

Farmacología y uso clínico de la levobupivacaína. Un nuevo anestésico local.

Dr. Rubén Velázquez Suárez, Dr. Ricardo Plancarte Sánchez.

INTRODUCCIÓN.

Esta revisión pretende facilitar al lector una información práctica acerca de este reciente anestésico local en el mercado nacional e internacional, proporcionando datos de su farmacocinética, farmacodinámica, efectos en los sistemas más importantes (cardiovascular, sistema nervio central, etc.), sus amplias aplicaciones clínicas en la anestesia quirúrgica y en el manejo del dolor postoperatorio; así como sus efectos colaterales, interacción con otras drogas y el manejo de circunstancias especiales.

El desarrollo de la levobupivacaína se basó en los hallazgos de cardiotoxicidad ocasionalmente observados con la bupivacaína.¹ La bupivacaína posee un átomo de carbono asimétrico y por tanto, puede tomar la forma de dos enantiómeros: R + dextrobupivacaína y S - levobupivacaína. Éstos tienen propiedades físicas idénticas, pero sus grupos químicos ocupan posiciones diferentes, por lo que forman relaciones tridimensionales diferentes en el medio asimétrico de receptores y enzimas. Esto puede resultar en diferencias tanto en la afinidad a los receptores y en la actividad intrínseca de los enantiómeros; ² produciendo diferencias en su toxicidad, distribución, unión a las proteínas, metabolismo y eliminación.³ La administración intravenosa, dosis y velocidad dependiente, producen cardiotoxicidad y neurotoxicidad enantiómero selectiva, más pronunciada con el enantiómero R + ⁴ Datos clínicos y de laboratorio, sugieren que la levobupivacaína tiene una potencia anestésica local igual pero con menor potencial de toxicidad cardiovascular y del sistema nervioso central que la bupivacaína.⁵

La levobupivacaína es un anestésico local amino-amida, descrita químicamente como (S) -1-butil-2-piperidilformo-2,6-xilidide hidrocloreto, soluble en agua, peso molecular de 325, coeficiente de partición (aceite alcohol / agua) de 1624 y pKa de 8.09. Tanto el coeficiente de partición como el pKa son muy similares a los de la bupivacaína. Su pH es de 4.0 – 6.5 y está libre de preservativos.¹

FARMACOCINÉTICA.

La concentración plasmática máxima después de la administración de levobupivacaína, se alcanza a los 30 minutos y depende de la dosis, vía de administración y la vascularidad del tejido.

Distribución. Su volumen de distribución es de 67 litros, se une a las proteínas plasmáticas en más del 97%. Metabolismo. La droga es ampliamente metabolizada en el hígado por el citocromo P450; debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa por el peligro de un retraso en su eliminación.

Eliminación. Se elimina por orina el 71% y heces en el 24%, dentro de las primeras 48 h. No hay evidencia de acumulación en IR; sin embargo, algunos de sus metabolitos pueden acumularse debido a que se excretan primariamente por el riñón.⁶

FARMACODINAMIA.

La levobupivacaína es un anestésico local, tipo amida de larga duración, con efectos anestésicos locales sensitivos y motores, similares a la bupivacaína. Produce bloqueo sensitivo de duración ligeramente mayor; bloqueo motor de duración ligeramente menor y es sustancialmente menos tóxica que la bupivacaína.⁷

La levobupivacaína, al igual que otros anestésicos locales, produce inhibición regional reversible, de la transmisión del impulso nervioso sensitivo al sistema nervioso central (SNC), sin pérdida de la conciencia;⁸ bloqueando los canales iónicos voltaje - sensibles en las membranas neuronales, interfiriendo en la apertura de los canales del sodio, aumentando el umbral para la excitación eléctrica, lo cual evita la generación y conducción de potenciales de acción en los nervios incluidos en la percepción sensitiva, en la coordinación motora y en la actividad simpática.^{1,8}

