estudio. Si bien es cierto, la potencia de este estudio puede no ser suficiente para detectar diferencias a este nivel.
- 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 de la duración del intervalo PR en el grupo de la bupivacaína, que en ningún caso se tradujo en un efecto adverso alguno.

Cirugía urológica

Lee[11]: "Levobupivacaine versus racemic bupivacaine in spinal anaesthesia for urological surgery" *Anesthesia and Intensive Care, 2003; 31,(6).*		
Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, tamaño de muestra de 49 pacientes para detectar un 25% de reducción en la incidencia del bloqueo motor completo con una potencia del 80%. *Criterios de inclusión:* pacientes de entre 50 y 75 años con un estado ASA de entre 1 y 3 y con un peso de entre 45 y 80 Kg. Sin hipersensibilidad a anestésico locales de tipo amida ni con contraindicación explícita de anestesia espinal. Los pacientes recibieron aleatoriamente 2,6 mL (13 mg) de levobupivacaína 0,5% o bupivacaína 0,5% por vía intratecal. ***Variable principal:*** **Incidencia de bloqueo motor(%)**		
Resultados de variable primaria		
Bupivacaina N=26 Pacientes	***Levobupivacaina*** N=23 pacientes	***P***
51% (al final de la cirugía)	43% (al final de la cirugía)	NS
Variable secundaria: ***Tiempo hasta bloqueo señorial expresado como media±SD.***		
Resultados de variables secundarias		
8±4 min para el grupo de la bupivacaína y 10±6 para el grupo de la levobupivacaína. (p NS)		

- No se detectaron diferencias significativas en la variable principal de estudio. Tampoco en el tiempo hasta el inicio del bloqueo sensorial ni tampoco en cuanto a la duración del bloqueo

motor. Sin embargo la potencia del estudio pudo no ser suficiente para encontrar diferencias a estos niveles.

- En cuanto a los efectos secundarios tampoco se detectaron diferencias significativas en ambos grupos de tratamiento. En administración de la anestesia vía intratecal, dado que se usan dosis bajas, el problema de la cardio y neurotoxicidad pierde peso.

Cirugía ortopédica

Fattorini[12]: "Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anaesthesia in orthopaedic major surgery" Minerva Anestesiol 2006;72:637-44		
Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, tamaño de muestra 59 pacientes. *Criterios de inclusión:* pacientes de entre 44 y 83 años con estado ASA I-III, candidatos a cirugía de la parte inferior del tronco mediante anestesia espinal Los pacientes recibieron 3mL (15 mg) de levobupivacaína 0,5% o 3 mL de bupivacaína 0,5%. Además a todos los pacientes se les administró una solución analgésica de morfina y ketorolaco. ***Variable principal:* Tiempo (min) hasta bloqueo sensorial y motor expresado en media±SD.** *Tipo de análisis*: por protocolo.		
Resultados de variable primaria		
Bupivacaina N=30 Pacientes	***Levobupivacaina*** N=29 Pacientes	***P***
9±5(sensorial) 8±4(motor)	12±6(sensorial) 11±6(motor)	NS NS
Variables secundarias: *Duración del bloqueo motor (min) expresado como media±SD.*		
Resultados de variables secundarias		
245± 860 min para bupivacaína y 256±86 min para levobupivacaína. P>0,05		

- Los resultados del estudio muestran que no hay diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, ni en el tiempo necesario hasta alcanzar el bloqueo sensorial y motor adecuado, ni en cuanto a la duración del bloqueo motor.
- La incidencia y tipo de efectos secundarios fue similar en ambos grupos de tratamiento, sin producirse ninguna reacción adversa de gravedad.
- Sin embargo una importante limitación metodológica del ensayo, es que no especifica nada acerca del error que se asume, ni de la máxima diferencia considerada como significativa que se pretende demostrar, ni de la potencia del estudio. Esto imposibilita el cálculo del tamaño de muestra adecuado, de modo que el empleado en el estudio pudo no ser suficiente para detectar diferencias en los distintos grupos de tratamiento.

