

## LEVOBUPIVACAÍNA

J. L. Aguilar

*Hospital Parc Taulí. Sabadell. Hospital Creu Roja. Palma de Mallorca*

La bupivacaína es un anestésico local de tipo amida de amplio uso desde hace años y del cual se tiene amplia experiencia. Es una mezcla racémica de dos enantiómeros (dextro y levo) que se emplea para anestesia-analgésia en bloqueos nerviosos centrales y periféricos, así como por vía endovenosa en tratamiento del dolor neuropático. En algunas series de pacientes se ha evidenciado un potencial de toxicidad importante que se ha relacionado con el isómero dextro. La búsqueda de mayor seguridad ha determinado el desarrollo y comercialización del enantiómero levo de la bupivacaína, que se denomina:

levo-bupivacaína = (S)-bupivacaína HCl =  
(-)-bupivacaína HCl = L-bupivacaína

L-bupivacaína posee un pKa = 8,09 (igual que bupivacaína racémica) y coeficiente de partición (aceite/ agua) 1.624 (bupivacaína 1.565).

Es altamente soluble en agua y alcohol .

Se presenta en una solución con pH (4,0-6,5) a concentraciones de hidrocloreto de levobupivacaína de 2,5 mg.ml<sup>-1</sup>, 5 mg.ml<sup>-1</sup>, 7,5 mg.ml<sup>-1</sup> que contiene cloruro sódico y agua para inyección. El pH se ajusta añadiendo hidróxido sódico y ácido clorhídrico.

Se conserva a 30° C y se debe proteger de la luz.

En España aún no disponemos de ella excepto en ensayos clínicos en los que nuestro servicio participa.

La levo-bupivacaína tiene menor afinidad por los canales de sodio y potasio de los tejidos cardíacos y cerebrales que la bupivacaína racémica (1) por lo que potencialmente es menos cardíaco y neurotóxico, más segura por tanto y con una eficacia farmacológica equivalente. La menor toxicidad del isómero levo es conocida desde 1972 (2) (comparación de bupivacaína, dextro-bupivacaína y levo-bupivacaína en animal de experimentación inyectadas a nivel subcutáneo con una toxicidad relativa de la levo-bupivacaína de sólo 2/3 respecto a los otros dos fármacos) pero la síntesis y estabilidad de un solo isómero no ha sido posible hasta hace pocos años.

Tanto *in vitro* (3,4) como *in vivo* (5,6) se ha evidenciado una menor toxicidad de levo-bupivacaína en comparación con bupivacaína racémica mayoritariamente.

### FARMACOCINÉTICA

Con respecto a bupivacaína, la levo-bupivacaína presenta las siguientes características:

- Mayor grado de unión a proteínas plasmáticas (>97%).
- Volumen de distribución menor.
- Mayor aclaramiento plasmático.
- Vida media más corta (t 1/2 ).

### DATOS CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos clínicos sobre seguridad son normalmente menos convincentes en clínica humana que en experimentación animal, debido a que en experimentación animal es fácil utilizar dosis crecientes hasta la letalidad. Así sabemos que los animales toleran dosis de levo-bupivacaína hasta dos veces mayores que de bupivacaína racémica (5,7).

### Estudios de inyección endovenosa en voluntarios

Se buscan efectos cardiovasculares y sobre SNC comparando bupivacaína racémica y levo-bupivacaína. Se enseñan al voluntario los síntomas prodrómicos de toxicidad con lidocaína y luego se administra de modo cruzado bupivacaína racémica y levo-bupivacaína a dosis de 10 mg.min<sup>-1</sup> hasta la aparición de síntomas similares a los percibidos con lidocaína (150 mg como dosis máxima).

Se evidencia que levo-bupivacaína produce menor depresión miocárdica (*stroke index*, índice de aceleración y fracción de eyección) a pesar de administrar dosis mayores de levo-bupivacaína que de bupivacaína racémica (8) alarga más el QTc (24 ms bupivacaína racémica y 3 ms con levo-bupivacaína) con dosis >75 mg del fármaco.

En estudios de EEG (electroencefalograma) antes, durante, y después de 40 mg ev en 10 minutos de bupivacaína racémica y levo-bupivacaína, ambos producen depresión del SNC, pero levo-bupivacaína produjo cambios menores en magnitud (ritmo alfa 10-13 Hz con Levo-bupivacaína *versus* todas las frecuencias con bupivacaína racémica) y en extensión sobre el SNC (área temporal *versus* todas las regiones).

### Análisis farmacocinético

Tras inyección epidural de bupivacaína racémica la distribución sistémica es enanito-selectiva en especial desde el punto de vista de la unión a proteínas plasmáticas. El isómero levo se une en mayor grado a proteínas (95,5-96,8%) que el isómero dextro (93,4-9,1%). Aunque los picos plasmáticos de levobupivacaína tras inyección epidural son ligeramente mayores que tras bupivacaína racémica, la fracción de fármaco no unida a proteínas capaz de provocar toxicidad es en realidad menor en el caso de la levobupivacaína (9,10).

### Recogida de reacciones adversas de diversos ensayos clínicos

En los ensayos clínicos no se ha evidenciado diferencia en el número de reacciones adversas entre bupivacaína racémica y levo-bupivacaína. No es de extrañar que aquéllas se relacionen más con la técnica de ALR empleada que con el fármaco en sí (hipotensión arterial en un 19%, náuseas en 11%, vómitos en 8%, lumbalgia en 6%).

### Casos de inyección intravascular accidental

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 1 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 (11).