La levobupivacaína es el segundo anestésico local usado en la clínica como isómero simple. El primer enantiomero simple que se aprobó fue la ropivacaína, sin embargo, los estudios sugieren que la ropivacaína es menos potente que la bupivacaína cuando se administra por vía epidural.⁹ La levobupivacaína es más potente cuando se compara con la ropivacaína, lo cual puede deberse a que la primera es un compuesto más lipofílico, por tanto, tiene una acción más prolongada.¹⁰ En general, levobupivacaína y bupivacaína son equipotentes, tienen un inicio y una duración del bloqueo sensitivo y motor similares.¹¹ No obstante, algunos estudios en animales, detectaron mayor duración de la anestesia con potencia igual o mayor de la levobupivacaína, debido a su acción vasoconstrictora más intensa a dosis bajas. Los estudios clínicos con bloqueo epidural muestran mayor duración analgésica y menor bloqueo motor con dosis bajas; pero estas diferencias no se observan a concentraciones mayores.¹² En relación a la toxicidad, los estudios con animales demostraron mayor seguridad de la levobupivacaína puesto que la dosis letal es mayor en el rango de 1.3 a 1.6 veces en comparación con la bupivacaína.¹³

Efectos Cardiovasculares. Los anestésicos locales, en general, pueden producir toxicidad cardiovascular al bloquear los canales iónicos no solamente en las membranas de las células nerviosas, sino también los canales de sodio, potasio y calcio en otros tejidos excitables, como el corazón.¹⁴ La cardiotoxicidad es un fenómeno multifactorial por un efecto miocárdico directo, efectos indirectos por bloqueo de la inervación simpática cardíaca, acidosis metabólica e interacciones del SNC.^{15,16}

El riesgo de toxicidad es mayor con anestésicos locales de mayor duración.¹⁷ A dosis terapéuticas, producen cambios en la conducción miocárdica (QRS prolongado), en la excitabilidad, en el periodo refractario y en la resistencia vascular periférica.¹⁸ La cardiotoxicidad se presenta cuando las concentraciones plasmáticas son excesivamente elevadas o aumentan rápidamente y pueden ocurrir sin signos de alarma del SNC.¹⁹

A concentraciones tóxicas, deprimen la conducción y la excitabilidad originando bloqueo A-V, arritmias ventriculares, colapso cardíaco severo que puede ser rápidamente irreversible y fatal.⁸ Además de la depresión cardíaca se agrega vasodilatación periférica, disminuyendo aún más el gasto cardíaco y la presión arterial.²⁰ Las dosis letales para producir FV son de 150 a 200 mg con bupivacaína y de 250 a 300 mg con levobupivacaína.²¹ (Cuadro 1)

Cuadro I. Efectos cardiovasculares de levobupivacaína vs bupivacaína ref. 4, 13, 14				
ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	CAMBIOS ECG			EFFECTOS CLÍNICOS
Menos efectos sobre los canales del sodio	QRS menos prolongado			Menor riesgo de arritmias ventriculares
Menos efectos en los canales de K ⁺	Intervalo prolongado	Q-T	menos	Menor riesgo de torsada de punta
Sugiere menos efectos en los canales del Ca ⁺⁺	Intervalo prolongado	P-R	menos	Menor riesgo de arritmia de reentrada

Estudios en animales y células cardíacas humanas clonadas demostraron que la levobupivacaína es más segura que la bupivacaína, porque es menos potente en bloquear los canales de sodio cardíacos en el estado inactivado. Consecuentemente, es menos probable que induzca arritmias severas, especialmente fibrilación ventricular.²² La mayoría de estudios que comparan levobupivacaína con ropivacaína en relación con sus efectos cardíacos, fueron muy similares.²³

Efectos de la levobupivacaína sobre el SNC. Los efectos sistémicos de los anestésicos locales pueden estimular, deprimir o las ambas cosas en el SNC.**24** La presentación clínica inicial representa un estado de excitación central que ocurre previo a la depresión generalizada del SNC.**25**