Cirugía abdominal y tronco

Kopacz[13]: "A comparison of epidural Levobupivacaine 0,75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery" Anesthesia Analg. 2000, 90:642-8.		
Estudio prospectivo, aleatorizado, unicéntrico, doble ciego y de grupos paralelos para evaluar la eficacia en cuanto a inicio, duración, condiciones intraoperatorias y tolerancia de la levobupivacaína 0,75% en comparación con la bupivacaína 0,75%. Tamaño de muestra 56 pacientes para detectar diferencias significativas de 17 min con una potencia del 80%. *Criterios de inclusión*: pacientes de entre 18 y 80 años candidatos a cirugía de la parte inferior del tronco, con estado ASA I-III. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir un total de 20 mL de levobupivacaína 0,75% o bupivacaína 0,75% vía epidural hasta una dosis de 150 mg. ***Variable principal:* Tiempo(min) hasta bloqueo sensorial expresado como la media±SD**		
Resultados de variable primaria		
Levobuvacaina 0,75% **N= 28 pacientes**	***Bupivacaina 0,75%*** **N= 28 pacientes**	***P***
13,6(5,6)	14(9,9)	NS
Variable secundaria: *Duración (min) del bloqueo sensorial y motor expresado como la media±SD*		
Resultados de la variable secundaria		
Duración del bloqueo sensorial: 361,5(89,7) min y 327(96,2) min para levobupivacaína y bupivacaína respectivamente (p NS) **Duración del bloqueo motor**: 355,4(83,4) min y 375,7(99,2) min para levobupivacaína y bupivacaína respectivamente (p=0.311)		

- No se detectaron diferencias significativas en cuanto al tiempo necesario hasta alcanzar el bloqueo adecuado para la cirugía, ni en cuanto a la duración del bloqueo motor. La incidencia del bloqueo motor no revela diferencias significativas entre los dos grupos de

tratamiento, 89% en pacientes a los que se les administró levobupivacaína frente al 96% de los pacientes que recibieron bupivacaína.

- El perfil de seguridad es comparable en los dos grupos de tratamiento, no existen diferencias significativas en cuanto a la incidencia y tipo de efectos adversos. El efecto secundario más frecuente fue la hipotensión, que se presentó en proporción similar en ambos grupos de tratamiento, 21% de pacientes con el isómero levo y 18% de pacientes con el racémico.

Cox[14]: "Extradural S(-) bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine" British Journal of Anesthesia, 1998; 80:289-293.

Estudio controlado, randomizado, doble ciego, tamaño de muestra de 88 pacientes.
Potencia del 83% para detectar diferencias de 45 min en la duración del bloqueo sensorial.
Criterios de inclusión: Los pacientes incluidos eran candidatos a cirugía de la parte inferior del tronco, con estado ASA I-II y de edades comprendidas entre los 19 y 80 años. Recibieron dosis de 15 mL de levobupivacaína 0,5 (75 mg) o 0,75%(112,5 mg) o 15 mL de bupivacaína 0,5% vía epidural (75 mg).
Variable principal: **Duración(min) del bloqueo sensorial expresado como la media±SD**

Resultados de variable primaria

Levobupivacaina 0,5% N= 29 pacientes	***Levobuvacaina 0,75%*** N= 30 pacientes	***Bupivacaina 0,5%*** N= 29 pacientes		***P***
377(128)	460(111)	345(107)	Levo 0,75%-Levo0,5% Levo 0,5%-Bupi 0,5% Levo 0,75%-Bupi 0,5%	**<0,05** NS 0,016

Variables secundaria: ***Tiempo(min) hasta bloqueo sensorial eficaz ,tiempo(min) hasta bloqueo motor y duración(min) del mismo expresado como la media±SD***

Resultados de la variable secundaria

Tiempo hasta bloqueo sensorial eficaz: 8(5) min, 6(4) min, y 7(4) min para levobupivacaína 0,5%, 0,75% y bupivacaína 0,5% respectivamente.
Tiempo hasta bloqueo motor: 25(23) min, 27(35) min y 17(7) min para levobupivacaína 0,5%, levobupivacaína 0,75% y bupivacaína 0,5%.
Duración del bloqueo motor: 185(122) min, 256(99) min, 192(74)min para levobupivacaína 0,5%, levobupivacaína 0,75% y bupivacaína 0,5%.

