

**Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología.**  
**Departamento de Podología**



**Análisis de latencia y seguridad tras bloqueo nervioso digital con anestésico local con y sin vasoconstrictor en segundo dedo del pie**

---

TESIS DOCTORAL

Autor: Jesús González Benítez

Director: Prof. Dr. Antonio Córdoba Fernández

Sevilla, Enero de 2020



**Departamento de Podología**

**“Análisis de latencia y seguridad tras bloqueo nervioso digital con anestésico local con y sin vasoconstrictor en segundo dedo del pie “**

---

**TESIS DOCTORAL**

Tesis presentada para optar al grado de Doctor por D. Jesús González Benítez, dirigida por el Dr. Prof. Antonio Córdoba Fernández

En Sevilla, 22 de Enero de dos mil veinte

**El Director de Tesis**

**Prof. Dr. Antonio Córdoba Fernández**

**El Doctorando**

**D. Jesús González Benítez**



**Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología.**  
**Departamento de Podología**



El Prof. Dr. **ANTONIO CÓRDOBA FERNÁNDEZ**, Profesor Titular de Universidad adscrito al Departamento de Podología de la Universidad de Sevilla.

HACE CONSTAR QUE:

Que D. Jesús González Benítez ha realizado bajo su dirección y coordinación la **TESIS DOCTORAL** titulada:

**“ANÁLISIS DE LATENCIA Y SEGURIDAD TRAS BLOQUEO NERVIOSO DIGITAL CON ANESTÉSICO LOCAL CON O SIN VASOCONSTRICCIÓN EN SEGUNDO DEDO DEL PIE”**

Para optar al título de Doctor por la Universidad de Sevilla, y que dicho trabajo de investigación reúne las condiciones exigibles para su lectura y discusión ante el tribunal.

Sevilla, a 22 de Enero de 2020

A handwritten signature in blue ink, which appears to be 'Antonio Córdoba Fernández', is enclosed within a blue oval. The signature is fluid and cursive.

El Director de la Tesis

Prof. Dr. Antonio Córdoba Fernández





## DEDICATORIA

A mis padres, a los que tanto quiero, por su dedicación a nuestra familia y por inculcarme valores como la disciplina, la responsabilidad, la constancia y la honestidad. Porque estáis ahí siempre que os necesito, en los momentos malos y en los buenos, y porque me habéis apoyado en todo momento para que lleve a término tan duro trabajo. Muchas gracias Papá y Mamá

A mi Hermano, por su apoyo siempre que le necesito.

A mis tíos Paco, que te fuiste por sorpresa, y Mariló, porque no vivisteis lo suficiente para ver terminar este trabajo del que seguro estaríais orgullosos. Gracias por darme consejos cuando os los pedía.

A mi pareja Eli y a mi Supergorda Elisa, por apoyarme y por permitirme dedicarles menos tiempo del que en realidad se merecían.

Muchas Gracias a todos

## AGRADECIMIENTOS

---

Al Profesor **Dr. Antonio Córdoba Fernández**, director de esta tesis, por su tiempo, paciencia, apoyo y colaboración, sin los cuales la realización de este trabajo hubiese sido imposible.

A mis amigos y colaboradores **Adrian Lobo** y **Álvaro Saura**, por dedicar su tiempo y por su ayuda en la realización de este trabajo. Sin ellos este trabajo no se habría terminado.

A mis **compañeros** del Grado en Podología de la Universidad de Sevilla, y al personal del Área Clínica de Podología por su participación voluntaria y desinteresada en este estudio.



## ABREVIATURAS

---

AL:	Anestésico local
JCR:	Journal of Citation Report
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorizado
AEMPS:	Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios
PABA:	Ácido paraaminobenzoico
NMDA:	N-metil-D-aspartato
GABA:	Acido gamma-aminobutírico
NaHCO <sub>3</sub> :	Bicarbonato sódico
µm:	Micrómetro
m/s:	Metros por segundo
pH:	Coefficiente de acidez/basicidad de una solución
pK <sub>a</sub> :	Magnitud de disociación de una solución
Meq:	Miliequivalente
Seg:	Segundo
Min:	Minuto
mV:	Milivoltio
IV:	Intravenoso
SNS:	Sistema nervioso simpático
SNC:	Sistema nervioso central
BND:	Bloqueo Nervioso Digital

## ABREVIATURAS

---

ClH:	Ácido Clorhídrico
T <sup>a</sup> :	Temperatura
CO <sub>2</sub> :	Dióxido de Carbono
Mg:	Miligramo
Kg:	Kilogramo
ml:	Mililitro
SaO <sub>2</sub> :	Saturación arterial de Oxígeno
O <sub>2</sub> Hb:	Oxihemoglobina
Hb:	Hemoglobina
Met Hb:	Metahemoglobina
FiO <sub>2</sub> :	Fracción inspirada de Oxígeno
SD:	Desviación estándar

# INDICE

---

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCION .....</b>	<b>4</b>
<b>3. MARCO TEORICO .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 HISTORIA.....</b>	<b>13</b>
<b>3.3 DEFINICIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL.....</b>	<b>13</b>
<b>3.4 ESTRUCTURA DE LAS FIBRAS NERVIOSAS.....</b>	<b>14</b>
<b>3.5 ESTRUCTURA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES .....</b>	<b>15</b>
<b>3.6 CLASIFICACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.....</b>	<b>17</b>
<b>3.6.1 Ésteres .....</b>	<b>17</b>
<b>3.6.2 Amino-aminas .....</b>	<b>18</b>
<b>3.6.3 Aditivos asociados a los anestésicos locales.....</b>	<b>20</b>
<b>3.7 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS .....</b>	<b>23</b>
<b>3.8 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AL .....</b>	<b>24</b>
<b>3.8.1 Teoría de los receptores específicos .....</b>	<b>25</b>
<b>3.8.2 Acción sobre la fibra nerviosa.....</b>	<b>27</b>
<b>3.8.3 Secuencia en la acción de los anestésicos locales.....</b>	<b>29</b>
<b>3.9 FACTORES QUE DETERMINAN LA ACCIÓN DEL AL.....</b>	<b>31</b>
<b>3.9.1 Factores físicos.....</b>	<b>31</b>
<b>3.9.2 Factores que influyen en la potencia, efectividad y latencia</b>	<b>32</b>
<b>3.10 COMBINACIÓN DE ANESTÉSICOS LOCALES .....</b>	<b>36</b>
<b>3.11 IMPORTANCIA DEL PH DE LAS SOLUCIONES ANESTÉSICAS .....</b>	<b>37</b>
<b>3.12 MODIFICACIONES DE LAS PROPIEDADES DE LOS AL .....</b>	<b>37</b>

3.12.1 Alcalinización de la muestra y empleo de vasoconstrictor.....	38
3.12.2 Efectos de la carbonatación y calentamiento de la muestra	39
3.12.3 Uso de vasoconstrictor: Ventajas y desventajas .....	40
3.12.4 Tamponamiento de AL con bicarbonato sódico (NaHCO <sub>3</sub> ) ...	41
3.13 PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AL.....	42
3.13.1 Efectos adversos de los AL .....	44
3.13.2 Toxicidad de los AL: Manifestaciones clínicas .....	44
3.13.3 Prevención de las complicaciones en anestesia local .....	46
3.14 VASCULARIZACIÓN ARTERIAL DE LOS DEDOS DEL PIE .....	47
3.15 ANATOMÍA DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS .....	47
3.15.1 Cubiertas de los nervios periféricos .....	48
3.15.2 Anatomía de los nervios periféricos del pie .....	51
3.16 VASCULARIZACIÓN DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS.....	51
3.17 BLOQUEOS DIGITALES .....	53
3.18 PULSIOXIMETRÍA. FUNDAMENTO Y TÉCNICA.....	56
4. OBJETIVOS.....	62
5. HIPÓTESIS.....	64
6. MATERIAL Y METODO .....	66
6.1 RECURSOS MATERIALES .....	67
6.2 RECURSOS HUMANOS .....	68
6.3 MÉTODO .....	69
6.3.1 Tipo de diseño.....	69
6.3.2 Ámbito de la intervención y descripción de la muestra .....	69

# ÍNDICE

---

6.3.3	Calculo del tamaño de la muestra .....	70
6.3.4	Asignación a los grupos .....	73
6.3.5	Criterios de selección de la muestra.....	78
6.3.6	Recogida de datos .....	79
6.3.7	Variables del estudio .....	79
6.3.8	Descripción del procedimiento.....	83
6.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	90
7.	RESULTADOS .....	93
7.1	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	95
7.2	ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	102
7.2.1	Latencia .....	102
7.2.2	Saturación de oxígeno (SpO <sub>2</sub> ).....	117
7.2.3	Análisis de efectos adversos durante la intervención.....	127
8.	DISCUSION .....	128
8.1	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	141
8.2	IMPLICACIONES PRACTICAS DE LA INVESTIGACION .....	143
8.3	PROSPECTIVA DE INVESTIGACION .....	144
9.	CONCLUSIONES.....	146
10.	BIBLIOGRFÍA .....	148
11.	ANEXOS .....	168
	Anexo I. RESOLUCION AEMPS .....	169
	Anexo II. APROBACION REGISTRO ECA .....	171
	Anexo III. PERMISO COMITÉ ÉTICO .....	172

<b>Anexo IV. COMPROMISO INVESTIGADOR .....</b>	<b>174</b>
<b>Anexo V. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES .....</b>	<b>175</b>
<b>Anexo VI. IDONEIDAD DEL INVESTIGADOR .....</b>	<b>176</b>
<b>Anexo VII. PERMISO ÁREA CLÍNICA DPTO. DE PODOLOGÍA.....</b>	<b>177</b>
<b>Anexo VIII. CUESTIONARIO DE SALUD.....</b>	<b>178</b>
<b>Anexo IX. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....</b>	<b>179</b>
<b>Anexo X. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....</b>	<b>183</b>
<b>Anexo XI. HOJA ALEATORIZACION . GRUPO HOMBRES .....</b>	<b>186</b>
<b>Anexo XII. HOJA ALEATORIZACION . GRUPO MUJERES .....</b>	<b>189</b>
<b>Anexo XIII. LISTA DE COMPROBACION .....</b>	<b>192</b>
<b>Anexo XIV. ACLARACIONES MAYORES PERMISO ETICO.....</b>	<b>194</b>
<b>Anexo XV. INDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>195</b>
<b>Anexo XVI. INDICE TABLAS .....</b>	<b>197</b>
<b>Anexo XVII. INDICE DE GRAFICOS .....</b>	<b>199</b>



1

# *RESUMEN*



## RESUMEN

---

**Justificación:** La evidencia disponible no establece de forma objetiva la latencia de los anestésicos locales (con o sin vasoconstrictor) habitualmente empleados en los bloqueos digitales. Son escasas las publicaciones que han analizado en estudios experimentales, la latencia de las soluciones anestésicas habitualmente empleados en clínica. La mayoría de los estudios existentes se han llevado a cabo en dedos de la mano, mostrando resultados dispares y en algunos casos controvertidos.

**Objetivo:** Determinar la latencia y el perfil de seguridad de cuatro soluciones anestésicas diferentes.

**Diseño:** Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego.

**Método:** Se seleccionaron ciento doce voluntarios sanos para recibir un bloqueo anestésico digital en el segundo dedo del pie. Los participantes fueron asignados al azar a cada uno de los siguientes grupos: lidocaína 2%, lidocaína 2% con epinefrina, bupivacaína 0.5% o bupivacaína 0.5% con epinefrina. Para evaluar la latencia se empleó el *pinprick* test. La saturación de oxígeno se midió en el dedo infiltrado hasta 60 minutos después de la infiltración.

**Resultados:** El tiempo de inicio de acción de la anestesia tras el bloqueo digital fue menor en el grupo de sujetos a los que se les administraron anestésicos locales con epinefrina con un promedio significativamente más bajo frente a los que recibieron anestésicos sin vasoconstrictor. No hubo diferencias significativas con respecto a la saturación de oxígeno entre los grupos ni se registraron efectos adversos en ninguno de los sujetos de los grupos estudiados.

**Conclusiones:** El uso de anestésicos con epinefrina puede ser una forma efectiva de anestesia local para los bloques digitales cuando se requiere un inicio de acción rápido, una duración prolongada de la anestesia y una acción vasoconstrictora.

**BACKGROUND:** The available evidence does not objectively establish the latency of local anesthetics (with or without vasoconstrictor) commonly used in digital blocks. There are few publications that have analyzed in experimental studies, the latency of the anesthetic solutions usually used in the clinic. Most of the existing studies have been carried out on fingers showing disparate and in some cases controversial results.

**PURPOSE:** The study was conducted to investigate the onset time and safety profile of four different local anesthetic solutions.

**DESING:** Randomized controlled clinical trial study.

**METHODS:** One hundred twelve healthy volunteers were assigned to receive digital block on their second toe. Individuals were randomly assigned to one of the following groups: lidocaine 2%, lidocaine 2% with epinephrine, bupivacaine 0.5%, or bupivacaine 0.5% with epinephrine. Onset time was measured until detecting the absence of *pinprick* sensation. Oxygen saturation was measured in the infiltrated toe up to 60 minutes.

