

Comparación entre diferentes concentraciones de bupivacaína, y entre bupivacaína y levobupivacaína para infiltración subcutánea

A comparison between different bupivacaine concentrations and bupivacaine, and bupivacaine versus levobupivacaine for subcutaneous infiltration

Hernán Arancibia MD.^{1,*}, Carla Ramírez MD.¹, Álvaro Jara MD.¹, Diego Fernández MD.¹, Daniela Bravo MD.¹, Julián Aliste MD.¹

¹ Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Fecha de recepción: 25 de marzo de 2024 / Fecha de aceptación: 10 de abril de 2024

ABSTRACT

Objective: in Chile, the availability of certain presentations of local anesthetics has been compromised recently. In a recent study, our group demonstrated that bupivacaine 0,5% is like lidocaine 2% in terms of cutaneous block latency and injection pain upon injection when used for subcutaneous infiltration. In the present study, implementing a similar methodology, we compared bupivacaine 0,5% with bupivacaine 0,25% and bupivacaine 0,5% with levobupivacaine 0,5% in subcutaneous infiltrations. **Materials and Methods:** Two series of ten volunteers were studied sequentially. In the first series, each volunteer was injected with 3 ml of levobupivacaine 0,5% or bupivacaine 0,25% in each forearm. According to the results of this series, in the second series, it was decided to compare bupivacaine 0,5% with levobupivacaine 0,5%, following the same methodology. Puncture pain, injection pain, latency to pinprick and cold sensory block, and duration of sensory blockade were evaluated. **Results:** In the first series of patients, bupivacaine 0,25% presented a significantly longer latency than bupivacaine 0,5%, 60[10-105]seconds vs. 90[30-180]seconds, respectively, but without clinical or statistical significant differences in terms of pain upon infiltration. Subsequently, bupivacaine 0,5% and levobupivacaine 0,5% showed no differences in block latency, 45[30-150]seconds vs. 60[30-60]seconds, respectively, although with a statistically significant increased pain upon infiltration with levobupivacaine. In all study groups, the skin block lasted more than 8 hours. **Conclusion:** Bupivacaine 0,5% and levobupivacaine 0,5% represent valid alternatives for a "wheal" type subcutaneous infiltration providing short and similar latency times. Future studies should determine whether these findings in skin block are consistent with analgesia in procedures using subcutaneous wheals with these drugs.

Key words: Local anesthesia, infiltration anesthesia, levobupivacaine, bupivacaine.

RESUMEN

Objetivo: En Chile, la disponibilidad de ciertas presentaciones de anestésicos locales se ha visto comprometida en el último tiempo. En un estudio reciente demostramos que bupivacaína 0,5% es similar a lidocaína 2% en términos de latencia de bloqueo cutáneo y dolor de inyección al ser utilizados para infiltración subcutánea. En el presente estudio, utilizando una metodología similar, comparamos bupivacaína 0,5% con bupivacaína 0,25% y bupivacaína 0,5% con levobupivacaína 0,5% en infiltraciones subcutáneas. **Materiales y Métodos:** Se estudió secuencialmente dos series de diez voluntarios. En la primera serie en cada voluntario se inyectó 3 ml de bupivacaína 0,5% o bupivacaína 0,25% en cada antebrazo. Acorde a los resultados de esta serie, en la segunda serie se comparó bupivacaína 0,5% con levobupivacaína 0,5% siguiendo la misma metodología. Se evaluó dolor de punción, dolor de inyección, latencia a bloqueo sensitivo a pinprick y frío, y duración de bloqueo sensitivo. **Resultados:** En la primera serie de pacientes, bupivacaína 0,25% presentó una latencia significativamente mayor que en concentración 0,5%, 60 (10-105) segundos vs. 90 (30-180) segundos, respectivamente, y sin diferencias clínicas o estadísticamente significativas en términos de dolor a la infiltración. Posteriormente, bupivacaína 0,5% y levobupivacaína 0,5% no mostraron diferencias en latencia de bloqueo, 45 (30-150) segundos vs. 60 (30-60) segundos, respectivamente, aunque sí una diferencia estadísticamente significativa en términos de dolor a la infiltración con levobupivacaína. En ambas series, los dos grupos tuvieron un bloqueo cutáneo que se prolongó más

hernan.arancibia@uchile.cl

*ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7180-2635>

ISSN: 0716-4076



de 8 h. **Conclusión:** Bupivacaína 0,5% como levobupivacaína 0,5% representan una alternativa válida para una infiltración subcutánea tipo “pápula” para disminuir el dolor, otorgando tiempos de latencia breves y similares. Futuros estudios deberán determinar si estos hallazgos en bloqueo cutáneo se condicen con analgesia en procedimientos donde se utilizan pápulas con estos fármacos.