- Al comparar las soluciones anestésicas de la misma concentración, no se detectan diferencias significativas en cuanto al inicio ni a la duración del bloqueo sensorial.
- La incidencia del bloqueo motor y tiempo de inicio fue similar en los tres grupos de tratamiento, sin embargo se observa una tendencia significativa a experimentar mayor duración de bloqueo motor en el grupo de la levobupivacaína al 0,75%.
- No se presentaron efectos adversos graves en ninguno de los grupos de tratamiento. Las implicaciones cardiovasculares fueron similares en todos los grupos.
- Se observa una tendencia a alcanzar un bloqueo sensorial eficaz en menos tiempo y presentar mayor duración del efecto analgésico cuando se usan concentraciones más altas de la solución anestésica.
- El cálculo de la potencia del estudio permite detectar diferencias sólo a nivel de la duración del bloqueo sensorial. El resto de aspectos evaluados pueden haber sido subestimados.

Pediatría

1) Locatelli.et al[15]
Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado. Tamaño de muestra mínimo de 99 pacientes para detectar diferencias del 20% en la efectividad del bloqueo caudal con una potencia del 80% y asumiendo un error tipo I de 0,05.
Criterios de inclusión: niños de entre 6 meses y 10 años que se someten a cirugía sub umbilical con una duración prevista de menos de 90 minutos. A todos se les indujo anestesia con propofol y fentanilo, y se mantuvo con propofol. Dependiendo del tipo de cirugía se usa una dosis total de 1mL/Kg o de 0,5mL/Kg. La concentración de las distintas soluciones anestésicas fue de 2,5 mg/mL. La variable principal que se mide es la eficacia en el bloqueo caudal durante la cirugía, definida como ausencia de movimientos bruscos o cambio significativo en el pulso o frecuencia respiratoria al aplicar el forceps o con la incisión inguinal.
Tipo de análisis: ITT
2) Frawley et al[16].
Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado. Tamaño de muestra de 307 para detectar diferencias del 10% en la efectividad del bloqueo caudal con una potencia del 90%.
Criterios de inclusión: Se incluyen niños de entre 1 mes y 10 años de edad candidatos a cirugía subumbilical de duración inferior a 90 minutos.
Se indujo la anestesia indistintamente con propofol o inhalación de sevofluorano. Los pacientes recibieron dosis de 2,5mg/Kg de las soluciones anestésicas a una concentración de 2,5 mg/mL.
Tipo de análisis: ITT

3) Ingelmo et al[17].
Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado. Tamaño de muestra de 86 pacientes para detectar diferencia significativas en la eficacia del bloqueo caudal con una potencia del 80%.
Criterios de inclusión: Se incluyeron niños de entre 1 y 7 años para cirugía subumbilical.
Se administraron dosis de 1 mL/Kg de las distintas soluciones anestésicas de una concentración del 0,2%. La anestesia se mantuvo con una infusión de propofol.

Variable principal*: Eficacia clínica del bloqueo (% pacientes con bloqueo satisfactorio)*

Resultados de variable primaria

Ensayos	Bupivacaína N=33 (1) N=152 (2) N=29 (3)	Levobupivacaína N=33 (1) N= 155 (2) N=28 (3)	Ropivacaína N=33 (1) - N= 29 (3)	p
1	94% IC95%(80-99)	91% IC 95%(76-98)	91% IC 95%(76-98)	NS
2	91% IC 95%(89-93)	94% IC 95%(87-98)	-	NS
3	93% IC95%(77-99)	93% IC95%(77-99)	72% IC95%(53-87)	0,03

Variables secundarias*: tiempo de inicio de efecto analgésico (min), bloqueo motor residual*.

Resultados de variables secundarias

Tiempo de inicio del efecto analgésico: 1) 8, 8 y 7 min para bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína respectivamente. P=0,37
Bloqueo motor residual: 1) Al despertar la bupivacaína produjo mayor bloqueo motor que levobupivacaína y ropivacaína p=0,04. Un 4%, 16% y 16% con puntuación cero en bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína respectivamente.
2) No diferencias significativas en cuanto al bloqueo motor entre levobupivacaína y bupivacaína.
3) No diferencias significativas en cuanto al bloqueo motor ni al despertar ni a las tres horas tras la inyección local.

1.

- No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la proporción de niños que alcanzaron un bloqueo caudal adecuado, sin embargo los pacientes que recibieron bupivacaína requirieron analgésicos una hora más tarde que los pacientes de los grupos de levobupivacaína y ropivacaína.
- El tiempo de inicio de la analgesia fue similar en todos los grupos, no obstante, la potencia del estudio no fue calculada para detectar diferencias a este nivel. En cuanto al bloqueo motor residual, al despertar fue significativamente mayor en el grupo de la bupivacaína, sin embargo, tres horas después no se encontraron diferencias significativas en este aspecto.
- Diferencias en cuanto a efectos secundarios en los distintos grupos de tratamiento no fue considerada variable objeto de estudio. No obstante, no se encontraron diferencias en los distintos grupos, y los efectos adversos detectados fueron considerados como leves o moderados.
- Un aspecto criticable del estudio es que según el tipo de cirugía se usa una dosis total de 1mL/Kg o de 0,5mL/Kg, y el análisis posterior de los resultados no hace distinción entre ambas situaciones.