La neurotoxicidad se manifiesta por adormecimiento perioral o lingual, inquietud, sedación, temblores, trastornos visuales, escalofríos y convulsiones; posteriormente hay depresión del SNC que progresa al coma y al paro cardio - respiratorio.**26** Este patrón corresponde a una reducción de la actividad inhibitoria de la corteza cerebral, producto de una actividad excitatoria sin oposición de estructuras subcorticales.**27**

Las crisis convulsivas se originan en áreas del cerebro como la amígdala o el hipocampo y pueden ser resultado de una inhibición en la liberación del ácido gamma aminobutírico.**17** No obstante, los anestésicos locales tienen un efecto depresor primario sobre el bulbo y centros superiores, por lo que el estado de depresión se puede presentar sin previa excitación.**28** Estudios comparativos de toxicidad, entre levobupivacaína y bupivacaína en animales, demostraron que la dosis convulsiva de la levobupivacaína es un 42% mayor que la de bupivacaína, además los signos de comportamiento convulsivo se inician antes y duran más tiempo con bupivacaína.**29**

Efectos de la levobupivacaína sobre el trabajo de parto y el alumbramiento. El uso de levobupivacaína epidural para el manejo de la analgesia durante el trabajo de parto, ha demostrado potencia analgésica y eficacia clínica equivalente a la bupivacaína. Cuando se usan las mismas dosis, el inicio, la duración y la calidad del bloqueo sensitivo son muy similares, sin embargo, produce menos bloqueo motor.**30**

La levobupivacaína, como todos los anestésicos locales, cruza la barrera placentaria, aunque esta transferencia es muy limitada, igual que para la bupivacaína.**31** No obstante, puede producir grados variables de toxicidad materna, fetal y neonatal, las cuales dependen de dosis, concentración y técnica utilizada.**32** Por lo que, además de los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos, se puede observar hipotensión materna, bradicardia y desaceleraciones fetales; efectos particularmente peligrosos en la población obstétrica, que es más vulnerable en caso de paro cardíaco, debido a un inicio más rápido de hipoxia y a las dificultades de llevar al cabo una reanimación cardiopulmonar adecuada.**33**

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

La levobupivacaína está indicada para diferentes tipos de anestesia quirúrgica en adultos, incluyendo epidural, intratecal, bloqueo nervioso periférico, administración peribulbar e infiltración local. Igualmente para uso epidural en el manejo del dolor, incluyendo el trabajo de parto y el dolor postoperatorio. En niños está indicada para bloqueo nervioso ilioinguinal / iliohipogástrico.**34** Las dosis varían de manera individual, en el inicio y duración del bloqueo, de acuerdo al peso y estado físico, debe disminuirse en pacientes con bajo peso, debilitados, ancianos etc.**35,36**

Cuando la levobupivacaína se emplea para alivio del dolor postoperatorio, la dosis de anestésico local usada durante la cirugía deberá tomarse en cuenta.**35** Dosis menores se requieren para analgesia, en comparación con las dosis necesarias para una anestesia más profunda y prolongada, con denso bloqueo motor.**36** Puede combinarse con otros agentes analgésicos, para producir sinergia y disminuir las dosis de cada uno de los componentes de la mezcla. La levobupivacaína no está indicada en los Estados Unidos de América para su administración intratecal o su uso en niños.**35**

En general, las dosis de levobupivacaína son las mismas que las de bupivacaína, dependerán de la naturaleza del procedimiento y de técnica anestésica. Las concentraciones recomendadas de levobupivacaína para procedimientos quirúrgicos no obstétricos son 0.25 - 0.75%. Para cesárea se recomienda concentración al 0.5%. Para labor 0.125 - 0.25% y para el manejo del dolor postoperatorio de 0.625 - 0.25%.**37** La bupivacaína al 0.75% está contraindicada para el uso en procedimientos obstétricos, por lo cual la levobupivacaína no se ha evaluado a esta concentración en obstetricia.**38**

Anestesia quirúrgica. Al igual que la bupivacaína, la levobupivacaína es un anestésico local de larga duración dosis dependiente. El inicio de acción, está relacionado con la vía de administración; pero es = 15 minutos. Sin embargo, tiene un bloqueo sensitivo de más larga duración.**39**