**RESULTS:** The subjects in the groups of anesthetics with epinephrine had a significantly lower mean onset time. There were no significant differences regarding oxygen saturation between the groups and no adverse effects were recorded.

**CONCLUSIONS:** The use of anesthetics with epinephrine can be an effective form of local anesthetic for digital blocks when a rapid onset of action, prolonged duration of anesthesia, and vasoconstrictive action are required.

2

# *INTRODUCCIÓN*



**E**l empleo de la anestesia local en podología es una herramienta fundamental en el ejercicio profesional de la disciplina. Los podólogos tenemos la obligación de adquirir un profundo conocimiento no sólo de las diferentes técnicas de aplicación, sino también del mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas de los diferentes agentes anestésicos disponibles.

Los factores que pueden condicionar la farmacocinética de los anestésicos locales (AL) son variados y no sólo son dependientes de su estructura química sino también de las características del medio y del lugar anatómico donde se administran. Sin lugar a dudas, de todos los parámetros fármaco-cinéticos estudiados ligados al empleo de AL, la latencia de los mismos ha sido el parámetro menos analizado en la literatura con gran discrepancia de resultados entre los autores, siendo este en la mayoría de los casos, analizado como variable secundaria.

Una revisión exhaustiva del mecanismo de acción de los AL así como de los principios activos usados solos o en combinación, se nos antoja necesaria para lanzar nuevos interrogantes sobre su empleo. Profundizar en el conocimiento del mecanismo de acción de las diferentes soluciones anestésicas, así como sobre las teorías existentes al respecto, puede ser la plataforma ideal sobre la que lanzar nuevos interrogantes respecto a qué técnica o solución anestésica es la más idónea en cada caso en función de las necesidades de nuestra práctica profesional.

La primera pregunta que habría que plantearse es ¿Cuál es el mecanismo de acción de los AL? Cuando se consulta la literatura existente la mayoría de las fuentes coinciden en señalar que el AL actúa mediante la supresión del estímulo nervioso a través del bloqueo de la membrana excitable de la célula nerviosa. Sin embargo, a la fecha existen todavía muchos interrogantes respecto a los mecanismos de acción de las diferentes soluciones anestésicas. La teoría más extendida y que a día de hoy es capaz de dar respuesta a la mayoría de los interrogantes sin resolver, es la denominada teoría de los receptores específicos. Esta se basa en la

existencia de varios receptores para la acción de sustancias que actuarían como AL tanto a nivel extra como intra-citoplasmático. En base a esta teoría, se podría obtener una clasificación de sustancias anestésicas según el lugar de acción. De entre los receptores descritos los denominados receptores tipo D serían sobre los que actuarían la mayoría de los AL con utilidad clínica en la actualidad. Por otro lado, la acción anestésica de la molécula puede variar en función del tipo de canal iónico sobre el que actúe lo que condiciona aún más la respuesta clínica del mismo.

Como profesionales de las ciencias de la salud no nos podemos quedar superficialmente en la simple respuesta de que el mecanismo de acción de los AL se ciñe exclusivamente a su capacidad de bloquear la membrana excitable del axón. Ello nos impediría de un lado, conocer en profundidad las peculiaridades de los diferentes agentes anestésicos tradicionalmente empleados y de otro, plantear la necesidad de optar en ocasiones por nuevas moléculas aparecidas en el mercado y las que previsiblemente puedan aparecer.

Un profundo conocimiento basado en conceptos bioquímicos y farmacológicos, nos va a permitir adquirir una visión crítica frente a afirmaciones y mitos tradicionalmente instaurados y no siempre basadas en las mejores evidencias disponibles. Un ejemplo de esta circunstancia se ha puesto de evidencia durante décadas en lo referente a la contraindicación absoluta del empleo de soluciones anestésicas con vasoconstrictor en los bloqueos digitales. Aún hoy, el empleo de anestesia local con vasoconstrictor en los bloqueos digitales sigue generando controversia. <sup>(1-3)</sup> A la fecha, la evidencia disponible muestra que en sujetos sanos y a concentraciones adecuadas de vasoconstrictor, el empleo de AL con epinefrina en bloqueos digitales parece resultar seguro. <sup>(2)</sup>

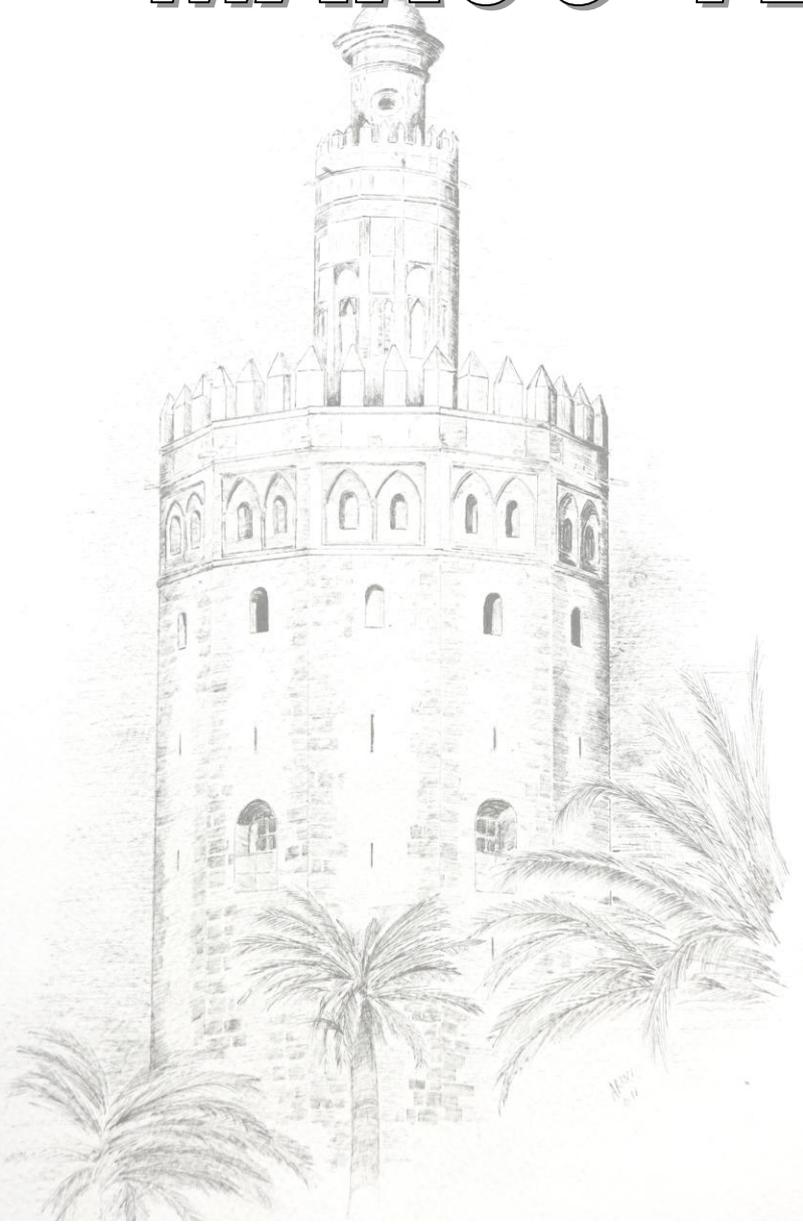
Los estudios prospectivos existentes muestran que el empleo de AL en los bloqueos digitales presenta una serie de ventajas asociadas a los procedimientos quirúrgicos realizados sobre dedos de la mano y de los pies como, incremento de la duración del efecto anestésico, disminución del sangrado perioperatorio y menor riesgo de toxicidad sistémica. <sup>(4-7)</sup> Si bien

las ventajas del empleo seguro de AL con vasoconstrictor han sido puestas de manifiesto en la literatura existente, algunos autores consideran que el empleo de AL con vasoconstrictor puede aumentar la latencia de la solución administrada.<sup>(8)</sup> La forma en que el vasoconstrictor modifica la latencia de la solución anestésica no ha podido ser demostrada mediante estudios prospectivos bien diseñados metodológicamente y aún existe controversia al respecto dado que los resultados de algunos estudios con reducido tamaño muestral, no parecen ser concluyentes.<sup>(7)</sup>

Con el objetivo de analizar la latencia de diferentes soluciones anestésicas con y sin vasoconstrictor nos planteamos un estudio prospectivo experimental que nos permita analizar, con elementos de medida fiables, la forma en la que se modifica la latencia de los mismos en función de su estructura química, así como la forma en que la adición de vasoconstrictor puede alterar las propiedades físico-químicas de la solución anestésica y modificar así su latencia. El objetivo principal de nuestra investigación fue determinar de qué forma se ve condicionada la latencia de un AL con la adición de vasoconstrictor.

3

# MARCO TEORICO



### 3.1 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

El empleo de bloqueos anestésicos digitales en cirugía podológica es una práctica habitual. Sin embargo, mientras que la asociación de un vasoconstrictor en los bloqueos digitales de la mano está ampliamente extendida, su empleo en los dedos de los pies ha sido escaso. <sup>(2,9-12)</sup> Por similitud, parece razonable pensar que los dedos de la mano tienen características anatómicas comunes a los del pie y cabe pensar que las ventajas de su empleo puedan ser extrapolables. Los escasos estudios prospectivos llevados a cabo en dedos de pies así parecen demostrarlo. <sup>(4,13)</sup> Por otro lado, más escasos aún son los estudios prospectivos que han analizado la latencia tras bloqueos anestésicos digitales en el pie, no existiendo a la fecha ningún ensayo clínico aleatorizado (ECA) que haya analizado la latencia tras bloqueos anestésicos realizados en dedos de los pies, ni que haya analizado de qué forma influye en el mismo, la adición o no de vasoconstrictor.

Otro de los motivos que nos ha animado a realizar el presente trabajo viene motivado por las diferencias registradas en la literatura científica existente respecto a la latencia de los AL empleados en clínica, y como esta se ve modificada por la adición a los mismos de vasoconstrictor. En este sentido, el trabajo con mayor evidencia existente en la actualidad es un meta-análisis llevado a cabo en 2014, que analiza de forma clara mediante el *pinprick test* la latencia, entendida esta como la duración medida al inicio de la anestesia y hasta que desaparece el dolor. <sup>(14)</sup> En esta revisión sistemática, se seleccionaron cuatro ECAs con 181 bloqueos digitales para, entre otros, determinar la latencia de dos soluciones anestésicas con y sin vasoconstrictor. Los resultados de este estudio determinaron una latencia media de 3.5 minutos (min) para lidocaína con epinefrina, 3.1 min para lidocaína sin vasoconstrictor y 7.6 min para la bupivacaína (*Tabla 1*). Los autores determinaron un nivel de evidencia de los estudios empleados analizados que osciló desde un nivel de evidencia moderado para el estudio que empleó lidocaína con vasoconstrictor, a un nivel bajo para el resto de los estudios.

Anesthetic	Mean Onset of Anesthesia (min)	No. of Studies (Participants)	Quality of Evidence*
Lidocaine	3.1	2 studies (59 participants)	Very low
Lidocaine with epinephrine	3.5	1 study (12 participants)	Moderate
Lidocaine with bupivacaine	5.0	1 study (17 participants)	Low
Bupivacaine	7.6	3 studies (58 participants)	Low
Bupivacaine with epinephrine	-	Not reported by any studies	-
Ropivacaine	4.5	1 study (35 participants)	Very low

\*Quality of evidence determined by the average of included studies.

Tabla 1. Latencias. Vinycomb y Cols. 2014 <sup>(14)</sup>

En la misma línea, Alhelail y Cols. realizan un estudio con el fin de analizar entre otros, la latencia de lidocaína con vasoconstrictor y bupivacaína, determinando una latencia media para lidocaína con vasoconstrictor de 3.45 min (rango: 3-8 min), mientras que para bupivacaína sin vasoconstrictor fue de 3.30 min (rango: 3-8 min). <sup>(5)</sup>

Sonohata y Cols. en un estudio con diseño metodológico similar al empleado en nuestro estudio, pero en dedos de la mano estableció que la latencia media en bloqueos digitales del dedo medio de la mano fue 4 min  $\pm$ 0.85min para lidocaína al 1% y 2.8 min  $\pm$ 0.83min para lidocaína al 1% con epinefrina (1:100.000). <sup>(7)</sup>

Collins y Cols. en un ECA doble ciego control con 25 sujetos sanos establecen sin embargo, una latencia mucho más corta para lidocaína al 1% con vasoconstrictor (29  $\pm$ 49 seg), existiendo grandes diferencias con los resultados de otros estudios. <sup>(15)</sup>

Reichl y Cols. en línea con el estudio de Valvano y Cols. sitúan la latencia de la bupivacaína 0.25% en 5 min, muy superior a la media registrada en otros estudios, que osciló entre 2-4 min. <sup>(17,18)</sup>

En la tabla 2 se recoge un resumen con los distintos resultados de los autores que han estudiado la latencia.