2.

- No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia del bloqueo caudal en los dos grupos de tratamiento. Tampoco se detectaron diferencias en cuando al inicio de la analgesia ni en lo relativo al bloqueo motor residual en ambos grupos. Sin embargo la potencia del estudio no fue calculada para detectar diferencias a estos niveles.
- En ningún caso se produjeron efectos adversos durante el período de observación.
- Se indujo anestesia con sevofluorano o propofol, y se mantuvo con isofluorano o sevofluorano. La evaluación de la eficacia de la anestesia caudal es más complicada cuando se combina con anestésicos inhalatorios. Los resultados obtenidos pueden ser la consecuencia de la interacción de la anestesia general y la caudal. Esto obliga a interpretar con cautela estos resultados, ya que de este modo se podría explicar el motivo por el que no existen diferencias significativas entre estos tres anestésicos.

3.

- La proporción de niños que lograron un bloqueo caudal eficaz fue significativamente mayor en el grupo de la bupi y levobupivacaína que en el grupo de la ropivacaína.
- No se detectaron diferencias significativas en cuanto al inicio del efecto analgésico ni a la duración del bloqueo motor en los grupos de tratamiento.
- No hubo efectos secundarios graves en ninguno de los tres grupos, ni se encontraron diferencias relevantes entre ellos. Sin embargo el estudio no estaba diseñado para detectar diferencias a este nivel.

- El propofol puede potenciar el efecto antinociceptivo de los anestésicos locales con los que se asocie.
- En este estudio no se hallan diferencias estadísticamente significativas entre bupivacaína y levobupivacaína, sin embargo la ropivacaína a la misma concentración parece ser menos eficaz a la hora de lograr un bloqueo caudal adecuado

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Se dispone de informes de evaluación publicados por 8 hospitales entre 2003 y 2008:

Propuestas de los informes de otros hospitales publicados en Genesis:	
Clinica Universitaria Navarra (2006)	No incluir en el formulario
H. Galdakao (2008):	No incluir en Guía por insuficiencia evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad(B-1)
H Vall d´Hebron-ICF (2003):	No pruebas de ventajas sobre bupivacaina. Coste/efectividad muy desfavorable
H Virgen del Rocio (2004):	Seguridad y eficacia comparable, no aporta ventajas. Se incluye como equivalente terapeutico (homólogo). (C-2)
H Reina Sofía (2007):	No incluir en el hospital.
Guía de ref de Andalucía (2007)	Seguridad y eficacia comparable, no aporta ventajas. Equivalente terapeutico. No se incluye en guia. (C-1)
H. Gregorio Marañon (2007)	No incluir en el hospital
H. Son Dureta (2008)	No incluir en el hospital

Revisión de Micromedex Drug Dex[18]: Cuando se comparan bupivacaína y levobupivacaína en analgesia en parto, en anestesia en procedimientos quirúrgicos y como anestésico local la eficacia es similar.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Las reacciones adversas con anestésicos locales de tipo amida son raras, pero pueden aparecer como resultado de una sobredosis o de una inyección intravascular no intencionada y pueden llegar a ser graves. Los acontecimientos adversos más frecuentemente declarados en los ensayos clínicos, con independencia de la relación causal, incluyen hipotensión (22%), náuseas (13%), anemia (11%), dolor postoperatorio (8%), vómitos (8%), dolor de espalda (7%), fiebre (6%), vértigo (6%), distress fetal (6%) y cefalea (5%).

Los más graves son los que afectan a nivel cardiaco como bradicardias y alteraciones del electrocardiograma y los que afectan al sistema nervioso central tales como convulsiones, depresión respiratoria y pérdida de consciencia.

No existe ningún ensayo en que se analice como variable principal la seguridad de levobupivacaína frente a otros anestésicos locales tipo amida. En los ensayos expuestos anteriormente el perfil de reacciones adversas producidas por los distintos tipos de anestésicos locales es similar y no se produce ningún caso de reacción adversa grave. Sin embargo, dado que ninguno de los estudios está diseñado para estudiar diferencias a este nivel, probablemente carezcan de la potencia suficiente para detectarlas.