Palabras clave: Anestesia local, infiltración con anestésico, levobupivacaína, bupivacaína.

Introducción

Los anestésicos locales (ALs) producen un bloqueo de los canales de sodio sensibles a voltaje (Nav), lo que tendrá como resultado la interrupción de la transmisión axonal, perdiéndose así la capacidad de desarrollar y propagar un potencial de acción[1]. La latencia y duración de este efecto son características relevantes para su uso clínico. La latencia esta principalmente determinada por la ionización, mientras que la duración está definida por la lipofiliidad y unión a proteínas. Basándose en estas últimas dos características podemos clasificar los ALs como de acción corta, intermedia y larga. A su vez, los ALs con mayor duración poseen en general una mayor latencia[2].

Una latencia de acción corta y un dolor de inyección tolerable son criterios habitualmente exigidos para la selección de un AL que será utilizado para infiltración subcutánea previo a un procedimiento invasivo doloroso.

El reciente quiebre de abastecimiento de lidocaína[3], el AL más frecuentemente utilizado con fines de infiltración previo a procedimientos, motivó un estudio donde se mostró que bupivacaína 0,5% sería una alternativa adecuada a lidocaína 2% en términos de latencia y dolor de infiltración para una pápula subcutánea[4]. El objetivo del presente estudio es comparar el perfil de latencia, duración de efecto y dolor de infiltración con diferentes concentraciones de bupivacaína y con levobupivacaína. Así, en este estudio comparamos bupivacaína en concentraciones 0,5% y 0,25% y luego bupivacaína 0,5% con levobupivacaína 0,5%. Dado el perfil exploratorio del presente estudio, no se generó una hipótesis de investigación en base a diferencias clínicas significativas predeterminadas.

Material y Métodos

El presente protocolo se diseñó a nivel institucional en el Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH), principalmente con la participación voluntaria de miembros del Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria.

Este estudio fue financiado con aporte de las drogas e insumos del servicio de Anestesiología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Los criterios de inclusión fueron ser voluntario mayor de 18 años, sin incapacidad para dar consentimiento, clasificación American Society of Anesthesiologists (ASA) I o II. Los criterios de exclusión fueron, ser paciente, estudiante de pregrado o de especialidad de programa de formación Anestesiología de la Universidad de Chile, presencia de neuropatía conocida en las extremidades superiores, presencia de infección del sitio de infiltración, embarazo y alergia conocida a ALs.

La secuencia del protocolo fue como se indica a continuación: 1) las drogas de investigación fueron preparadas por un asistente que no participó en las siguientes etapas del caso; 2) las drogas fueron randomizadas a ser catalogadas como droga 1 o 2. La droga 1 fue administrada en antebrazo izquierdo y la droga 2 en antebrazo derecho; 3) previo a la inyección, los voluntarios fueron sometidos a una marcación del sitio de punción en cada antebrazo, correspondiendo el punto de inyección a 10 cm distal al centro del pliegue cubital (cara anterior del antebrazo); 4) previo a la inyección, se realizó una prueba de sensibilidad basal y entrenamiento para calificar sensación al test de frío (hielo) y al pinprick o pinchazo (aguja n°21G sin bisel); 5) luego de la debida antisepsia de la piel, un investigador ciego a la randomización infiltró una pápula subcutánea de 3 ml de cada droga de estudio a través de una aguja n°23G en los puntos seleccionado de cada antebrazo.

Para las evaluaciones, secuencialmente se infiltró y evaluó un antebrazo, y luego se repitió el proceso en el antebrazo contralateral. Posterior a cada inyección se midieron los desenlaces directamente en la zona demarcada Figura 1.