Tabla 2. Resultados estudios individuales				
ESTUDIO	AÑO	ANESTESICO	LATENCIA	DURACION DE ANESTESIA
Calder y Cols. <sup>(16)</sup>	2013	Bupivacaína 0.5%	**	*
		Bupivacaína 0.5% con epinefrina (1:200.000)		
Collins y Cols. <sup>(15)</sup>	2013	Bupivacaína 0.25% con epinefrina (1:200.000)	$\bar{x}$ :19 seg $\pm$ 41 seg	**
		Lidocaína 1% con epinefrina (1:100.000)	$\bar{x}$ :29 seg $\pm$ 49 seg	
		(Bupivacaína 0.125% + lidocaína 0.5%)con epinefrina (1:150.000)	$\bar{x}$ :26 seg $\pm$ 46 seg	
		(Bupivacaína 0.125% + lidocaína 1%)con epinefrina (1:150.000)	$\bar{x}$ :12 seg $\pm$ 30 seg	
Sonohata y Cols. <sup>(7)</sup>	2012	Lidocaína 1%	$\bar{x}$ : 4 min $\pm$ 0.85min	*
		Lidocaína 1% con epinefrina (1:100.000)	$\bar{x}$ : 2.8 min $\pm$ 0.83 min	
Alhelail y Cols. <sup>(5)</sup>	2009	Lidocaína 1% con epinefrina (1:100.000)	$\bar{x}$ : 3.5min (3-8 min)	*
		Bupivacaína 0.5%	$\bar{x}$ : 3.3min (3-8 min)	
Keramidas and Rodopoulou. <sup>(17)</sup>	2007	Lidocaína 2%	$\bar{x}$ : 1,3min (1-1,7 min)	*
		Ropivacaína 0.75%	$\bar{x}$ : 4,5min (3,5-5,5 min)	
Thompson y Lalonde. <sup>(6)</sup>	2006	Lidocaína 2%	**	*
		Lidocaína 2% con epinefrina (1:100.000)		
		Bupivacaína 0.5%		
Cinesi Gómez y Cols. <sup>(8)</sup>	2002	Lidocaína con epinefrina	Hasta 10-15 min	*
		Lidocaína	1 min	
		Bupivacaína	1-5 min	
Valvano y Leffler. <sup>(18)</sup>	1996	Bupivacaína con epinefrina	Hasta 10-15 min	
		Lidocaína 1% + Bupivacaína 0.25% (1:1)	$\bar{x}$ : 5min	**
Reichl y Quinton. <sup>(19)</sup>	1987	Bupivacaína 0.25%	$\bar{x}$ : 5.35min	
		Lidocaína 1%	$\bar{x}$ : 5.8 min (5-8 min)	*
		Bupivacaína 0.5%	$\bar{x}$ : 11.2min (8-20 min)	

\* Estudiado en ese artículo  
 \*\* No estudiado en artículo

En nuestro estudio hemos seleccionado lidocaína y bupivacaína como AL por varias razones. En primer lugar por su pertenencia al grupo amina, que hace que por su estructura y sus características tengan una tasa muy baja de reacciones adversas siendo excepcionales las reacciones alérgicas a los anestésicos de este grupo. <sup>(20-22)</sup> En segundo lugar, por ser ambos AL que se encuentran disponibles en presentaciones con epinefrina así como que están disponibles y autorizados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). La resolución de 2 de Marzo de 2015 establece que los “*Anestésicos locales con indicación en anestesia dental*” se podrán dispensar directamente a los profesionales de la medicina, odontología, y podología para el ejercicio de su actividad profesional, estando autorizados estos profesionales tanto para su adquisición como para su administración (*Anexo I*).

Por último, y derivado de las dos anteriores, hemos seleccionado por su frecuencia de uso, lidocaína con y sin vasoconstrictor, ya que su empleo está universalmente extendido, como así se refleja en la literatura científica de origen anglosajón, circunstancia esta que va a permitir extrapolar nuestros resultados haciendo que nuestro estudio sea fácilmente reproducible. En lo relativo a bupivacaína, destacar que su empleo es frecuente en otros estudios analizados ya que algunos de ellos han comparado la duración de su efecto con el de otros AL con vasoconstrictor como la lidocaína. <sup>(16)</sup>

En cuanto al empleo de la pulsioximetría como indicador de seguridad tras bloqueos digitales con AL, cabe decir que si bien esta es una valoración indirecta de la respuesta vascular post-inyección, son varios los estudios existentes que la han empleado y todos coinciden en señalar que es un método válido para determinar las modificaciones hemodinámicas que se producen tras los bloqueos digitales con AL. <sup>(24,25)</sup>

El estado actual del problema, con grandes discrepancias en cuanto a resultados entre autores, creemos justifica sobradamente la realización de un estudio experimental de esta naturaleza, que nos permita establecer una comparativa sobre la latencia de diferentes soluciones anestésicas con o sin vasoconstrictor.

### 3.2 HISTORIA

Ya en la antigüedad, Hipócrates hacía menciona las propiedades del frío para insensibilizar la piel. Se sabía que la isquemia, los traumatismos o la aplicación de algunas sustancias químicas también conseguían efectos en ese sentido. En 1880 Von Anep comprueba que la infiltración en la piel de extracto de *Erytroxylon coca* (Cocaína) producía anestesia local. Cuatro años después Freud y Köller proceden a la primera aplicación clínica de una solución de cocaína y un año después Halsted lleva a cabo el primer bloqueo nervioso periférico. <sup>(25)</sup>

La toxicidad asociada al empleo de cocaína llevó a la búsqueda de nuevas moléculas y en 1905 se consiguió la síntesis de un éster del ácido paraamino-benzoico (PABA) la procaína, con menos efectos colaterales. Posteriormente se desarrollaron la tetracaína y la clorprocaína todos ellos ésteres con alto poder tóxico y sensibilizante. No será hasta 1943, cuando Löfgren aísle el primer AL derivado del ácido dietilamino-acético, la lidocaína; inaugurando así una nueva familia de anestésicos del grupo amida, con menor capacidad tóxica y sensibilizante. <sup>(8)</sup>

### 3.3 DEFINICIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL

Los AL son fármacos que aplicados a concentración suficiente, impiden la conducción de impulsos eléctricos por las membranas del tejido nervioso y el músculo de forma transitoria y predecible, originando la pérdida de sensibilidad en una zona del cuerpo. Su uso en clínica es variado e incluye la infiltración directa en tejidos, aplicación tópica y administración endovenosa (IV) para producir efectos en localizaciones diversas, pero casi siempre para interrumpir reversiblemente la conducción nerviosa en un determinado territorio. Si empleamos AL sobre un nervio hablamos de bloqueo nervioso (como en el caso de los bloqueos periféricos) por el contrario, si se emplean sobre un grupo de nervios o de la médula espinal hablamos de bloqueo de plexo, de bloqueo epidural, o de bloqueo subaracnoideo. <sup>(26,27)</sup>

### 3.4 ESTRUCTURA DE LAS FIBRAS NERVIOSAS

Los nervios periféricos son nervios mixtos que contienen fibras aferentes y eferentes que pueden ser mielinizadas (diámetro  $>1 \mu\text{m}$ ) o amielínicas (diámetro  $<1 \mu\text{m}$ ). Los nervios individuales o fibras nerviosas, se agrupan en fascículos envueltos por un perineuro de tejido conectivo. Existen además capas protectoras alrededor de los fascículos que dificultan la llegada del AL al nervio. <sup>(26)</sup>

Las fibras nerviosas se clasifican por su diámetro, velocidad de conducción, presencia o ausencia de mielina y función. En general la presencia de mielina y un mayor diámetro implican mayor velocidad de conducción.

Tipo de fibra	Función	Diámetro ( $\mu\text{m}$ )	Mielina	Velocidad de conducción ( $\text{m/s}$ )
A $\alpha$	Motora. Propiocepción	12-20	+	70-120
A $\beta$	Tacto. Presión	5-12	+	30-70
A $\gamma$	Tono muscular	3-6	+	15-30
A $\delta$	Dolor, temperatura	2-5	+	12-20
B	Preganglionar SNC (vasodilatación)	$<3$	+	3-15
SC	Postganglionar SNC (vasodilatación)	0,3-1,3	-	0,7-1,3
d $\gamma$ C	Dolor	0,4-1,2	-	0,5-2,2

Tabla 3. Clasificación de las fibras nerviosas. Cinesi-Gomez y Cols. <sup>(8)</sup>

- Diámetro de la fibra nerviosa: Cuanto mayor es, tanto mayor debe ser la concentración de anestésico empleado para el bloqueo.
- Frecuencia de despolarización y duración del potencial de acción. Las fibras transmisoras de la sensación dolorosa se despolarizan a mayor frecuencia y generan potenciales de acción más largos que las fibras motoras.

- Disposición anatómica de las fibras nerviosas. En los troncos nerviosos de función mixta, los nervios motores suelen localizarse en la periferia, por lo que se produce antes el bloqueo motor que el sensitivo. En las extremidades, las fibras sensitivas proximales se localizan en la superficie, mientras que la inervación sensitiva distal se localiza en el centro del haz nervioso. Por lo tanto, la anestesia se desarrolla primero proximalmente y luego aparece distalmente, a medida que penetra el fármaco en el centro del haz nervioso. <sup>(26)</sup>

De acuerdo con estos tres criterios, cuando se aplica un AL a un nervio mixto, la secuencia de bloqueo es la siguiente:

1. Fibras B y SC (funciones autónomas): vasodilatación.
2. Fibras d-y C (sensación dolorosa): analgesia.
3. Fibras A-  $\gamma$  (sensibilidad térmica y dolorosa): analgesia.
4. Fibras A- $\alpha$  (conducción motora y propiocepción): pérdida de actividad motora y sensibilidad táctil.

### 3.5 ESTRUCTURA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Estructuralmente, las moléculas de los actuales AL están integradas por cuatro elementos básicos (*Figura 1*):

- **Un grupo hidrofóbico:** Anillo aromático bencénico sustituido que determina la liposolubilidad, difusión y fijación de la molécula de AL. La adición de más grupos a este nivel aumentará la liposolubilidad.
- **Un grupo hidrofílico:** Amina secundaria o terciaria, que modula la hidrosolubilidad y por consiguiente su difusión sanguínea e ionización.
- **Una cadena intermedia** con un enlace de tipo éster o amida que facilita la unión del núcleo aromático con la cadena hidrocarbonada y determina el metabolismo de la molécula. Los aminoésteres son metabolizados por las pseudo-colinesterasas plasmáticas, mientras que los AL amino-amidas son

metabolizadas a nivel hepático. El tipo de enlace condiciona la metabolización del fármaco y por tanto, determina la duración de la acción y su toxicidad. El tipo de enlace permite la clasificación de este grupo de medicamentos en ésteres y amidas.

- **El grupo amina** es el que determina la hidrosolubilidad de la molécula y su unión a proteínas plasmáticas y lo forma una amina terciaria o cuaternaria. Según los sustituyentes del átomo de nitrógeno variará el carácter hidrosoluble de la molécula.

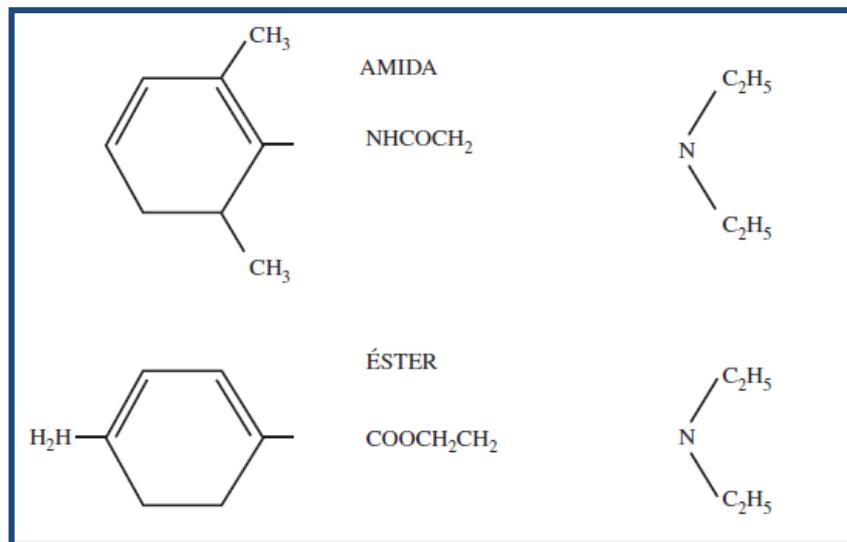


Fig. 1. Estructura anatómica de los AL: ésteres y amidas<sup>(2)</sup>

Esta misma característica es también la que confiere mayor estabilidad fisicoquímica a los AL tipo amino-amida, permitiendo así su combinación con ácidos y bases fuertes y disminuyendo su sensibilidad respecto a la luz y la temperatura.

Otra característica de estas moléculas, excepto la de lidocaína, es la existencia de un carbono asimétrico, lo que provoca la existencia de dos estero-isómeros "S" o "R", que pueden tener propiedades farmacológicas diferentes en cuanto a capacidad de interactuar con los receptores biológicos, bloqueo nervioso y toxicidad. En general las formas "S" son menos tóxicas.