Las menciones que se hacen sobre la posible menor cardiotoxicidad y neurotoxicidad de la levobupivacaína aluden en la mayoría de los casos a estudios preclínicos realizados en animales de experimentación.

Sólo existen datos de ensayos ***fase I*** realizados en voluntarios sanos que evalúan la seguridad en cuanto a efectos cardiotóxicos y neurotóxicos entre levobupivacaína y bupivacaína racémica:

- Bardsley et al[19] diseñaron un estudio randomizado, cruzado, para comparar los efectos cardiovasculares de la levobupivacaína y de la bupivacaína racémica tras una administración intravenosa en voluntarios sanos. Se incluyeron 14 sujetos que recibieron las dos soluciones anestésicas con un periodo de lavado de una semana entre una y otra administración. Se recibió una dosis media de 56,1 mg de levobupivacaína y 47.9 mg de bupivacaína. Se observa una tendencia a experimentarse menor aumento de la presión arterial diastólica y menor prolongación del intervalo PR con la levobupivacaína, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. También se observaron menores efectos inotrópicos negativos con la levobupivacaína, aunque estas diferencias son tan pequeñas que carecen de importancia en la práctica clínica.
  Tampoco se detectaron diferencias significativas en cuanto a la tolerabilidad por parte del sistema nervioso central de cada uno de los anestésicos.
- Stewart et al[20] diseñaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado para comparar los efectos cardiovasculares y neurológicos de la levobupivacaína y ropivacaína en voluntarios sanos. Se concluye que no existen diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos cardiovasculares o neurológicos que se pueden presentar con la administración intravenosa de ambos componentes.
  Según este ensayo en fase I, ropivacaína y levobupivacaína tienen un perfil de seguridad similar, sin embargo, y al igual que sucede entre bupivacaína y levobupivacaína, no existen estudios fase III que estudien directamente como variable principal del estudio la seguridad entre la administración de uno y otro compuesto.

Palomaki[21] et al. Comparan la seguridad de levobupivacaína frente a bupivacaína en el bloqueo paracervical en el primer tramo del parto en embarazos no complicados. Concluyen que no han encontrado diferencias significativas en cuanto a la cardiotoxicidad. Hay que recordar, de todas formas, que en la ficha técnica se indica que este fármaco esta´contraindicado en el bloqueo paracervical ya que puede ocurrir bradicardia fetal tras este bloqueo:

Referencia	Palomaki et al	
Cararterísticas del ensayo	randomizado, doble ciego	
Nº pacientes	397	
Tipo anestesia	Bloqueo paracervical (parto)	
Variable en estudio	Resultado patológico (cardiografía)	Bradicardia fetal
Concentración utilizadas B L	 25 mg 25 mg	
Resultados B L	 12'8% 10'4%	 3'8% 2'6%
significación	0'46	0.59

En algunos estudios se destaca la menor toxicidad de Levobupivacaína frente a Bupivacaína centrándose sobre todo en el bloqueo motor residual. En la siguiente tabla se presentan algunos de ellos.

Referencia	Faccenda KA et al	Locatelli B et al	Lim et al
Cararterísticas del ensayo	randomizado doble ciego	Randomizado Doble ciego, Fase III	Randomizado Doble ciego
Nº pacientes	62	99	60
Tipo anestesia	Intratecal (Cesárea)	Caudal (sub-umbilical)	Intratecal (parto)
Variable en estudio	Bloqueo motor de miembro inferior	No bloqueo motor al despertar / a las 3 h	Bloqueo motor de miembro inferior
Concentración utilizadas B L	 0'5% 0'5%	 0'25% 0'25%	 2'5 mg 2'5 mg
Resultados B L	Duración intensidad baja 163,5 min 58% 206,5 min 77%	 12% 72% 48% 94%	 10% 0%
significación	0,02 0,037	sig / no significativo	<0'05