Anestesia espinal o epidural no obstétrica. En anestesia epidural lumbar la dosis recomendada es de 150-200 mg, a una concentración de 0.5 - 0.75%, en dos a cuatro dosis divididas. El bloqueo sensitivo se inicia de 5 - 15 min, después de completar la dosis, con difusión cefálica máxima a T7 - 6.32 La duración de la analgesia sensitiva es, aproximadamente, de 6 h (0.50%) o de 8 h (0.75%). El bloqueo motor se completa en unos 30 min, con duración de 3-6 h. La relajación muscular es adecuada y la calidad del bloqueo sensitivo y motor es excelente hasta en el 96% de los pacientes.**39**

Anestesia epidural para cesárea. La dosis recomendada de levobupivacaína es 120 a 150 mg al 0.5%, en dosis divididas en un periodo de 10 min. El inicio y duración del bloqueo sensitivo y motor son similares a los de bupivacaína epidural para cirugía no obstétrica; sin embargo, el bloqueo sensitivo dura más tiempo y el bloqueo motor menos cuando se compara con bupivacaína.**5**

Bloqueo de plexo braquial Cuando se usa levobupivacaína para bloqueo de plexo braquial por vía supraclavicular, tiene una duración superior que emplea por vía epidural y su duración es mayor que cuando se usa bupivacaína. La duración del bloqueo sensitivo con levobupivacaína al 0.5% (2mg •k en 0.4 ml •k) tiende a ser muy prolongada, se reportan casos hasta de 17 h.**40**

Anestesia por infiltración. El uso de levobupivacaína al 0.25% para anestesia por infiltración, se comporta igual a la bupivacaína a la misma dosis.**41**

Manejo del dolor. Anestesia para trabajo de parto. La analgesia obtenida por vía epidural a dosis de 10 ml al 0.25% (25mg) de levobupivacaína o bupivacaína, en el manejo del dolor en trabajo de parto es similar. El alivio completo del dolor se obtiene a los 12 min, con una duración aproximada de 50 min.**33** Se aconseja continuar con una dosis de 10-12 ml •h, ya sea de levobupivacaína o bupivacaína al 0.125%, con o sin opioides o agonistas alfa 2, para mantener a la paciente libre de dolor. La ventaja de levobupivacaína es menor bloqueo motor.**42** Durante el trabajo de parto es deseable mantener la función motora, de tal forma que la madre pueda participar en el proceso del alumbramiento.

Manejo del dolor postoperatorio. La administración epidural continua de levobupivacaína solo en dosis mayores, brinda un alivio efectivo del dolor postoperatorio; no obstante, en dosis bajas, combinada con otros agentes como clonidina,**43** morfina **44** o fentanil,**45** se potencian sus efectos de anestésicos locales, aumentando la duración del bloqueo sensitivo y reduciendo la cantidad o concentración de la levobupivacaína para producir analgesia postoperatoria. Diferentes estudios demuestran que las infusiones epidurales de levobupivacaína se potencian por la adición de clonidina, comparada con levobupivacaína sola, lo que se observa por disminución de la escala visual análoga dinámica y en reposo y por disminución de la cantidad total de analgesia de rescate.**46** La combinación de levobupivacaína 0.25% con morfina (0.005% = 0.05 mg •ml), está especialmente indicada por vía epidural torácica para procedimientos quirúrgicos como gastrectomía, colectomía, pancreatectomía, esplenectomía, nefrectomía radical, prostatectomía radical con linfadenectomía y resección abdominoperineal. Esta combinación maximiza los efectos analgésicos del anestésico local en la distribución somatosensitiva toracoabdominal, distribución donde los efectos motores no son clínicamente significativos.**44**

La combinación de levobupivacaína con fentanil a la dosis de 2-3 mcg •ml, reduce significativamente la concentración analgésica local mínima de la levobupivacaína en 48 y 45% respectivamente.**47**

EFFECTOS COLATERALES.