Serie 1: bupivacaína 0,5% vs bupivacaína 0,25%

Reclutamiento de sujetos

Luego del consentimiento, 10 voluntarios fueron reclutados entre el 29 de enero y el 9 de febrero de 2024.

Protocolo de infiltración

Cada sujeto fue sometido a infiltración de una pápula de 3 ml de AL, tanto de bupivacaína 0,5% y bupivacaína 0,25% en cada antebrazo según la randomización y metodología previamente descrita.

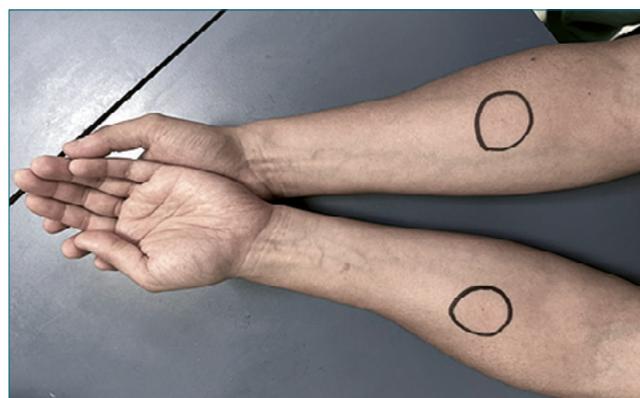


Figura 1. Demarcación zona pápula en ambos antebrazos.

Serie 2: bupivacaína 0,5% vs levobupivacaína 0,25%**Reclutamiento de sujetos**

Luego del consentimiento, 10 voluntarios fueron reclutados entre el 25 y 28 de marzo de 2024.

Protocolo de infiltración

Cada sujeto fue sometido a infiltración de una pápula de 3 ml de AL, tanto de bupivacaína 0,5% y levobupivacaína 0,25% en cada antebrazo según la randomización y metodología previamente descrita.

Evaluación de desenlaces**Outcome principal**

El outcome primario fue el tiempo hasta obtener pérdida de la sensibilidad al tacto mediante pinchazo. El bloqueo sensitivo se clasificó con una escala de tres puntos 0/1/2 donde 0 = sensibilidad normal; 1 = no se siente pinchazo pero sí tacto; 2 = no se siente tacto. Adicionalmente y utilizando la misma escala se evaluó de sensibilidad al frío considerando 0 = sensibilidad normal; 1 = no siente frío pero sí tacto; 2 = no siente ni frío ni tacto. El tiempo cero se definió como el fin de la inyección del AL en cada antebrazo. El tiempo de latencia se midió en segundos. La evaluación del bloqueo sensitivo se ejecutó a los 10 segundos, 30 segundos y a los minutos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15 y 20.

Outcomes secundarios

Se registraron dolor en escala numérica (NRS) de 0 a 10 (0 = ausencia de dolor y 10 = máximo dolor imaginable) para dolor de punción y dolor secundario a la infiltración del AL. Además, se evaluó tiempo de duración del efecto de bloqueo sensitivo en cada antebrazo en horas. Se evaluó presencia de bloqueo sensitivo en las horas 1, 2, 4, 6 y 8 h.

Las variables antropométricas de la cohorte también fueron registradas. Tanto el sujeto en investigación, como el operador y el evaluador de desenlaces fueron ciegos al grupo de tratamiento tanto para los outcomes principal y secundarios.

Tamaño muestral y análisis estadístico

El tamaño muestral se definió por conveniencia seleccionando una muestra de 10 voluntarios por cada grupo. Así, se generaron 20 muestras para cada grupo de investigación.

Se evaluó la normalidad de los datos continuos mediante

el test de Shapiro-Wilk y métodos visuales (QQ plot). Las variables con distribución normal se analizaron con el test de t de student para datos pareados o Wilcoxon sign rank test para datos no normales u ordinales; y los datos se reportan como media y desviación estándar y/o mediana y rango intercuartil, según corresponda. Las variables dicotómicas y discretas se analizaron con test de Fisher y los datos se presentan como porcentajes o proporciones. Todos los análisis se realizaron con el software R versión 4.2.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Resultados

Las características de los voluntarios de cada serie aparecen resumidas en la Tabla 1.