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Según la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), se han registrado 4 notificaciones de sospechas de reacciones adversas para levobupivacaína y 42 para bupivacaína (a fecha de noviembre de 2007).
Para levobupivacaína las 4 notificaciones recibidas desde su comercialización el 27/6/2000, incluyen 8 reacciones adversas: mielitis, parálisis, estomatitis ulcerosa, neuropatía, hipoestesia, encefalopatía, edema y respuesta terapéutica disminuída. 2 notificaciones son mortales y en estas, además de la levobupivacaína, como fármaco sospechoso se incluyen en una de ellas fentanilo y en la otra bupivacaína.
Para bupivacaína, las 42 notificaciones recibidas desde su comercialización en 1968, incluyen 86 reacciones adversas. En 14 notificaciones la bupivacaína está como único fármaco sospechoso, en el resto hay más fármacos sospechosos. La mayoría de reacciones adversas son trastornos del sistema nervioso, vasculares o cardíacos, como en el caso de la levobupivacaína. 2 notificaciones son mortales y en una de ellas, además de bupivacaina, se incluye como fármaco sospechoso levobupivacaina.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

La levobupivacaína se debe utilizar con precaución en anestesia regional con pacientes que padezcan insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas graves. La administración de anestésicos locales en el sistema nervioso central, bien por administración intratecal o epidural en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central preexistentes puede, potencialmente, agravar dichas enfermedades.
En pacientes debilitados, ancianos o con enfermedad aguda, se deben administrar dosis reducidas de levobupivacaína adecuadas a su estado físico. En el tratamiento del dolor postoperatorio debe tenerse en cuenta la dosis administrada durante la cirugía. No hay datos relevantes referentes a pacientes con insuficiencia hepática.
En obstetricia las concentraciones de 0,75% están contraindicadas por aumento del riesgo de acontecimientos cardiotóxicos. En general, la levobupivacaína está contraindicada para el uso del bloqueo paracervical. Se desconoce si la levobupivacaína se excreta en leche materna, sin embargo al igual que en la bupivacaína, es poco probable.
Las soluciones de levobupivacaína están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad conocida a levobupivacaína, anestésicos locales tipo amida o a alguno de los excipientes. Asimismo están contraindicadas en anestesia regional intravenosa y en pacientes con hipotensión severa del tipo shock cardiogénico o hipovolémico.
El metabolismo de la levobupivacaína está mediado por los citocromos CYP3A4 y CYP1A2 y puede verse afectado por inhibidores de estas isoformas.

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

Es posible que haya confusiones entre la ropivacaína, la bupivacaína y la levobupivacaína, debido a la similitud de los nombres, los viales y las bolsas con distintas concentraciones y volúmenes y las distintas dosificaciones para cada indicación.
Puntos relevantes en los que pueden producirse errores de medicación y recomendaciones para prevenirlos.

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 otras alternativas			
	Medicamento		
	LEVOBUPIVACAINA Chirocane® amp 10mL 0,75%, 0,5% y 0,25% Chirocane® 0,625% y 0,125% bolsas 100mL	**ROPIVACAINA** Naropin® 10 mg/mL amp 10 mL	**BUPIVACAINA** Inibsacain® amp 10mL 0,5% y 0,75%
Precio unitario (PVL+IVA) *	**0,25% amp 10mL: 2,05€** **0,5% amp 10mL: 2,47€** **0,75% amp 10mL: 3,08€** **0,625% 100mL: 13,52€** **0,125% 100mL: 15,6€**	**10 mg/mL amp 10 mL: 3,72€**	**Amp 0,5%: 0,36€** **Amp 0,75%: 0,39€** ***ANALGESIA EPIDURAL*** Bupivacaína 0,1% + fentanest Bolsa 100mL: 1,98€/bolsa
Posología ADULTOS *(* presentaciones de 0,75% contraindicadas en obstetricia)*	*CHIROCANE AMP* **Anestesia epidural:** 50-150 mg/dosis **Analgesia epidural (bolo):** 15-25 mg/dosis **(contínua):** 5- 12,5mg/h(parto) 12,5-18,75mg/h(dolor postoperatorio) *Dosis única máxima 150mg* *Dosis acumuladas máximas hasta 400 mg/día* *CHIROCANE BOLSA* **Analgesia epidural:** 5-12,5mg/h **Dolor postoperatorio:** 12,5-18,75mg/h	**Anestesia epidural:** 113-150 mg/dosis **Analgesia epidural (bolo):** 20-40 mg/dosis **(contínua):** 12-20 mg/h (parto) 12-28 mg/h (dolor postoperatorio) *Dosis única máxima 250mg* *Dosis acumuladas máximas hasta 675-800 mg/día*	**Anestesia epidural**: 75-100mg **Anestesia/analgesia epidural**: 40-50mg inicial y 25-30 mg mantenimiento a intervalos de 50 y 100 min *Dosis única máxima 150 mg* *Dosis máxima acumulada 400mg/día*
	ADULTOS **Anestesia epidural:** **2,52€ - 7,56€** /dosis **Analgesia epidural (bolo):** **2,05€/** dosis **(contínua de 24h):** **En dolor parto** **7,56€ - 15,12€** **En dolor postoperatorio** **15,12€ -20,16€** NIÑOS (hasta 12 años) **Bloqueo analgésico íleo-inguinal/ íleo-hipogástrico** **2,52€ -5,04€** /dosis (máximo peso de 25kg) *CHIROCANE BOLSA* ADULTOS **Analgesia en parto(24h)** **13,52€ -62,4€** **Dolor postoperatorio(24h)** **13,52€ - 62,4€**	ADULTOS **Anestesia epidural:** **7,44€ -11,16€** **Analgesia epidural(bolo):** **1,72€** **(contínua de 24h)**: **En dolor por parto** **11,16€ - 18,6€** **En dolor postoperatorio** **11,16€ - 26,04€** NIÑOS (hasta 12 años) **Analgesia en dolor agudo**(bolo) **3,72€** (continua de 72h) **11,16€ - 18,6€/**día (máximo peso de 25kg)	ADULTOS **Anestesia epidural**: **0,40€ - 0,72€** **Anestesia/analgesia epidural**: **0,36€** inicial y **0,36€** mantenimiento a intervalos de 50 y 100 min NIÑOS (hasta 12 años) **Anestesia epidural:** **0,36€** / segmento **Analgesia/anestesia epidural** **1,08€ - 2,88€/**día (máximo peso de 25kg)