Las diferencias farmacocinéticas entre bupí racémica y levobupí son favorables al empleo de este fármaco en Pediatría. Su mayor grado de unión a proteínas (menos fármaco libre o activo) que bupí racémica, su menor volumen de distribución (menor acumulación), su mayor *clearance* plasmático y vida media más corta (menor toxicidad) la hacen potencialmente útil.

Farmacodinámicamente y aunque a altas dosis puede haber diferencias entre *levo*, *dextro* y bupí racémica (12), a concentraciones clínicas normales no hay diferencias en las propiedades anestésicas tanto en animal de experimentación (13) como en humanos (14-17). La MLAC (*minimum local anaesthetic concentration*, parecido a la MAC en anestésicos volátiles) es de 0,083%, mientras que la MLAC de la bupí es del 0,081%. Ello implica que la relación de potencia entre levobupí/bupí es del 0,98%. Esta diferencia no es clínicamente relevante (18,19).

En dolor postoperatorio se ha empleado levobupí combinada con morfina, fentanilo y clonidina, produciéndose una sinergia entre ellos (20,21).

Las propiedades vasoactivas de los anestésicos locales se influyen tanto por la estereoisomerización como por la concentración. La levobupí ha mostrado mayor capacidad vasoconstrictora intrínseca (como la ropivacaína) a todas las concentraciones que la bupí racémica (22). A mayor concentración mayor actividad vasoconstrictora.

Algunos estudios sugieren que la levobupí presenta una duración de efecto mayor que la de la bupí y ropí, tanto *in vitro* (23) como *in vivo* en animal de experimentación (24). Además se ha evidenciado mayor duración de bloqueo sensitivo con levobupí epidural al 0,75% cuando se comparó con bupí racémica a la misma concentración y por la misma vía de administración (25).

Se han hecho estudios por vía subaracnoidea con concentraciones del 0,5% y 3 ml con una latencia media de 3 y 5 minutos (bloqueo sensitivo y motor respectivamente) y una duración media del bloqueo sensitivo de 6 h 27 min y motor de 4 h 43 min.

En Pediatría se ha empleado en bloqueos ilioinguinales e iliohipogástricos (26).

En Obstetricia se empieza a usar con idéntico perfil que bupivacaína pero con mayor margen de seguridad tanto en parto vaginal con analgesia epidural como en cesárea. Por vía epidural y al igual que en cirugía no presenta diferencias en C<sub>max</sub> con respecto a bupí racémica (27). Lo mismo ocurre en bloqueo del plexo braquial (28).

No hay estudios paso a 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 (29).

Se ha empleado al 0,75% en anestesia oftálmica (peribulbar) y en anestesia por infiltración para herniorrafia inguinal.

Los datos mencionados sin referencia bibliográfica son ensayos clínicos pendientes de publicación. Para una revisión completa del fármaco se recomienda la cita nº 30. Carecemos en la actualidad de estudios clínicos comparativos entre ropivacaína y levobupivacaína, aunque empiezan a aparecer datos experimentales (31).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Clelland KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355-362.
2. Ludena FP, Bogado EF, Tullar BT. Optical isomers of mepivacaine and bupivacaine. *Arch Int Pharmacodyn* 1972; 200: 359-369.
3. Valenzuela C, Synders DJ, Benett PB, et al. Stereoselective block of sodium cardiac channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995; 3: 1209-1212.
4. Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ, et al. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1997; 86: 410-419.
5. 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.
6. Harding DP, Collier PA, Huckel RM, et al. Comparison of the cardio-toxic effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine. An *in vitro* study in guinea-pig and human cardiac muscle. *Reg Anesth Pain Med* 1998; S3: 23.
7. 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.
8. 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.
9. Kopacz D, Allen H, Thompson G. Comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 642-648.
10. Bader A, Tsen L, Camann W. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 1999; 90: 1596-1601.
11. Kopacz D, Allen H. Accidental intravenous levobupivacaine. *Anesth Analg* 1999; 89: 1027-1029.
12. Mather LE. Disposition of mepivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Br J Anaesth* 1991; 67: 239-246.
13. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972; 31: 273-286.
14. Cox CR, Fachenda KA, Gilhooly C. Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 80: 289-293.
15. 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.
16. Bay-Nielsen M, Klarskov B, Bech K. Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1999; 82: 280-282.
17. Carr DB, Sternlicht A, Carabuena JM. Efficacy and safety of pre-emptive levobupivacaine in elective shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 20.
18. Lyons G, Columb R, Wilson C. Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic levobupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 81: 899-901.
19. 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).
20. Crews JC, Hord AH, Denson DD. A comparison of the analgesic efficacy of 0,25% levobupivacaine combined with 0,005% morphine, 0,25% levobupivacaine alone, or 0,005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 1504-1509.
21. Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. A comparison of levobupivacaine 0,125%, fentanyl 4 microg/ml and their combination for patient-controlled epidural analgesia after orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 1497-1503.
22. Burke D, McKenzie M, Newton D. A comparison of vasoactivity between levobupivacaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1999; 82: 280-282.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM. Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Anesth Analg* 1999; 89: 647-649.
27. Bernards C, Ulma G, Kopacz D. The meningeal permeability of R and S-bupivacaine are not different: evidence that pharmacodynamic differences between enantiomers are not the results of differences in bioavailability. *Anesthesiology* 2000; 93: 896-897.
28. Crews J, Foreman A, Weller R. Onset, duration and dose tolerability of Levobupivacaine 0.5% for axillary brachial plexus block. *Anesthesiology* 1998; S89: 849A.
29. Santos A, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999; 90: 1698-1703.
30. Foster RH. Levobupivacaine. *Drugs* 2000; 59: 551-579.
31. Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 2000; 93: 784-792.