En la primera serie, el tiempo de latencia para cada grupo fue 60 (10-105) segundos y 90 (30-180) segundos para bupivacaína 0,5% y bupivacaína 0,25%, respectivamente ($< 0,05$). El registro de los test sensitivos a pinprick y frío se presentan en Figura 2.

En la segunda serie, el tiempo de latencia para cada grupo fue de 45 (30-150) segundos y de 60 (30-60) segundos para bupivacaína 0,5% y levobupivacaína 0,5%, respectivamente. El registro de los test sensitivos a pinprick y frío se presentan en Figura 3.

En la Tabla 2 se presentan los resultados para los outcomes secundarios dolor de punción e inyección en ambas series. Destaca la, clínicamente cuestionable pero estadísticamente significativa, mayor intensidad de dolor de infiltración con levobupivacaína. Respecto a la duración, el 100% de las pápulas presentó bloqueo sensitivo hasta las 8 h de seguimiento.

Discusión

El presente estudio permite ampliar la información de la posible utilidad de bupivacaína en diferentes concentraciones y de levobupivacaína 0,5% para uso en infiltración subcutánea previo a procedimientos invasivos que lo requieran. Los resultados muestran la ventaja de bupivacaína 0,5% sobre 0,25% en términos de latencia sin mayor dolor en infiltración, y similar latencia con levobupivacaína 0,5% aunque con un mayor dolor durante la inyección, pero con una relevancia clínica cuestionable. En todas las opciones estudiadas el bloqueo cutáneo excedió el tiempo de seguimiento de 8 h.

A pesar de estos resultados que permiten proyectar un uso clínico de bupivacaína y levobupivacaína para infiltración en procedimientos invasivos, nuevamente insistimos en que un adecuado y rápido bloqueo cutáneo no necesariamente significa un bloqueo de tejidos más profundos con similar latencia. Así, futuras investigaciones en esta línea, requieren ser ejecutados en escenarios de procedimientos invasivos, ya sea en voluntarios o pacientes para determinar al menos la no inferioridad clínica a ALs como lidocaína.

Respecto al mayor dolor secundario a la infiltración con levobupivacaína, recomendamos ser cautos, primero por ser éste un estudio exploratorio no debidamente empoderado para este desenlace y, segundo, porque la diferencia podría ser clínicamente poco relevante en un contexto clínico real

Tabla 1. Características demográficas de los grupos estudiados

Características demográficas	Serie 1 n = 10	Serie 2 n = 10
Edad	42	40,8
Peso (kg)	71,3	70,2
Talla (cm)	170,6	171,4
ASA I/II	5/5	7/3
H/M	4/6	5/5

Discriminación Pinprick	Bupivacaína 0.5%							Bupivacaína 0.25%						
	10s	30s	1m	2m	3m	4m	5m	10s	30s	1m	2m	3m	4m	5m
Voluntario 1	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
Voluntario 2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Voluntario 3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Voluntario 4	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2
Voluntario 5	1	1	1	2	2	2	2	0	1	1	1	2	2	2
Voluntario 6	1	1	1	2	2	2	2	0	0	1	1	1	2	2
Voluntario 7	1	1	1	1	2	2	2	0	0	1	1	2	2	2
Voluntario 8	2	2	2	2	2	2	2	0	1	2	2	2	2	2
Voluntario 9	1	1	2	2	2	2	2	0	1	1	1	2	2	2
Voluntario 10	1	1	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2
Discriminación Frio/Calor	Bupivacaína 0.5%							Bupivacaína 0.25%						
	10s	30s	1m	2m	3m	4m	5m	10s	30s	1m	2m	3m	4m	5m
Voluntario 1	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
Voluntario 2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Voluntario 3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Voluntario 4	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2
Voluntario 5	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2
Voluntario 6	1	1	1	2	2	2	2	0	0	1	1	1	2	2
Voluntario 7	1	1	1	1	2	2	2	0	0	1	1	2	2	2
Voluntario 8	0	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
Voluntario 9	1	1	2	2	2	2	2	0	1	1	1	2	2	2
Voluntario 10	1	1	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2

Figura 2. Pruebas sensitivas Serie 1.