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Eficacia:
El análisis de los estudios que comparan la eficacia de levobupivacaína frente a la mezcla racémica, ponen de manifiesto que la eficacia analgésica y anestésica es equivalente, en cuanto al tiempo de inicio del efecto analgésico-anestésico, duración del mismo y tiempo hasta completa regresión del efecto.

- Seguridad:
En cuanto a la seguridad comparativa entre la levobupivacaína y los otros anestésicos locales en lo que a efectos cardio y neurotóxicos se refiere, existe poca evidencia científica hasta la fecha.
Estudios preclínicos realizados en animales de experimentación, revelan una posible menor toxicidad cardíaca y neurológica del isómero levo, sin embargo, estos resultados no son extrapolables a los seres humanos y por tanto hay que interpretarlos con cierta cautela.
Sólo existen estudios fase I realizados en humanos para comparar el perfil de toxicidad a nivel cardiovascular y neurológico de las soluciones anestésicas, y pese a que indican cierta tendencia a ser de menor envergadura en el caso de la levobupivacaína, no han alcanzado significación estadística.
En cualquier caso, no hay evidencia clínica de mayor grado de recomendación que indique menor perfil de toxicidades a favor del isómero levo.
Los ensayos fase III expuestos anteriormente no evalúan el perfil de seguridad como variable principal y a pesar de ello, en ningún caso se advierten diferencias significativas en cuanto a la incidencia ni en cuanto al tipo de efectos adversos producidos con ambos preparados anestésicos.

- Coste:
En cuanto al aspecto económico, es difícil estimar el incremento absoluto de coste que supondría la sustitución de bupivacaína por levobupivacaína, dada la diferencia existente en las pautas analgésico-anestésicas.
Si tenemos en cuenta la presentación de bupivacaína amp al 0,5%, que es la que supone un mayor consumo anual en nuestro hospital, la sustitución por levobupivacaína amp al 0,5% implica un aumento del coste de aproximadamente entre 2 y 17 euros más por paciente y día.
Si tenemos en cuenta la presentación en bolsas, el coste se incrementaría todavía más y sería variable dependiendo de la posología y de la presentación de levobupivacaína que mejor se ajustara.
Si comparamos levobupivacaína y ropivacaína, vemos que según la dosis, el coste varía poco y en dichas variaciones hay que tener en cuenta que las dosis máximas acumuladas permitidas de ropivacaína son mayores que en el caso de la levobupivacaína.