Los anestésicos locales son generalmente bien tolerados. Las reacciones adversas a la levobupivacaína, al igual que para la bupivacaína, se deben a concentraciones plasmáticas elevadas o niveles dermatómicos elevados a consecuencia de sobredosis, inyección iv, administración subaracnoidea no intencionada o a una degradación metabólica lenta. Pueden producir paro cardíaco a pesar de una rápida detección y tratamiento apropiado, en ocasiones llega a ser necesaria una reanimación prolongada.**1**

Los eventos adversos más frecuentes en relación causa - efecto son los esperados con anestésicos locales tipo amida: hipotensión (31%), náusea (21%), vómito (14%), prurito (9%), distres fetal (5%),**48** etc. La presencia de hipotensión

(definida como disminución de >20% de la presión arterial sistólica basal) después de la administración epidural de levobupivacaína (150 mg al 5%), está determinada por factores tales como el grado de bloqueo simpático, peso corporal y estado de volumen intravascular.³⁹ Aunque no se han reportado eventos cardiovasculares serios en diferentes pruebas clínicas con levobupivacaína, teóricamente la depresión miocárdica observada con otros anestésicos locales de tipo amida podrían ocurrir con levobupivacaína, entre ellos: posible cardiotoxicidad con disminución de gasto cardíaco, hipotensión, cambios ECG indicativos de bloqueo cardíaco, bradicardia o taquicardia ventricular, que puede producir paro cardíaco.⁴⁹

Los tratamientos apropiados, equipo y personal deberán estar disponibles en caso de presentarse un evento adverso. Debe usarse con precaución en trastornos de la función cardiovascular. Al igual que la bupivacaína, la levobupivacaína debe administrarse a las dosis menores que produzcan el efecto anestésico deseado, inyectarse lentamente, en dosis fraccionadas, con aspiraciones frecuentes. No se puede administrar rápidamente por lo que no está indicada para casos en que se necesite anestesia rápidamente.³⁵

INTERACCIÓN DE DROGAS.

La mezcla de levobupivacaína con otras amidas produce efectos aditivos tóxicos. No es compatible con soluciones alcalinas que tengan pH mayor de 8.5, pero es compatible con solución fisiológica, opioides y agonistas alfa. La levobupivacaína produce intrínsecamente un grado moderado de vasoconstricción,⁵⁰ la adición de epinefrina reduce la absorción desde el sitio de la inyección, aumenta la duración e intensidad del bloqueo y disminuye los niveles séricos de levobupivacaína cuando se usa por vía epidural.⁵¹

CONTRAINDICACIONES.

Las contraindicaciones específicas para levo-bupivacaína son:

1. Concentraciones al 7.5% (7.5 mg/ml) en obstetricia
2. Bloqueo paracervical en obstetricia
3. Anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier)
4. Hipersensibilidad conocida a la bupivacaína o cualquier anestésico local tipo amida
5. Hipotensión profunda (shock cardiogénico o hipovolémico).⁵²

MANEJO DE LAS EMERGENCIAS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.

1. Prevención.
2. Administración lenta de dosis fraccionadas. Usar siempre la dosis y concentración menor, a de acuerdo al procedimiento, área, vascularidad de los tejidos, número de dermatomas que se desea bloquear, grado de relajación muscular requerida, duración del procedimiento, tolerancia individual y condición física del paciente.
3. Monitoreo constante y cuidadoso de la función cardiovascular, respiratoria y estado de conciencia, después de cada administración o durante la infusión continua.
4. Usar siempre dosis de prueba de 3-5 ml de una solución anestésica local de acción corta que contenga epinefrina, previa al bloqueo nervioso completo.
5. Establecer una vía aérea permeable, con ventilación asistida o controlada, con O₂ al 100%.
6. En caso de convulsiones usar barbitúricos o benzodicepinas.
7. Evaluar la circulación, tratar la hipotensión elevando las piernas. Administrar líquidos y/o vasopresores, como efedrina o adrenalina para aumentar la fuerza de contracción miocárdica.
8. En la embarazada a término evitar la compresión aorto-cava por el útero grávido. En caso de hipotensión materna o bradicardia fetal después del bloqueo regional, colocar a la paciente en decúbito lateral izquierdo y desplazar manualmente el útero. La reanimación de la paciente obstétrica puede llevar más tiempo y el alumbramiento rápido del feto favorece las maniobras de reanimación.