Discriminación Pinprick	Bupivacaína 0.5%							L-Bupivacaína 0.5%						
	10s	30s	1m	2m	3m	4m	5m	10s	30s	1m	2m	3m	4m	5m
Voluntario 1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Voluntario 2	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2
Voluntario 3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Voluntario 4	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
Voluntario 5	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	2
Voluntario 6	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
Voluntario 7	1	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2
Voluntario 8	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2
Voluntario 9	0	0	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2
Voluntario 10	1	1	2	2	2	2	2	0	1	2	2	2	2	2
Discriminación Frio/Calor	Bupivacaína 0.5%							L-Bupivacaína 0.5%						
	10s	30s	1m	2m	3m	4m	5m	10s	30s	1m	2m	3m	4m	5m
Voluntario 1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Voluntario 2	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2
Voluntario 3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Voluntario 4	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
Voluntario 5	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	2
Voluntario 6	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
Voluntario 7	1	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2
Voluntario 8	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2
Voluntario 9	0	1	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2
Voluntario 10	1	1	2	2	2	2	2	0	1	2	2	2	2	2

Figura 3. Pruebas sensitivas Serie 2.

donde la única opción de AL disponible sea levobupivacaína. Con relación a la mayor latencia con bupivacaína 0,25%, también recomendamos ser criteriosos, dado que esta diferencia se hace clínicamente irrelevante cuando se puede esperar lo suficiente y más aún cuando se requiere mantener la masa

de droga a utilizar dentro de rangos seguros en términos de toxicidad. Nuevamente, dentro de las fortalezas del presente estudio podemos destacar que cada sujeto fue caso y control al mismo tiempo y el diseño con triple ciego, lo cual disminuye

Tabla 2. Resumen de resultados estadísticos presentados en términos de mediana

	Serie 1			Serie 2		
	Bupivacaína 0,5%	Bupivacaína 0,25%	p*	Bupivacaína 0,5%	Levobupivacaína 0,5%	p*
NRS Punción	2 [1-2]	2 [1,25-2,75]	0,37	3 [1,25-4]	2,5 [2-4,75]	0,85
NRS Inyección	4 [4-5,75]	4,5 [4-7]	0,91	4 [3-5,75]	4,5 [4-7]	< 0,05
Latencia						
Pinprick (seg)	60 [10-105]	90 [30-180]	< 0,05	45 [30-150]	60 [30-60]	0,2
Duración (> 8 h)	100%	100%		100%	100%	

* Wilcoxon sign rank test; RIC: Rango intercuartil, expresado como primer y tercer cuartil.

el riesgo sesgo de los resultados. En cuanto a las limitaciones, podemos mencionar la ausencia de un registro prospectivo del protocolo dada la premura de tener resultados útiles a nivel institucional. Sin embargo, estimamos que los resultados son fácilmente replicables y los lectores interesados podrán tener una fácil comprobación de éstos en escenarios clínicos adecuados. Además, a diferencia del estudio previo, esta vez decidimos definir éxito de bloqueo de manera más exigente (incapacidad de sentir tacto), lo que influyó en resultados de latencia más prolongados que los reportados anteriormente, sin embargo al analizar las Figuras 2 y 3, es posible entender que los tiempos a bloqueo analgésico (incapacidad de sentir pinchazo o frío) se mantuvieron en rangos similares a los previamente descritos.

Finalmente, bupivacaína y levobupivacaína representan opciones presentes en el mercado nacional y probablemente útiles como alternativa a lidocaína. No obstante, seguimos

estimando que se necesita definir la efectividad y eficiencia de estas moléculas en escenarios reales de procedimientos invasivos.

Referencias

1. Bravo D. Anestésicos Locales y Coadyuvantes en Anestesia Regional. Manual de Anestesia Regional Periférica Para Residentes de Anestesiología Universidad de Chile. Aliste J, Bravo D, Fernández D, Jara A, Layera S. Universidad de Chile. Difusión Interna; 2018.
2. Capítulo BD. 36 Anestésicos Locales. Anestesiología Clínica, 4ta edición. Mediterráneo; 2018. pp. 309–23.
3. Ordinario 21 N.º 60 Enero 2024. Subsecretaría de Redes Asistenciales. División de Gestión de Red Asistencial. Departamento de Procesos Clínicos y Gestión Hospitalario.