La mayoría de preparados comerciales están disponibles en forma racémica de AL, excepto la ropivacaína y levo-bupivacaína cuya estructura molecular, si bien está relacionada con la de la bupivacaína y mepivacaína, estos se presentan como enantiómeros S (-) puros, en tanto que los anteriores son mezclas 1:1 de isómeros R (+) y S (-).

El tipo de enlace divide a los AL en amino-ésteres (Metabolizados en el hígado por colinesterasas plasmáticas) y amino-amidas (Metabolizados en el hígado). Todos ellos son bases débiles que pueden existir como forma liposoluble no ionizada o como forma iónica hidrofílica. La combinación del pH y del  $pK_a$  del AL determina la proporción de cada forma existe. La forma no iónica es la liposoluble y es la que atraviesa membranas y la vaina de mielina de los axones. Los estero-isómeros de cada anestésico tienen diferentes efectos sobre la potencia anestésica, farmacocinética y de toxicidad sistémica.

## 3.6 CLASIFICACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

### 3.6.1 Ésteres

Representados por la cocaína, procaína y tetracaína, son derivados del PABA que le confiere un alto poder de hipersensibilización. Son inestables en solución, se metabolizan en plasma por la pseudo-colinesterasa y otras esterasas plasmáticas y se eliminan por la orina. <sup>(28)</sup>

- **Cocaína:** Puede decirse que fue el primer AL de la medicina moderna, utilizado en técnicas oftalmológicas y odontológicas.
- **Benzocaína:** Se utiliza tópicamente sobre mucosas o para aliviar afecciones bucofaríngeas y dolores osteomusculares. Presenta una baja potencia y una pobre absorción, por lo cual su uso se limita al tratamiento de afecciones menores. Puede provocar reacciones adversas especialmente en individuos que hayan desarrollado hipersensibilidad al PABA.
- **Procaína o novocaína:** Presentan una alta efectividad y baja toxicidad, sin embargo, aunque su acción es rápida, la duración de la acción es corta, la cual puede incrementarse si se combina con un vasoconstrictor. Se utiliza vía

tópica y mediante infiltración subcutánea o intramuscular para tratar el dolor asociado a heridas, cirugía menor, abrasiones y para el bloqueo de nervios periféricos. Actualmente es también utilizada junto con penicilina para conseguir formas de liberación lentas y para mitigar el dolor en la administración intramuscular.

- **Tetracaína:** Se administra generalmente como anestésico tópico en piel y mucosas y también se utiliza en oftalmología y como coadyuvante en preparados lubricantes urológicos. Su uso en anestesia espinal se ha visto desplazado por el potencial riesgo de producir reacciones anafilácticas.

### 3.6.2 Amino-aminas

Son estables en solución y se metabolizan por enzimas microsomales hepáticas siendo su eliminación fundamentalmente renal. Su desarrollo supuso un incremento notable de la seguridad en todas las intervenciones donde se emplean, siendo los más empleados en la actualidad. En este subgrupo se encuentran.

- **Lidocaína:** Derivado del ácido acético, considerado el prototipo de anestésico de duración intermedia. Se utiliza a dosis que varían según la respuesta del paciente y el lugar de administración, en infiltración local y en el bloqueo nervioso. Su utilización tópica, está muy extendida para tratar el picor y el dolor asociado a heridas, quemaduras, picaduras y hemorroides. Se emplea también en maniobras de intubación del tracto respiratorio y en sondajes uretrales, así como en intervenciones de cirugía menor e intervenciones ginecológicas, de nariz, oído y dentales.
- **Prilocaina:** Anestésico derivado del ácido propiónico utilizado en cirugía ambulatoria por su corta acción y rápida recuperación. Su mezcla eutéctica con lidocaína proporciona una anestesia local efectiva sobre piel intacta muy recurrida en pediatría dermatológica. En general no presenta diferencias notables con respecto a la lidocaína, sin embargo su uso en infiltración local, bloqueo periférico y anestesia epidural se ha visto desplazado por otros fármacos por el riesgo de causar meta-hemoglobinemia.

- **Mepivacaína:** Se utiliza tanto con fines terapéuticos como diagnósticos en anestesia local por infiltración, bloqueo nervioso central y periférico, anestesia endovenosa regional y anestesia epidural y caudal. Su dosificación debe ajustarse según edad, peso y el estado de salud de cada paciente. Niños y ancianos requieren una dosis menor que los adultos y en obstetricia debe reducirse un 30% atendiendo las características anatómicas alteradas del espacio epidural y la mayor sensibilidad a los AL durante el embarazo. Es un anestésico de acción intermedia, con un inicio de la acción rápido. Es el AL local del grupo amida con menor efecto simpático-lítico por lo que se emplea en pacientes donde está contraindicado el empleo de vasoconstrictores adicionales.
- **Bupivacaína:** AL de larga duración indicado en anestesia subaracnoidea para efectuar intervenciones en extremidades inferiores, perineo, abdomen inferior; parto vaginal normal y cesárea y cirugía reconstructiva de las extremidades inferiores. También está indicada en anestesia de procesos odontológicos por infiltración o bloqueo troncular. La técnica anestésica, área y vascularización de los tejidos a anestesiar, número de segmentos neuronales a bloquear, grado de anestesia y relajación muscular requerida, así como la propia condición física del paciente condicionarán su dosificación; no obstante, las dosis usualmente empleadas deben reducirse en niños, ancianos, pacientes debilitados y/o con enfermedades hepáticas o renales. Su principal inconveniente es su potencial cardiotoxicidad.
- **Levobupivacaína y ropivacaína:** anestésicos de última generación, comercializados en su forma enantiomérica pura (S) con la finalidad de mejorar el perfil de seguridad de bupivacaína (menor cardiotoxicidad y efectos adversos a nivel sistema nervioso central). Ropivacaína se utiliza en el tratamiento del dolor agudo y como anestésico en cirugía (bloqueo periférico, de troncos nerviosos y epidural). Levobupivacaína se utiliza en anestesia local y regional, así como en numerosos tipos de intervenciones quirúrgicas y obstétricas.

La eficacia de ambos fármacos no difiere significativamente de la bupivacaína y sus perfiles farmacocinéticos también son similares aunque con menor riesgo de toxicidad.

- **Articaína:** Aunque está incluido en el grupo de las amidas tiene algunas diferencias respecto al resto de AL de este grupo. La diferencia más notoria es que el anillo derivado del benceno es sustituido por un anillo de tiofeno lo que le confiere una alta liposolubilidad. Otra característica diferencial es que es la única amida que tiene un grupo éster lo que le confiere la capacidad de ser metabolizado por las esterasas plasmáticas originando un metabolito inactivo. Estas dos propiedades hacen que sea un anestésico de alta intensidad, corta duración y baja toxicidad, caracterizado por poseer un grupo éster adicional en su molécula que hace que sea muy utilizado en cirugía odontológica y dermatológica. Se asocia con epinefrina y presenta un rápido inicio de acción (1-3 min) con buena tolerabilidad local.

	Grupo	Inicio de acción	Duración	Propiedades. Efectos secundarios
Procaína	Éster	Lento	Corta	Alergénico, vasodilatación
Tetracaína	Éster	Lento (> 10 min)	Larga (> 60 min)	Elevada toxicidad sistémica
Lidocaína	Amida	Rápida (2-4 min)	Intermedia (40-60 min)	El más habitual. Vasodilatación moderada
Mepivacaína	Amida	Rápida (2-4 min)	Intermedia (40-60 min)	Similar a la lidocaína, vasodilatación leve
Prilocaína	Amida	Rápida (2-4 min)	Intermedia (40-60 min)	La amida con menor toxicidad sistémica.
Bupivacaína	Amida	Intermedia (> 10 min)	Larga (> 60 min)	Metahemoglobinemia a dosis altas Separación del bloqueo sensitivo del motor

Tabla 4. Características de los AL. Cinesi Gómez <sup>(8)</sup>

### 3.6.3 Aditivos asociados a los anestésicos locales

Existen actualmente varias líneas de investigación encaminadas a sintetizar anestésicos con mayor perfil de seguridad, más fáciles de utilizar y más eficaces. Por otro lado, también se ha experimentado con la asociación de varios AL así como con coadyuvantes para intentar mejorar o potenciar la eficacia de los AL. Algunos aditivos se han empleado para acelerar el inicio del bloqueo nervioso, prolongar la duración del mismo o reducir el riesgo de toxicidad. <sup>(29,30)</sup>

- **Epinefrina**

La adición de clorhidrato de epinefrina (típicamente 2.5–5 µg/ml) a la solución anestésica se emplea habitualmente para reducir el sangrado postoperatorio por su efecto vasoconstrictor. La evidencia disponible, muestra que su empleo prolonga la duración de la mayoría de los AL. No existen pruebas de que la epinefrina actúe directamente sobre el tejido neural, su efecto se atribuye más bien a su capacidad vasoconstrictora local capaz de reducir la disipación de la solución anestésica actuado la molécula de anestésico durante más tiempo sobre el tejido neural del área infiltrada independientemente del tipo de bloqueo. Por otro lado, la reducción del flujo sanguíneo local ralentiza la difusión y metabolización de la molécula de AL prolongando su efecto hasta quintuplicarlo. Esta capacidad de prolongar el efecto anestésico, se ha demostrado especialmente con lidocaína y mepivacaína siendo menos evidente con bupivacaína.<sup>(16)</sup> Tampoco la adición de epinefrina parece prolongar la duración del efecto anestésico de ropivacaína. Tal y como se recomienda en el prospecto, los estudios sobre humanos han mostrado que la epinefrina no genera efectos significativos ni en la latencia ni en la duración del efecto anestésico de ropivacaína por lo que se desaconseja su asociación.

- **Bicarbonato sódico**

Sin lugar a duda, junto con la epinefrina, ha sido el aditivo más ampliamente estudiado en la literatura por su capacidad para acortar la latencia tras bloqueos anestésicos mayores. La adición de 1mEq de bicarbonato sódico (1ml de solución estándar al 8.4% por cada 10 ml de solución anestésica) es capaz de elevar el pH de la solución anestésica ácida y por tanto aumentar la fracción no iónica del AL facilitando así el paso del principio activo a través de las membranas del axón produciendo a priori, un inicio de bloqueo nervioso más rápido. La evidencia disponible muestra que mepivacaína y lidocaína admiten bien el tamponado de la solución anestésica. Sin embargo, bupivacaína y ropivacaína deben alcalinizarse con precaución empleando pequeñas cantidades de bicarbonato para evitar su precipitación. Lo cierto, es que incluso en ausencia de precipitación

macroscópica, un cambio en el pH inducido por el bicarbonato puede disminuir la potencia de la solución anestésica aunque bupivacaína y lidocaína parecen verse poco afectadas durante las primeras 24 horas. <sup>(31)</sup> La evidencia disponible muestra resultados dispares y contradictorios respecto a cómo se modifica la latencia de diferentes soluciones anestésicas (con o sin vasoconstrictor) cuando se alcalinizan para su empleo en diferentes bloqueos anestésicos mayores. <sup>(31-34)</sup> La adición de bicarbonato sódico a las soluciones anestésicas parece no aportar ventajas clínicas evidenciables en los bloqueos periféricos. Incluso en aquellos casos en los que pudiera modificar la latencia, el tiempo transcurrido desde que se efectúa el bloqueo hasta que se inicia la cirugía suele ser más largo que el tiempo de inicio de acción de las soluciones no tamponadas siendo el ahorro de tiempo clínicamente irrelevante. <sup>(35)</sup>

- **Otros aditivos**

Son numerosos los aditivos o coadyuvantes que se han asociado a los AL con el objetivo fundamental de reducir la latencia, prolongar el efecto anestésico/analgésico postoperatorio o reducir la toxicidad. El aditivo ideal de una solución anestésica debería conseguir estos objetivos sin prolongar el bloqueo motor ni incrementar la toxicidad de la misma. Son variados los aditivos que se han asociado a los AL empleados en los bloqueos nerviosos. Tramadol, buprenorfina, dexametasona y clonidina son los aditivos que más y mejor se han estudiado en humanos asociados a AL. El midazolam (50µgr/kg en 30 ml de bupivacaína clorhidrato al 0.5%) ha demostrado ser capaz de reducir la latencia y aumentar el efecto anestésico/analgésico respecto al empleo aislado de bupivacaína. Sin embargo, la seguridad del midazolam como coadyuvante anestésico no ha sido suficientemente estudiada como para aconsejar su empleo como aditivo anestésico perineural. <sup>(36)</sup>

Respecto al empleo de corticoides como coadyuvantes anestésicos, el más estudiado ha sido la dexametasona. La evidencia disponible muestra un amplio perfil de seguridad cuando se administra para anestesia epidural o en

bloqueos nerviosos mayores asociada a diferentes AL para el tratamiento del dolor de espalda crónico.<sup>(31,32,35-38)</sup>

Otros aditivos como el magnesio, dexmedetomidina y ketamina han sido probados en diferentes estudios experimentales con bajo nivel de evidencia por lo que no pueden actualmente recomendarse como aditivos de bloqueo nervioso a la luz de los datos disponibles. En el caso de ketamina los efectos adversos publicados hacen que deba emplearse con precaución.