Por todas estas razones se recomienda no incluir la levobupivacaína en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. No parece aportar ventaja alguna frente a las alternativas existentes ni en cuanto a la gestión de servicios ni en cuanto al perfil coste efectividad.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Ficha ténica Chirocane®: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63171&formato=pdf&formulario=FICHAS
[2] http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/20997_Chirocaine.htm
[3] Gautier P, De Kock M, Huberty L,.Demir T, Izydorzic M, Vanderick B, et al. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine for caesarean section. British Journal of Anaesthesia 91(5): 684-9 (2003.
[4].Lim Y, Med M, Ocampo, CE, Sia AT et al. A comparison of duration of analgesia of intrathecal 2,5 mg of bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in combined spinal epidural analgesia for patients in labor. Anesth Analg 2004; 98:235-9.
[5]. Camorcia M, Capogna G, Columb MO et al. Minimum local analgesic doses of ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for intrathecal labor analgesia. Anesthesiology 2005; 102:646-50.

[6] Van de Velde M, Dreelinck R, Dubois J,.Kumar A,.Deprest J, Lewi L,.Vandermeersch E et al. Determination of the full dose-response relation of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine, combined with sulfentanil for labor analgesia. *Anesthesiology, 2007; 106(1):149-56.*
[7] M. Camorcia, G.Capogna, C.Berrita, MO.Colum, et al. The relative Potencies for motor block alter intrathecal ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine. O*bstetric Anesthesia,. 2007;104 (4).*
[8]. Burke D, Henderson DJ, Simpson AM, Faccenda KA, Morrison LM,.McGrady EM,.McLeod GA, Bannister J. et al. Comparison of 0,25% S(-) bupivacaine with 0,25% RS-bupivacaine for epidural analgesia in labour. *British Journal of Anesthesia, 1999; 83 (5):750-5*
[9] Bader, Angela M., Lawrence C., Camann, Nephew WR, Elisabeth RN, Sanjay et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0,5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for caesarean delivery. *American Society of Anesthesiologists, 1999; 90(6):1596-1601.*
[10]. Faccenda KA, Simpson AM, Henderson DJ, Smith D, McGrady EM, Morrison LM et al. A comparison of levobupivacaine 0,5% and racemic bupivacaine 0,5% for extradural anestesia for Caesarean Section. *Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2003; 28 (5):394-400.*
[11] Lee YY, Muchhal K, Cha CK Levobupivacaine versus racemic bupivacaine in spinal anaesthesia for urological surgery. *Anesthesia and Intensive Care, 2003; 31,(6).*
[12].Fattorini F, Ricci Z, Rocco A, Romano R, Pascarella MA, Pinto G. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anaesthesia in orthopaedic major surgery. *Minerva Anestesiol 2006;72:637-44.*
[13] Kopacz DJ, Allen HW,.Thompson GE et al. A comparison of epidural Levobupivacaine 0,75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesthesia Analg, 2000, 90:642-8.*
[14] Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB,. Morrison LM, et al. Extradural S(-) bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *British Journal of Anesthesia, 1998; 80:289-293.*
[15] Locatelli B, Ingelmo P, Sonzogni V, Zanella A, Gatti V, Spotti A et al. Randomized, double-blind, phase III, controlled trial comparing levobupivacaine 0,25%, ropivacaine 0,25% and bupivcaine 0,25% by the caudal route in children. *British Journal of Anesthesia 2005; 94(3): 366-71.*
[16] Frawley GP, Downie S, Huang GH et al. Levobupivacaine caudal anestesia in children: a randomized double blind comparison with bupivacaine. *Pediatric Anesthesia 2006;16:754-760.*
[17]Ingelmo PM, Locatelli BG, Sonzogni V, Gattoni C, Cadisco A, Lorini M et al. Caudal 0,2% ropivacaine is less effective during surgery than 0,2% levobupivacaine and 0,2% bupivacaine: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pediatric Anesthesia 2006;16:955-961.*
[18] Drugdex Editorial Staff. Drugdex Information System. Micromedex® Inc. Denver, Colorado. Drug Evaluation Monograph of levobupivacaine, Noviembre 2008.
[19] Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology 1998; 46:245-249.*
[20] Stewart J, Kellett N, CastroD et al. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg 2003;97:412-6.*
[21] Palomäki O, Huhtala H, Kirkinen P. A comparative study of 0,25% levobupivacaine and 0,25% racemic bupivacaine for paracervical block in the fist stage of labor. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(4):956-61.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 20/05/2009 Fecha de notificación: 25/06/2009

"Decisión adoptada por la CFyT" : No incluir en la Guía Farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO

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

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declara:

-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**