CONCLUSIONES.

La levobupivacaína es un anestésico local de larga duración, clínicamente similar al de bupivacaína; sin embargo, la evidencia de estudios en animales y humanos confirman mayor seguridad de levobupivacaína comparada con bupivacaína. Los efectos de cardiotoxicidad y neurotoxicidad demuestran diferencia de casi dos veces en la dosis requerida de levobupivacaína en comparación con la bupivacaína. Así, mientras la levobupivacaína tienen todos los beneficios de la bupivacaína®, el peligro de una inyección iv accidental está muy reducido. Por tanto, se está desarrollando para uso clínico, como una alternativa menos tóxica a la bupivacaína racémica, a dosis similares para diferentes tipos de anestesia quirúrgica y manejo del dolor en adultos. Los resultados hasta ahora son prometedores, pero sólo la amplia experiencia clínica confirmarán la seguridad y ventajas de la levobupivacaína.

*Dr. Rubén Velázquez Suárez. Jefe del Departamento de Anestesiología del hospital Español de México. Jefe de la Clínica del Dolor del hospital Español de México. Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Anestesiología, división de estudios superiores, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
**Acad. Dr. Ricardo Plancarte Sánchez. Jefe del Departamento de Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología. Profesor Titular del Curso de Algología, UNAM en el Instituto Nacional de Cancerología.

REFERENCIAS.

1. McCaughey, Mirakhor RK. Drugs in anaesthetic practice and analgesia. In: Speight TM, Holford NGH, ed. *Avery's drug treatment*. 4th ed. Auckland: Adis International. 1997;451-467.
2. Burm AGL, Van Der Meer AD, Van Kleef JW, et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaína following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:125-129.
3. Tucker GT, Lennard MS. Enantiomers specific pharmacokinetics. *Pharmacol Therap* 1990;54:309-320.
4. Bardsley H, Gristwood R, Barker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clinical Pharmacol* 1998;46:245-249.
5. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999; 90:6:1596-1601.
6. Mather LE, Huang YF, Veering B, et al. Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Anesth. Analg.* 1998;86:805-811.
7. Fernández L, Simonetti MPB. Vascular effects of S(-)bupivacaine RS (+) bupivacaine and ropivacaine on isolated strips of human umbilical vein: preliminary results. *Reg Anesth* 1997;22Suppl:65.
8. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999;8: 861-876.
9. McGlade D, Kalpokas M, Money P, et al. Comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine in lumbar epidural anesthesia for lower limb orthopedic surgery. *Anesth Intensive Care* 1997; 25:262-266.
10. Mather L. levobupivacaine : a view point. *Drugs* 1998;56:363-386.
11. Kanai Y, Tateyama, Nakamura T, et al. 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.
12. Dyhre H, Lang M, Wallin R, et al. The duration of action of bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine and pethidine in peripheral nerve block in rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41: 1346-1352.
13. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:3 suppl:50.
14. Valenzuela C, Snyder DJ, Bennett PB, et al. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995;92:3014-3024.
15. Stuart GM. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemica bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000;90:1308-1314.
16. Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravenous levobupivacaine. *Anesth & Analg* 1999 ;89 :1027-1031.
17. Huang YP, Prior ME, Mather LC, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998;86:797-804.
18. Valenzuela C, Delpon E, Tamkun MM, et al. Stereoselective block of a human cardiac potassium channel by bupivacaine enantiomers. *Biophys J* 1995;69:418-427.
19. Heath ML. Deaths after intravenous regional anaesthesia. *BMJ* 1982; 2,285:913-916.