Actualmente algunas revistas revisadas por pares no publican estudios con aditivos de bloqueo nervioso que no aporten datos sobre su seguridad. La fuerza de la evidencia recomienda que hasta disponer de datos concluyentes sobre su eficacia y seguridad estos no sean empleados dado que a su dudosa eficacia se le añade el riesgo de exponer a los pacientes a riesgos innecesarios.

- **Liposomas**

Existen en el mercado preparados con lidocaína consistentes en preparaciones liposomiales de anestésico para uso tópico. Dichos liposomas consistirían en una fase acuosa con las moléculas hidrosolubles activas englobadas en una cápsula lipídica de escasos nanómetros de diámetro capaz de atravesar las barreras membranosas y soltar así la “carga activa” intracitoplasma de manera que ahorraríamos los pasos de formas iónicas y no iónicas.

### **3.7 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Las propiedades farmacológicas generales de los AL se reflejan en las tablas 5 y 6. El AL más liposoluble es la tetracaína, que además es el más tóxico y comparte con la bupivacaína la mayor potencia. El menos tóxico es la mepivacaína, que además es el de menor latencia anestésica, el efecto es casi inmediato si se inyecta en dermis. Por último, tanto la tetracaína como la bupivacaína son los AL de mayor duración, con un tiempo que oscila entre 2 y 4 horas.<sup>(37)</sup>

	Potencia	Toxicidad	Metabolismo
<b>Ésteres</b>			
Procaína	1	1	Plasmático
Tetracaína	16	10	Plasmático
<b>Amidas</b>			
Lidocaína	4	1	Hepático
Mepivacaína	2	<1	Hepático
Bupivacaína	16	8	Hepático

Tabla 5. Propiedades farmacológicas de los AL. Potencia y toxicidad <sup>(39,40)</sup>

La mayoría de estos fármacos presentan una alta eficacia y han sido experimentados en la práctica clínica ampliamente, sin embargo no por ello están exentos de toxicidad, que es su principal inconveniente. Los últimos anestésicos comercializados y las moléculas sobre las que actualmente se sigue investigando, persiguen mejorar el perfil de seguridad de este tipo de fármacos como ventaja diferencial respecto a los activos anestésicos tradicionales. <sup>(41)</sup>

	Latencia (minutos)	Duración (minutos)		Dosis máxima (mg/kg)
		Con adrenalina	Sin adrenalina	
<b>Ésteres</b>				
Procaína	5	13-30	30-90	20
Tetracaína	5-10	120-240	240-480	1.5
<b>Amidas</b>				
Lidocaína	1	30-120	60-400	7 (4,5 con adrenalina)
Mepivacaína	1	30-120	60-400	7 (4,5 con adrenalina)
Bupivacaína	1-5	120-240	240-480	1.5

Tabla 6. Propiedades farmacológicas de los AL. Latencia y dosis máxima

### 3.8 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AL

El mecanismo específico de acción de los AL aún no está totalmente definido. Se sabe que los AL se unen a un receptor de la membrana celular nerviosa, lo que provoca una disminución de la permeabilidad al sodio; de tal forma que la despolarización se ralentiza y no se consigue alcanzar el potencial umbral, ni provocar el potencial de acción. <sup>(42)</sup> En la actualidad

existe varias teorías acerca del mecanismo de acción de los AL. Una de las más importantes y avaladas por los distintos autores es la teoría de los receptores específicos.

### 3.8.1 Teoría de los receptores específicos

Los estudios de Takman (1975) y de otros autores postulan que existen varios receptores específicos para la acción de sustancias que actuarían como AL tanto a nivel extra como intra-citoplasmático, de tal manera que se puede obtener una clasificación de sustancias anestésicas según el lugar de acción: <sup>(43)</sup>

– Tipo A: Cuya acción se localiza en el exterior de la membrana, a nivel de los canales iónicos. En este nivel se encontrarían ciertas biotoxinas como la tetrodoxina y la saxitoxina.

– Tipo B: Cuya acción se localiza en el interior de la membrana nerviosa como serían los análogos de la lidocaína y ciertos venenos de escorpión.

– Tipo C: Con una acción independiente del receptor. Como es la benzocaína cuya acción parece expresarse en la propia membrana citoplasmática alterando su configuración y por consiguiente alterando la configuración de los ionóforos por alteración de la membrana adyacente.

– Tipo D: Que serían las sustancias que actuarían tanto a nivel de un receptor como mecanismos independientes en base a su dualidad como sustancia catiónica o como base sin carga. Sobre este tipo de receptores actuarían la mayoría de los AL con utilidad clínica en la actualidad.

Los investigadores afirman que los AL dependiendo de su clasificación ejercen su acción anestésica en base al bloqueo del canal de sodio voltaje dependiente, que son los canales más frecuentes en las membranas de los axones. Una premisa fundamental es que los AL de uso clínico habitual son del tipo D y deben penetrar hasta su lugar de acción en el canal iónico desde

su polo interior, lo cual tiene una serie de implicaciones interesantes. Los AL parecen actuar de manera no específica interactuando con la fenilalanina y la tirosina en el segmento (S6) del dominio IV que se encuentra aproximadamente a un tercio de la distancia total del canal o ionóforo. Por otro lado, los AL comúnmente empleados parecen también influir en otro tipo de canales iónicos ( $\text{Ca}^+$  y de  $\text{K}^+$  principalmente) aunque la menor afinidad de estos canales a la conformación molecular de los anestésicos explica que se necesiten mayores concentraciones de fármaco para bloquearlos.

Se han identificado varios tipos de canales de  $\text{Na}^+$  (Hasta 9) cada uno de ellos con pequeñas variaciones en su estructura. Por tanto resulta lógico pensar que la afinidad electrostática entre la cadena amino-ácida del canal iónico y la molécula del anestésico puede variar según sea el tipo de canal iónico y según la molécula del anestésico, lo que puede condicionar las respuestas clínicas variables de cada tipo de AL. <sup>(30)</sup>

Los AL usados en la actualidad deben penetrar primero al interior axoplásmico y desde allí llegar a su lugar específico de acción. Por tanto, para que actúe el anestésico y exista bloqueo del canal, es necesario que la puerta de activación localizada en el polo intra-citoplasmático esté abierta (estado activo O). Esta sería la razón que explicaría que los lugares donde el impulso nervioso es continuo, especialmente en órganos con membranas excitables como corazón y sistema nervioso central, sea donde la frecuencia de estimulación o de apertura/cierre del canal sea mayor y por tanto, esta circunstancia condiciona los principales efectos indeseables asociados a la toxicidad sistémica mediada por AL. Esta especificidad de acción, se puede explicar por tanto porque el bloqueo fásico o uso-dependiente necesita de una menor concentración de fármaco que la usada para bloquear el impulso de un nervio en reposo (Bloqueo tónico) y por tanto, los efectos tóxicos de estas moléculas cuando alcanzan el sistema vascular y se distribuyen por todo el organismo son más notables a nivel cardiaco o cerebral, dado que son tejidos con un nivel de excitabilidad permanente.

La evidencia actual nos permite afirmar que los AL actúan a nivel de los canales de  $\text{Na}^+$  bloqueándolos desde el interior de la membrana. Esta apreciación es muy importante para su uso clínico, dado que implica que la molécula debe atravesar la membrana citoplasmática por difusión pasiva no iónica y actuar mientras el canal está abierto para llegar al interior del canal y bloquearlo. El AL debe por tanto atravesar con facilidad las membranas liposolubles y ser activo intra-citoplasmáticamente de manera que permita una disociación adecuada del mismo en el sitio donde se produce el bloqueo. (29,30)

### 3.8.2 Acción sobre la fibra nerviosa

Los estímulos nerviosos generan un impulso, potencial eléctrico o potencial de acción que se propaga por la fibra nerviosa manteniendo la misma intensidad inicial (*Figura 2*). La diferencia de potencial resultante entre la parte interna y la parte externa de la membrana del axón es debida a la permeabilidad selectiva de la misma a ciertos iones, siendo los más implicados en la transmisión nerviosa el ion  $\text{Na}^+$  y el ión  $\text{K}^+$ . La estructura de bicapa fosfolipídica de la membrana celular impide la libre circulación de iones del interior al exterior celular por su alta hidrofobicidad, por lo cual los cambios en la permeabilidad de la membrana son el resultado de la apertura y cierre de canales iónicos-ionóforos que permiten el paso de iones a través de la membrana.

La membrana neuronal en estado de reposo mantiene una diferencia de potencial de 60-90 mV mediante la bomba  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , un mecanismo activo que introduce iones potasio en el interior celular y extrae iones sodio hacia el exterior. La membrana en esta situación está despolarizada, estando los canales de sodio en reposo e impidiendo así el paso de  $\text{Na}^+$  a través de ella. (41)

Al producirse un estímulo nervioso se inicia la despolarización de la membrana; se activan los canales de  $\text{Na}^+$ , permitiendo la introducción al espacio intracelular de iones  $\text{Na}^+$ . Al alcanzarse la máxima despolarización, la permeabilidad del canal de sodio disminuye bloqueando la entrada de este ión al interior celular. Paralelamente, el canal de  $\text{K}^+$  incrementa su

permeabilidad facilitando que el ión  $K^+$  pase del espacio intracelular al extracelular por gradiente de concentración. El paso siguiente es la repolarización de la membrana: el restablecimiento de las condiciones iniciales, siendo los iones  $Na^+$  y  $K^+$  transportados, en dirección inversa, gracias a la bomba de  $Na^+-K^+$  y pasando el canal de sodio de estado inactivo a estado de reposo.

En condiciones normales, el impulso nervioso o potencia de acción se transmite periféricamente hasta llegar a otro canal iónico cuya apertura perpetuará el cambio de polaridad y permitirá el avance de forma autónoma de dicho impulso.

Los AL impiden la propagación de los potenciales de acción en las membranas neuronales mediante el bloqueo de los canales de  $Na^+$  voltaje dependientes, disminuyendo así la entrada de ión  $Na^+$  al espacio intracelular. Para la consecución de esta acción es fundamental que estos fármacos atraviesen la membrana nerviosa y se unan al receptor situado en la porción interna de la región transmembrana del canal (lado citoplasmático de la misma). La forma no ionizada del anestésico es la que actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal, no obstante, una vez se halla en el interior del canal, la forma ionizada es la causante de la interacción con el receptor y por tanto, de la actividad farmacológica. <sup>(41)</sup>

El bloqueo del canal en su forma inactiva conlleva que el número de potenciales de acción que el nervio es capaz de transmitir por unidad de tiempo disminuya, de forma que al aumentar la concentración de anestésico que interacciona con el receptor se alcance un bloqueo completo, siendo entonces el nervio incapaz de despolarizarse.

La cascada de eventos es la siguiente <sup>(44)</sup>: Difusión de las formas no ionizadas (base) a través de la vaina nerviosa y la membrana.

1. Reequilibrio entre las formas base y catiónica en el axoplasma.

2. Unión del catión al receptor dentro del canal del  $\text{Na}^+$ , provocando su bloqueo. y con ello la inhibición de la conducción de  $\text{Na}^+$ .

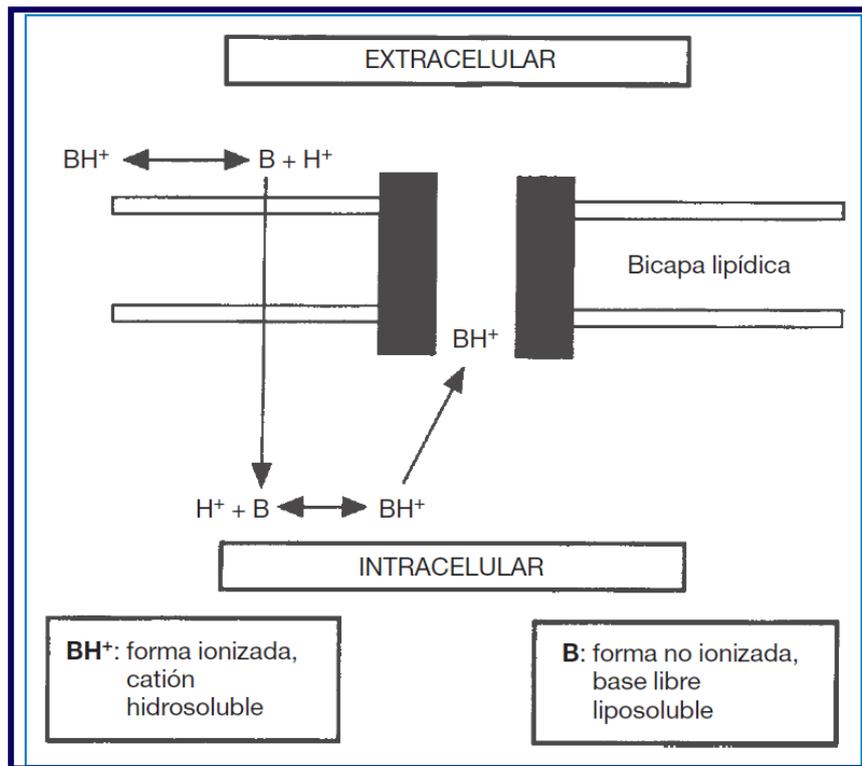


Fig. 2. Mecanismo de acción de los anestésicos locales

### 3.8.3 Secuencia en la acción de los anestésicos locales

Los AL provocan bloqueo de la transmisión del potencial de acción y, por tanto, evitan la transmisión nerviosa específica de dicha fibra anestesiada. <sup>(28)</sup> (Tabla 7) Estos actúan sobre los axones bloqueando el canal de sodio de la membrana y disminuyendo la tasa de despolarización del potencial de acción, lo que impide que se propague el impulso nervioso a través de la fibra nerviosa provocando un bloqueo reversible.