20. Graf BM, Mart í n E, Bosnjak ZJ, et al. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig. *Anesthesiology* 1997;86:410-419.
21. McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ et al. Hyperbaric spinal ropivacaine. A comparison to bupivacaine in volunteers. *Anesthesiology* 1990; 4:971-977.
22. Harding DP, Collier PA, Huckle RM, et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine: an in vitro study in guinea pigs and human cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 1998;125 suppl:127.
23. Mazoit JX, Decaux J, Bouazis H, et al. Comparative effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 1999;91-3A:A885.
24. Mitchell ME. Local anesthetic toxic effects. In Atlee JL (eds): *Complications in Anesthesia*. Philadelphia, WB Saunders 1999: 249-253.
25. Reynolds F. Adverse effects of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987;59:78-95.
26. Scott DJ. Toxic effects of local anesthetic agents on the central nervous system. *Br J Anaesth* 1986;58:732-735.
27. Hogan Q. Local anesthetic toxicity: An update. *Reg Anesth* 1996; 21:43-50.
28. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV. Enantiomer specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth* 1992;17:311-316.
29. Van F, Rolan PE, Venian N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23 suppl:48.
30. Robinson APC, Lyons GR, Wilson RC, et al. Levobupivacaine for extradural analgesia in labour; the sparing effect of extradural fentanyl. *Br J Anaesth* 1999;82 suppl1:208.
31. Santos AC, Karpel B, Noble G, et al. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999;90:1698-1703.
32. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, et al. Extradural S(-)- bupivacaine: comparison with racemic RS bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998;80:289-293.
33. Burke D, Henderson DJ, Simpson AM. Comparison of 0.25% S(-)- bupivacaine with 0.25% RS-bupivacaine for epidural analgesia in labour. *Br j Anaesth* 1999;83:750-755.
34. Gunter JB, Greeg T, Varagherse AM, et al. Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Anesth Analg* 1999;89:647-649.
35. Purdue Pharma L.P. Chirocaine (levobupivacaine injection) prescribing information. Norwalk, USA, 1999.
36. Abbott laboratories. Chirocaine 2.5 mg/ml; summary of product characteristics. Cambridge UK, 1999.
37. Foster RH, Markham. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and uses as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59; 3:551-579.
38. British National Formulary. No 38. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1999.
39. 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.
40. Cox CR, Checkett MR, Mackenzie N, et al. Comparison of S(-)- bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Br j Anaesth* 1998;80:594-598.
41. Bay-Nielsen, Klarskov B, Bech K, et al. Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br. J Anaesth* 1999;82:280-282.
42. Curvey P, Burke D, Donaldson L, et al. Comparison of 0.125% levobupivacaine and 0.125% bupivacaine epidural infusions for labor analgesia. *Br J Anaesth* 1999;82 Suppl 1:163.
43. Convery P, Milligan KR, Weir P, et al. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for post-operative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesthesiology* 1998;89 suppl 3A:850.
44. Crews JC, Hord AH, Denson DD, et al. A comparison of the analgesic efficacy of the 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; 89:150-159.
45. Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4mg/ml, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1497-1503.
46. Milligan KR, Convery PN, Weir P, et al. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesth & Analg* 2000;91:393-397.
47. Robinson PA, Lyons GR, Wilson RC, et al. Levobupivacaine for epidural analgesia in labor: The sparing effect of epidural fentanyl. *Anesth & Analg* 92:410-414.
48. Crews JC, Foreman AS, Weller RS, et al. Onset, duration and dose tolerability of levobupivacaine 0.5% for axillary brachial plexus neural blockade. *Anesthesiology* 1998;83 A Suppl:A894.
49. Thomas JM, Chung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:67-83.
50. Burke D, MacKenzie M, Newton D, et al. A comparison of vasoactivity between levobupivacaine and bupivacaine. *Int Monitor* 1998;10:66-68.
51. Kopacz DJ, Helman JD, Nussbaum CE, et al. A comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with or without epinephrine for lumbar spine surgery. *Anesth & Analg* 2001;93:755-760.
52. Bradsley H, Gristwood R, Watson N, et al. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (marcain): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug* 1997;6:1883-1885.