La primera sensación en abolirse es la dolorosa, y los estímulos discontinuos son más precoces que los continuos, por lo que desde un punto de vista clínico el paciente no puede percibir los pinchazos de la aguja (estímulos discontinuos) y sí los cortes del bisturí (estimulo continuo), por lo que se debe esperar unos minutos antes de inyectar una dosis mayor de AL (Figura 3); posteriormente se produce la anestesia térmica, la táctil y por

último la vibratoria. Igualmente, la reversión del bloqueo se producirá en orden inverso. <sup>(26)</sup>

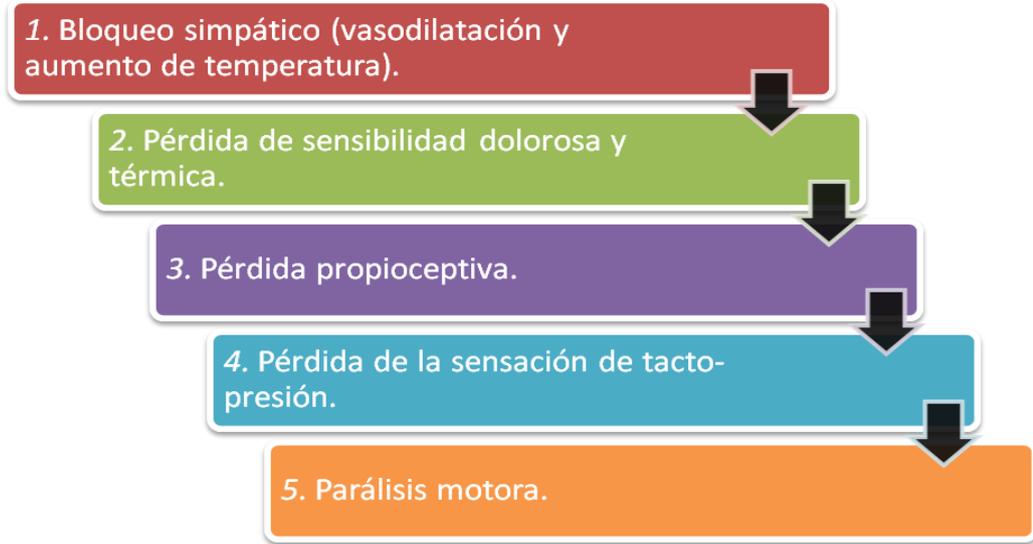


Fig. 3. Secuencia bloqueo de los anestésicos locales

SECUENCIA DE ACCION DE LOS ANESTESICOS LOCALES



Tabla 7. Secuencia de acción de los AL <sup>(39)</sup>

### 3.9 FACTORES QUE DETERMINAN LA ACCIÓN DEL AL

Son múltiples los factores que pueden condicionar la farmacocinética de un AL y por tanto su latencia. Estos dependen no sólo de la estructura química de la molécula de anestésico (intrínsecos) sino también de las características del medio y del lugar anatómico donde se administra. Su acción se ve condicionada por varios Factores: <sup>(41,45)</sup>

#### 3.9.1 Factores físicos

- ✓ **El tamaño/tipo de la fibra** sobre la que actúa condiciona su efecto produciéndose un bloqueo diferencial que se genera tras la administración de un agente anestésico. El primer efecto que aparece es el simpaticolítico (vasodilatador) como consecuencia de la abolición del estímulo mediado por las fibras B seguido por la abolición del estímulo doloroso y térmico mediado por las fibras C $\delta$  y A $\delta$ .

La acción anestésica se aprecia sobre cualquier membrana excitable, es decir, los AL pueden actuar en cualquier punto de una neurona (soma, dendritas, axón, terminación sináptica y terminación receptora), en cualquier centro o grupo neuronal (ganglios, núcleos y áreas) e, incluso, en la membrana muscular y en el miocardio. Existen distintos tipos de fibras con distinta sensibilidad frente a la acción anestésica, pero, en general, hay un orden de pérdida de la sensibilidad: dolor, temperatura, tacto y propiocepción. <sup>(30)</sup>

El diámetro de la fibra y el mayor o menor revestimiento de mielina hace que estas mismas fibras sean también las primeras en bloquearse ya que en el caso de las C ausencia de revestimiento de mielina es total.

- ✓ **Cantidad de fármaco disponible** en el lugar de acción o concentración mínima inhibitoria: la cantidad de fármaco disponible en el lugar de acción para que se materialice la interacción anestésico–receptor, que será un factor crítico para que se produzca el bloqueo de la conducción nerviosa. Esta interacción es reversible y el anestésico dejará de ser activo cuando su concentración caiga por debajo de un nivel crítico.

- ✓ **Características farmacológicas** del propio anestésico, de los excipientes y de la forma galénica en la que se vehicula.
- ✓ **La frecuencia del impulso:** la repetición del impulso y por tanto la mayor actividad del canal de sodio en respuesta al cambio de potencial facilita que el fármaco alcance más rápidamente el lugar específico de acción. Para que ello ocurra, el anestésico tiene que acceder al espacio axoplasmático siendo preciso que los canales permanezcan abiertos o inactivos, es decir, estén en fase de despolarización.

### 3.9.2 Factores que influyen en la potencia, efectividad y latencia

La potencia anestésica va ligada a cinco factores principalmente. <sup>(42)</sup>

■ **Liposolubilidad:** La liposolubilidad o lipofilia de la molécula determina la *potencia* del AL, ya que para ejercer su acción farmacológica, los AL deben atravesar la membrana axonal constituida en un 90% por lípidos. Por ello los AL más lipofílicos tienen una entrada más rápida y un efecto más duradero en el tiempo. Existe una correlación directa entre el coeficiente de liposolubilidad de los distintos AL y su potencia anestésica.

Un factor que incide en la potencia anestésica es el poder vasodilatador de la molécula ya que condiciona la redistribución tisular <sup>(44)</sup> propiedad intrínseca de cada AL (la lidocaína es más vasodilatadora que la Mepivacaína). Casi todos los AL tienen capacidad vasodilatadora intrínseca, excepto la cocaína. *In vivo* lidocaína tiene mayor vasodilatación que mepivacaína. A mayor liposolubilidad existe un mayor efecto anestésico y duración, pero también una mayor toxicidad. <sup>(39)</sup>

■ **Concentración y volumen de la disolución:** A mayor concentración mayor efecto; hasta un límite donde el incremento de la dosis produce una mayor toxicidad, sin aumento significativo en el poder anestésico.

■ **Perfusión de la zona:** En zonas muy perfundidas se absorbe y se elimina antes el AL, disminuyendo su efecto; zonas muy perfundidas corresponden a la cara, el cuero cabelludo, tejidos infectados e inflamados. <sup>(39)</sup>

■ **Asociación a vasoconstrictor:** Asociado al AL reduce la absorción y, por tanto, aumenta la duración de su efecto. La concentración de adrenalina utilizada suele ser de entre 1:100.000 y 1:200.000 aunque en algunas áreas como la boca, la evidencia científica muestra que concentraciones superiores son seguras. El perfil de seguridad viene condicionado en parte por el efecto simpático-lítico (vasodilatador) que la mayor parte de los AL del grupo amida tienen y que contrarresta en parte el efecto del vasoconstrictor. <sup>(7,8)</sup>

■ **pH del medio:** Un pH bajo, como el existente en tejidos inflamados, disminuye el efecto del AL por ionizarse su molécula e impidiéndose que llegue al lugar de actuación.

Los AL son bases débiles que poseen un valor de  $pK_a$  variable entre 7.5-9 y están ionizados parcialmente a pH fisiológico (Tabla 8). La fracción no ionizada liposoluble, es la fracción capaz de atravesar las vainas lipófilas que cubren el nervio (mielina) y por tanto la fracción capaz de acceder hasta el axón. Los anestésicos que posean un valor de  $pK_a$  próximo al pH fisiológico del tejido presentarán mayor proporción de forma no ionizada y serán los que con mayor rapidez penetren a través de las membranas de los nervios hasta el espacio intra-axonal e inicien su acción anestésica, presentando una latencia más corta. Sin embargo, la forma activa del fármaco es la molécula ionizada –cargada positivamente–, que será la forma que tenga capacidad de interaccionar con el receptor y por tanto, mediar en la acción anestésica. <sup>(44)</sup>

Anestésico	Tipo <sup>1</sup>	Potencia relativa		Lipofilia relativa	pK <sub>a</sub>	Latencia (min.)	Duración (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Conc <sup>2</sup>	Dosis máxima <sup>3</sup>	
		Analgésica	Tóxica							S/V	C/V
Bupivacaína	A	12	8	30	8,1	5'	6-8	2,7	0,25-0,5	300	200
Clorprocaína	E	1	1	0,6	9,1	9'	0,5-1	0,1	1-3	800	600
Ropivacaína	A	10	8	25	8,1	4'	4-6	2,5	0,5-1	400	300
Lidocaína	A	2	2	3,5	7,8	3'	1-2	1,5	0,5-2	500	300
Mepivacaína	A	2	2	2	7,7	4'	2-3	2	0,5-2	500	300
Prilocaina	A	2	2	2	7,8	2'	1-3	1,5	0,5-3	600	400
Procaína	E	1	1	0,6	8,8	10'	0,7-1	0,1	1-2	750	500
Tetracaína	E	12	10	80	8,4	15'	3-5	-	0,25-1	300	200

**Notas.-** (1) E= Ester; A= Amida. (2) Concentración habitualmente utilizada. (3) Expresada en miligramos (mg), S/V= Sin vasoconstrictor; C/V= Con vasoconstrictor.

Tabla 8. Tipos y características de los AL. Cinesi-Gomez <sup>(8)</sup>

Tanto el pH de la formulación galénica en la que se vehicula la molécula de AL, como el pH de los tejidos donde se administra son factores determinantes a la hora de condicionar la efectividad del AL. Los tejidos inflamados y/o infectados poseen un pH ácido por la acumulación de radicales libres. En esas zonas se ve reducido el efecto anestésico del AL administrado.

Los AL utilizados en la práctica clínica habitual se hallan disueltos en agua y su pH oscila entre 6 y 7, lo cual hace que su base no se encuentre ionizada; lo que a su vez provoca que sea lipofílica y que atraviese con facilidad las membranas celulares, la pared capilar y las barreras hematoencefálica y placentaria. <sup>(8)</sup>

Uno de los factores que más condiciona la disociación de la molécula de AL y por tanto su latencia, es el Pk<sub>a</sub> o constante de disociación. Se llama pK<sub>a</sub> a la magnitud que cuantifica la tendencia que tienen las moléculas a disociarse en solución acuosa. Esta magnitud depende del pH y se ha calculado para cada uno de los AL a pH sanguíneo (7.4). El pK<sub>a</sub> de la lidocaína es de 7.9 estando el 25% de la molécula en forma no iónica activa

(NH) mientras que el  $pK_a$  de la bupivacaína, es de 8.1 con tan sólo un 18% en forma NH lo que explica que en las mismas condiciones de concentración y temperatura la latencia de la bupivacaína sea mayor que el de lidocaína.

El  $pK_a$  es una situación estable que nos da información sobre la capacidad del fármaco para atravesar de forma pasiva las membranas y por tanto determina, la velocidad de inicio, de acción de los AL que estará condicionada por el  $pK_a$  de cada molécula de AL y especialmente por el grupo amina de la molécula.

Los AL tienen un  $pK_a$  ligeramente básico, algo superior al fisiológico ( $pK_a$  7.7-8.9). Puesto que los AL son bases débiles, aquellos en los que su  $pK_a$  se acerque más al pH fisiológico (7.4) tendrán mayor porcentaje de fracción no iónica disponibles y por tanto menor será su latencia. Cuando se inyecta un AL en un tejido a pH 7.4, el porcentaje de AL en forma no iónica (activa) será mayor cuanto menor sea su  $pK_a$ .

El porcentaje de un determinado AL presente en forma básica no ionizada, cuando se inyecta en un tejido a pH 7.4 es inversamente proporcional al  $pK_a$  de ese AL. Por lo tanto, fármacos con  $pK_a$  próximo al pH fisiológico tendrán un inicio de acción rápido y a la inversa. <sup>(44,46)</sup>

Las moléculas ionizadas son incapaces de atravesar la membrana celular, por ello el pH del tejido influye mucho sobre la eficacia de los AL. Así, en los tejidos a infiltrar con pH ácido, como en el caso de tejidos infectados, los AL tienen menor efecto.

Atendiendo a las propiedades físico-químicas de los AL, podemos decir que junto con el área anatómica, concentración y uso concomitante de vasoconstrictores, son tres los factores que determinan la acción del anestésico:

- La liposolubilidad, que determina la potencia del AL.
- El grado de unión a proteínas, que determina la duración de acción.
- El  $pK_a$ , que condiciona la latencia del AL.

### 3.10 COMBINACIÓN DE ANESTÉSICOS LOCALES

Durante décadas y aún en la actualidad, la mezcla de varios AL ha sido una práctica habitual. Mezclar un AL de inicio rápido y duración intermedia como lidocaína o mepivacaína con uno de inicio lento y larga duración como bupivacaína o ropivacaína resulta habitual en clínica para la realización de bloqueos nerviosos con el objetivo de obtener un efecto anestésico rápido y a la vez duradero en el tiempo que permita un adecuado control postoperatorio del dolor.

La evidencia disponible sin embargo, muestra que el efecto derivado de la combinación de AL es impredecible. Si bien los datos disponibles muestran un ligero beneficio en términos de reducción del inicio de acción de la solución anestésica, los profesionales que la emplean deberían ser también conscientes de una posible reducción en la duración de la analgesia postoperatoria. La combinación puede resultar útil en aquellos casos en los que se requiera una latencia más corta y en procedimientos donde no se espere un dolor postoperatorio significativo.

Por otro lado, es importante tener en cuenta, especialmente cuando se necesitan volúmenes de AL importantes, que la asociación de varios anestésicos a determinadas concentraciones, modifica la potencia anestésica de cada uno de los agentes empleados por separado. De tal manera que, desde el punto de vista práctico deberíamos considerar que el potencial tóxico de la solución resultante de mezclar el mismo volumen de dos AL como lidocaína o mepivacaína con bupivacaína modifica la dosis de seguridad de la solución empleada haciendo que esta se comporte, en términos de toxicidad, como si se tratara desde el punto de vista práctico, de una solución de sólo bupivacaína (Toxicidad aditiva). Por tanto, cuando la velocidad de inicio de acción de un agente AL no sea una prioridad y se requiera una acción prolongada del efecto anestésico, la opción de emplear un solo AL de larga duración como bupivacaína o ropivacaína es más segura y eficaz que la coadministración de más de un AL cuyo potencial tóxico resultante desconocemos con exactitud. <sup>(35)</sup>

### **3.11 IMPORTANCIA DEL PH DE LAS SOLUCIONES ANESTÉSICAS**

La mayoría de los AL del grupo amida empleados en clínica son bases débiles y son escasamente solubles e inestables en agua. Por ello, estos deben combinarse con un ácido fuerte (CIH) para obtener así una sal estable y soluble en agua a pH entre 4-7. Los AL tipo éster son también rápidamente hidrolizados en medio alcalino por lo que sus preparaciones suelen tener un pH menor. Cuando una solución anestésica es infiltrada, el poder tampón de los tejidos eleva el pH dejándolo en un valor normal que corresponde a 7.4. La mayoría de los AL de origen sintético tiene un efecto simpaticolítico y por ende vasodilatador; esta condición les hace perder efectividad ya que rápidamente son absorbidos en la circulación sanguínea disminuyendo el tiempo en que están en contacto con el nervio y por lo tanto la duración de su efecto. La mayoría de las soluciones anestésicas sin vasoconstrictor tiene un pH que oscila entre 5.5 y 7.2. Para contrarrestar este efecto, se emplean soluciones anestésicas con vasoconstrictor que suelen tener un pH más ácido a causa de la presencia del agente antioxidante bisulfito sódico que con frecuencia se añade para conservar la adrenalina y retrasar su oxidación. La adición de este antioxidante provoca una nueva modificación del pH el que nuevamente acidifica la solución haciendo esta más ácida aun hasta alcanzar niveles de pH de hasta 4.2. <sup>(38)</sup>

### **3.12 MODIFICACIONES DE LAS PROPIEDADES DE LOS AL**

Los AL tienen una serie de propiedades físico-químicas que son relativamente sencillas de modificar por los clínicos. Estas modificaciones van encaminadas normalmente tanto a reducir los tiempos de latencia de los anestésicos como a modificar el dolor tanto de inyección como del dolor postquirúrgico en cirugía ambulatoria. Hay multitud de estudios que avalan el tamponamiento de las soluciones anestésicas, si bien este tipo de soluciones deben ser tratadas con especial delicadeza tanto por su inestabilidad como por estrecho margen de seguridad. El mecanismo fundamental de esta modificación de propiedades físico-químicas se encuentra en la capacidad

de estos aditivos de modificar el  $pK_a$  de las soluciones anestésicas, comportándose estas de formas distintas en función del aditivo empleado. (47,48)

### 3.12.1 Alcalinización de la muestra y empleo de vasoconstrictor

Como se ha comentado anteriormente, los AL son bases débiles, escasamente solubles e inestables en agua. El pH del anestésico no solo determina la proporción de forma no iónica disponible y con ello la latencia, sino que del él depende el dolor en la infiltración. (47) Estudios recientes nos indican que al igual que en la latencia, cuanto más cerca este el  $pK_a$  del anestésico al pH del tejido infiltrado menor será el dolor de infiltración. (24,46-49)

En el caso de los anestésicos de nuestro estudio, cuando se utiliza la lidocaína en inyecciones subcutáneas locales, a menudo los pacientes se quejan de dolor que podría estar relacionado con el pH ácido de la mayoría de las soluciones de lidocaína comerciales, que tienen un pH en torno a 6. Este dolor a menudo se presenta como una sensación de ardor que puede llegar a ser bastante desagradable. Un pH fisiológico se situaría entre 7.35 y 7.45, por lo que es probable que este incremento del dolor resulte del aumento de iones de hidrógeno en el medio ambiente local de los tejidos debido a la acidez de la lidocaína. (24,50)

Todos los AL de origen sintético producen algún grado de vasodilatación cuando son infiltrados. Los vasos sanguíneos de la zona se dilatan produciendo un aumento del flujo sanguíneo en la zona. Esto trae como consecuencia:

1. La absorción del medicamento a la sangre se hace más rápido, permaneciendo el AL menos tiempo en contacto con el nervio con lo cual disminuye la duración del efecto anestésico.
2. Como la anestesia pasa a la circulación sanguínea en forma más rápida y masiva el peligro de reacciones por toxicidad se incrementan.
3. Se produce un mayor sangrado en la zona de infiltración.

Los vasoconstrictores son sustancias que producen la contracción de la pared de los vasos sanguíneos y se agregan a las soluciones anestésicas para contrarrestar la acción vasodilatadora de los anestésicos locales. Los vasoconstrictores que se han empleado pertenecen al grupo de las catecolaminas siendo el más usado en Podología la epinefrina. La epinefrina o noradrenalina es una sustancia que tiene un efecto muy similar a los mediadores de los nervios simpáticos o drogas adrenérgicas.

### 3.12.2 Efectos de la carbonatación y calentamiento de la muestra

Los cambios de temperatura ( $T^a$ ) influyen directamente en el  $pK_a$  de la molécula de AL. Un aumento de la misma hace que disminuya el  $pK_a$  del AL, aumentando la cantidad de fármaco no ionizado y en consecuencia disminuyendo la latencia y mejorando la calidad del bloqueo nervioso. <sup>(51)</sup> Sin embargo, los estudios existentes, indican que si bien la molécula de AL no se ve alterada, al someter a la solución a temperaturas de entre 37°C y 42 °C, cuando esta se asocia a vasoconstrictor, el aumento de temperatura origina cambios en la solución que alteran las propiedades físico-químicas de la epinefrina alterando el pH de la solución y disminuyendo la estabilidad de la misma. Esta alteración se ve condicionada por la degradación del agente estabilizador (bisulfito) que acelera también la degradación de la epinefrina con la consiguiente disminución del efecto vasoconstrictor. <sup>(52)</sup>

En cuanto a la carbonatación (tamponado de la solución anestésica) decir que al añadir dióxido de carbono ( $CO_2$ ) a la solución se favorece su difusión a través de las membranas celulares, disminuyendo la latencia y aumentando la profundidad del bloqueo. Estos efectos se deben a la difusión del  $CO_2$  intracelularmente, con la consiguiente disminución del pH intracelular, lo que favorece la forma iónica activa, que es la que se une al receptor. <sup>(53)</sup> Además el  $CO_2$  puede por sí mismo producir depresión de la excitabilidad neuronal. Actualmente existe bastante controversia sobre su utilización en la práctica clínica habitual, ya que in vivo el  $CO_2$  puede ser tamponado rápidamente. <sup>(26)</sup>

### 3.12.3 Uso de vasoconstrictor: Ventajas y desventajas

El uso de vasoconstrictores junto con los AL está justificado por la mejora del perfil de seguridad del anestésico y también por la mejor visualización que proporcionan al campo quirúrgico, ya que su efecto vasoconstrictor disminuye la hemorragia del campo operatorio. Con frecuencia se añade adrenalina como vasoconstrictor AL. <sup>(28)</sup>

La dosis máxima de adrenalina no debe sobrepasar los 200-250 mg en el adulto o los 10 mg/kg en el niño. La concentración recomendada es una dilución de 1:100.000 o 1:200.000 que se prepara mezclando 0.1 mg de adrenalina (0.1 ml de adrenalina al 1:1.000) en 9 ml de suero salino, para tener una dilución del 1:100.000, aunque la adrenalina es efectiva con dosis tan bajas como de 1:500.000 (0.2 mg en 100 ml de suero salino).

La adición de vasoconstrictor conlleva una serie de ventajas y desventajas, por lo que su uso debe ser adecuado a cada caso. Las ventajas se asocian a una prolongación de la duración del efecto anestésico y aumento de la intensidad del bloqueo, con lo que se requieren dosis menores de AL y se reduce el riesgo de toxicidad de los mismos, por otro lado desciende la velocidad de absorción, por lo que aumenta la dosis máxima (disminuye la toxicidad sistémica) y reduce el sangrado del campo quirúrgico. <sup>(25,28)</sup>

Las desventajas son:

- **Acidificación del medio** disminuyendo el pH (los excipientes hacen que tenga un pH más ácido para evitar la inestabilidad de la solución), con lo que la inyección es más dolorosa. <sup>(54)</sup>
- **Riesgo de necrosis** por vasoespasmo y retraso en la cicatrización. Salvo en zonas muy vascularizadas (boca), se aconseja no sobrepasar la concentración de 1:100.000 (1 mg en 100 ml) para no caer en riesgo de daño tisular, sobre todo en zonas acras y en pacientes con enfermedad vascular. <sup>(11,25,42)</sup>
- **Riesgo de arritmias, HTA e infarto de miocardio.** <sup>(28)</sup>

### 3.12.4 Tamponamiento de AL con bicarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ )

La adición de  $\text{NaHCO}_3$  modifica las propiedades químicas de la solución anestésica elevando el pH de la solución. Este tamponamiento, hace que se altere su equilibrio interno, de tal manera que hay más presencia de AL en su forma no ionizada. Como se ha comentado anteriormente las formas no iónicas de un AL tiene la capacidad de atravesarlas fácilmente las membranas lipídicas y dando como resultado un inicio más rápido del bloqueo nervioso.

Por su estabilidad la mepivacaína y la lidocaína son soluciones anestésicas muy adecuadas para la alcalinización. Normalmente este tamponamiento se realiza agregando 1 mEq de  $\text{NaHCO}_3$  (1 ml de solución estándar 8.4%) por cada 10 ml de AL. Estudios recientes concluyen que la adición de  $\text{NaHCO}_3$  si bien acelera la aparición de los bloqueos nerviosos de la mepivacaína, retrasa la aparición del bloqueo en otros AL. <sup>(35)</sup>

En el caso de la bupivacaína esta debe ser alcalinizada con precaución, ya que se deben usar cantidades mucho más pequeñas de  $\text{NaHCO}_3$  (generalmente 0.12 meq o menos de  $\text{NaHCO}_3$  por cada 10 ml de inyección de AL) para evitar la precipitación de la base insoluble. <sup>(35)</sup>

Una de los principales problemas de la alcalinización de estas soluciones es facilidad con que precipitan. Es importante recordar que incluso en ausencia de una precipitación macroscópica franca, un cambio en el pH podría disminuir la potencia de las soluciones anestésicas locales, si bien la bupivacaína y la lidocaína suelen ser bastante estables las primeras 24 horas después de la adición de bicarbonato de sodio. <sup>(31)</sup>

Actualmente existe cierta controversia en los resultados ofrecidos mediante la alcalinización de los AL con bicarbonato sódico ya que solo tiene efectos significativos para bloqueos de nervios periféricos.<sup>(33)</sup> Debe observarse que mientras la alcalinización tiene el potencial de acelerar el inicio de algunos bloqueos nerviosos periféricos, el tiempo transcurrido desde la colocación del bloqueo nervioso hasta la incisión quirúrgica suele ser

mucho más largo que el tiempo de inicio de los anestésicos locales sin alcalinizar.

El tamponamiento con otros tipos de sustancias es posible, aunque la estabilidad de las mismas dificulta su manejo. El tramadol, la buprenorfina, la dexametasona y la clonidina parecen ser aditivos efectivos en algunas situaciones. En el otro extremo encontramos el midazolam, el magnesio, la dexmedetomidina y que si bien han sido estudiados como aditivos no son recomendados para el bloqueo nervioso debido a la escasez estudios clínicos encaminados a valorar su eficacia y efectos adversos que pudieran producirse. <sup>(35)</sup>

### **3.13 PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AL**

Durante la historia de la administración de anestesia local, el esfuerzo de químicos y académicos ha sido constante para mejorar la eficacia y reducir al mínimo los efectos adversos asociados con la anestesia local. <sup>(22,55)</sup> Productos innovadores continúan reemplazando a los agentes que tienen propiedades inferiores y los protocolos de práctica constantemente se están afinando para evitar prácticas no recomendables. En la actualidad y debido a esta autoevaluación constante dentro de los campos de la salud respectivos, el potencial de eventos adversos con los AL del grupo amida que se comercializan actualmente es muy poco frecuente. Una correcta cumplimentación de la historia clínica, el seguimiento por parte del clínico de las dosis recomendadas así como la correcta aplicación de un protocolo de inyección ayudarán a evitar muchos de los efectos adversos observados asociados al uso de anestesia local, incluyendo reacciones alérgicas. <sup>(22)</sup>

A pesar de que una respuesta alérgica a un AL tipo amida es extraordinariamente rara y tiene una incidencia realmente baja (<0.1% de las reacciones adversas reportadas), los anestésicos locales son capaces de causar reacciones alérgicas, debiendo los clínicos estar adiestrados para tratar y diagnosticar correctamente una verdadera reacción alérgica. <sup>(56,57)</sup> Muy a menudo las reacciones son respuestas psicomotoras de la inyección,

o reacciones alérgicas debido a las soluciones anestésicas locales adyuvante o un efecto sistémico de soluciones de adrenalina. <sup>(58)</sup>

En el pasado, las reacciones alérgicas más importantes a los AL podrían atribuirse a la procaína. Esta, al igual que otros anestésicos del grupo éster, poseen en común que son derivados del PABA que por sus características químicas es un compuesto con gran capacidad antigénica. <sup>(59)</sup>

La incidencia de alergias en el grupo de AL del grupo amida, como anteriormente se ha indicado, es ampliamente aceptado como menor del 1% aunque por desgracia, la mala comprensión de las reacciones adversas y la escasa disponibilidad de pruebas de alergia, ha dado lugar a miedos infundados sobre el uso de anestésicos locales. <sup>(22,58,60)</sup> En el caso de los anestésicos con vasoconstrictor, al bisulfito presente como agente antioxidante se le atribuye un potencial riesgo de sensibilización, por lo que su empleo debe hacerse con cierta precaución en pacientes atópicos y asmáticos.

En cuanto a los AL empleados en nuestro estudio, además de la seguridad por ser AL del grupo amida, hemos de decir que la evidencia científica los sitúa como muy seguros, un estudio reciente en una muestra pediátrica corrobora la seguridad de los mismos, siendo inusuales los casos de complicaciones. <sup>(12,61-63)</sup>

Respecto a los AL con vasoconstrictor, podemos afirmar que pese a la evidencia disponible aún existe cierta controversia en el empleo de vasoconstrictor asociado a los AL en bloqueos digitales. En la actualidad existen múltiples estudios y metanálisis que avalan la seguridad de su empleo. Estos estudios afirman que el empleo de epinefrina en el rango de 1:100.000-1:200.000, son seguros para los bloqueos digitales, evidenciando que a nivel fisiológico la acción vasoconstrictora de la epinefrina es transitoria. <sup>(67-70)</sup>

Actualmente existen muy pocos casos reportados de daño inducido por epinefrina a pacientes con riesgo de mala circulación periférica a pesar del riesgo teórico de vasoconstricción dañina inducida por epinefrina, si bien

estos se centran en fenómenos de Raynaud y alteraciones circulatorias severas. <sup>(66-69)</sup> Esta falta de complicaciones nos lleva a sugerir que el riesgo de vasoconstricción a los dedos inducida por epinefrina puede ser exagerada.

En cualquier caso, es importante la valoración de los problemas subyacentes que pueda presentar el paciente, de hecho la presencia de estos, puede complicar la normal evolución del procedimiento, ya que al efecto del vasoconstrictor habría que sumar los efectos propios de problema de base del paciente lo que podría potenciar el efecto isquémico, llegando a casos de gangrenas digitales. <sup>(66-69)</sup> La evidencia científica existente es amplia habiendo autores que defienden que es tal la seguridad de la lidocaína 1% con epinefrina 1:100.000 que las cirugías de muñeca, mano y dedos se pueden realizar con seguridad, sin sedación, sin torniquete y sin anestesiólogo. <sup>(70)</sup>

### **3.13.1 Efectos adversos de los AL**

Los AL pueden producir reacciones adversas de distinto grado y a diferentes niveles. Las reacciones menos graves son las locales, normalmente asociadas a la punción con aguja, manifestándose en forma de edema, eritema, prurito, isquemia y hematoma. Los efectos adversos pueden producirse de forma local (equimosis/hematoma, infección, lesión del nervio o sistémica). <sup>(71-74)</sup>

La mayoría de los efectos secundarios sistémicos se producen por sobredosificación, generalmente por inyección intravenosa accidental. Existe una mayor toxicidad a mayor potencia, a mayor velocidad de administración, de absorción y difusión, así como a mayor toxicidad intrínseca del AL (la bupivacaína tiene mayor toxicidad intrínseca que la lidocaína, aunque su velocidad de absorción en el punto de inyección es más lenta).

### **3.13.2 Toxicidad de los AL: Manifestaciones clínicas**

La toxicidad sistémica de los AL se puede producir en cualquiera de las situaciones clínicas en las que se estas soluciones son empleadas. <sup>(75)</sup>

Podemos afirmar que la toxicidad sistémica depende directamente de los valores plasmáticos, que se relacionan más con la absorción a partir de determinado lugar de inyección que con la dosis administrada y es inducida por un aumento de su concentración plasmática no unida a la proteína. (75-78) Los AL aminoésteres son menos tóxicos debido a que su hidrólisis es rápida por acción de las pseudo-colinesterasas plasmáticas. La toxicidad depende también de la fracción ionizada que es función del  $pK_a$ , así como la liposolubilidad. La fracción ionizada es del 65% para lidocaína, mepivacaína y etidocaína, del 80% para bupivacaína y del 90% para cloroprocaina y tetracaína.

	SIN ADITIVOS	CON ADRENALINA	DOSIS TOTAL 24H
2 CLOROPROCAINA	800 mg	1000 mg	
LIDOCAÍNA	300 mg	500 mg	
PRILOCAINA	500 mg	600 mg	
MEPIVACAINA	300-400 mg	500 mg	
BUPIVACAÍNA	175 mg	225 mg	400 mg
LEVOBUPIVACAÍNA	150 mg	400 mg	400 mg
ROIVACAINA	225 mg	800 mg	800 mg

Tabla 9. Dosis máximas recomendadas de AL (dosis en mg) (79)

La toxicidad sistémica afecta principalmente el sistema nervioso central y es consecuencia de la alta concentración plasmática alcanzada, normalmente por inyección intravascular accidental, y de su rápido paso al cerebro debido a su liposolubilidad, y con menor frecuencia, como resultado de una absorción sistémica del AL desde el lugar de la inyección. La toxicidad afecta a los sistemas cardiovascular y SNS. Puesto que el SNC es, generalmente, más sensible a los efectos tóxicos de los anestésicos locales, es el que se afecta en primer lugar.

La toxicidad a nivel cardiovascular requiere mayor nivel sanguíneo de AL. Está correlacionada con la potencia anestésica del fármaco. En una primera fase producen un aumento de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, por estimulación simpática, para posteriormente producir hipotensión por acción vasodilatadora y finalmente colapso cardiovascular. La manifestaciones se presentarían en este orden cronológico: <sup>(44)</sup>

### **Toxicidad sobre el SNC**

- Leve: acufenos, sabor metálico, parestesias, náuseas, vómitos, vértigo, inquietud.
- Moderada: nistagmos, alucinaciones auditivas y visuales, fasciculaciones, temblor y convulsiones.
- Grave: apnea, parada respiratoria y coma.

### **Cardiotoxicidad**

- Hipertensión, taquicardia.
- Disminución de la contractilidad y del gasto cardiaco, hipotensión.
- Bradicardia sinusal, arritmias ventriculares, parada circulatoria.

### **3.13.3 Prevención de las complicaciones en anestesia local**

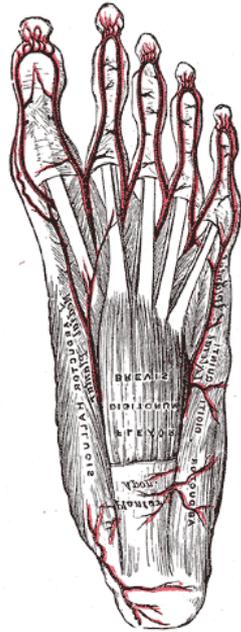
Para evitar las posibles complicaciones descritas anteriormente, siempre tendremos en cuenta las siguientes recomendaciones:

- No sobrepasar las dosis máximas y usar concentraciones del 1%.
- Esperar 5-10 min. tras la infiltración antes de iniciar la intervención quirúrgica.
- Preguntar por alergias (indagar sobre procedimientos dentales previos).
- Desinfectar generosamente la zona a infiltrar.
- Aspirar la jeringa “siempre” antes de presionar el émbolo, y presionar suavemente. Si aparece aspiración sanguínea, interrumpir la anestesia presionando levemente la zona con una gasa estéril y desechar la jeringuilla, continuando la infiltración con una nueva.
- Si en el momento de la punción apareciera un dolor intenso y generalmente irradiado, es porque hemos lesionado una terminal nerviosa;

en este caso, hay que retirar un poco la infiltración perineural y continuar infiltrando en otra zona.

– Preguntar a menudo al paciente para valorar precozmente cualquier complicación.

### 3.14 VASCULARIZACIÓN ARTERIAL DE LOS DEDOS DEL PIE



La irrigación del pie proviene de ramas de las **arterias tibial posterior y dorsal del pie**. La irrigación de los dedos se realiza a través de arteriolas que provienen de las arterias digitales plantares y dorsales, (provenientes a su vez de la arteria Tibial Posterior) que crean entre ellas abundantes anastomosis, formándose así dos arcos arteriales debido a las uniones de las arterias laterales de los dedos. (Figura 4). La arteria plantar lateral se une al extremo terminal de la arteria dorsal del pie para formar el **arco plantar profundo**, cuyas ramas como se ha comentado anteriormente irrigan los dedos. (80)

Fig. 4. Vascularización arterial del pie y dedos. (58)

En la región plantar también se anastomosan y surgen dos arterias que van hacia la superficie dorsal de la falange distal, donde se bifurcan en una rama proximal y otra distal, que se vuelven a anastomosar con sus homólogas contralaterales, formando así la arcada proximal y distal de la unidad ungueal. (81) En cuanto al sistema venoso es importante decir que no está tan bien definido, formando una red que avanza sin formar venas principales.

### 3.15 ANATOMÍA DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

El sistema nervioso periférico está formado por un conjunto de nervios de diferente grosor y longitud, que tienen la función de recoger los estímulos desde la periferia y de transportar hacia ella la respuesta motora, secretoria o vegetativa que se origine. La mayoría de los nervios son mixtos y están formados por fibras de naturaleza sensitiva, motora y, algunos de ellos,

también de naturaleza simpática. Los nervios desde su origen se dirigen a la estructura anatómica que van a inervar y en su trayecto se dividen, al igual que hacen los vasos sanguíneos, en múltiples ramas colaterales antes de dar sus ramas terminales. El ángulo de las ramas colaterales es generalmente agudo respecto al nervio principal. <sup>(82)</sup>

El tejido conectivo que rodea a los nervios periféricos en toda su extensión está formado por el epineuro, el perineuro y el endoneuro. El endoneuro rodea a los axones de forma individual, éstos se agrupan en fascículos, cada uno de ellos envuelto por el perineuro, y por último el conjunto de fascículos que agrupan a la totalidad de los axones presentes en ese nervio se hallan envueltos por el epineuro.

### 3.15.1 Cubiertas de los nervios periféricos

El endoneuro, el perineuro y el epineuro constituyen las cubiertas de los nervios periféricos. Entre las cubiertas se pueden encontrar fibroblastos, mastocitos, macrófagos, fibras de colágeno agrupadas en haces, fibras elásticas y fibras de reticulina. Estas tres cubiertas de tejido conectivo están presentes a lo largo de toda la extensión del nervio y, a medida que los nervios se van ramificando, este tejido se va adelgazando. (Figura 5)

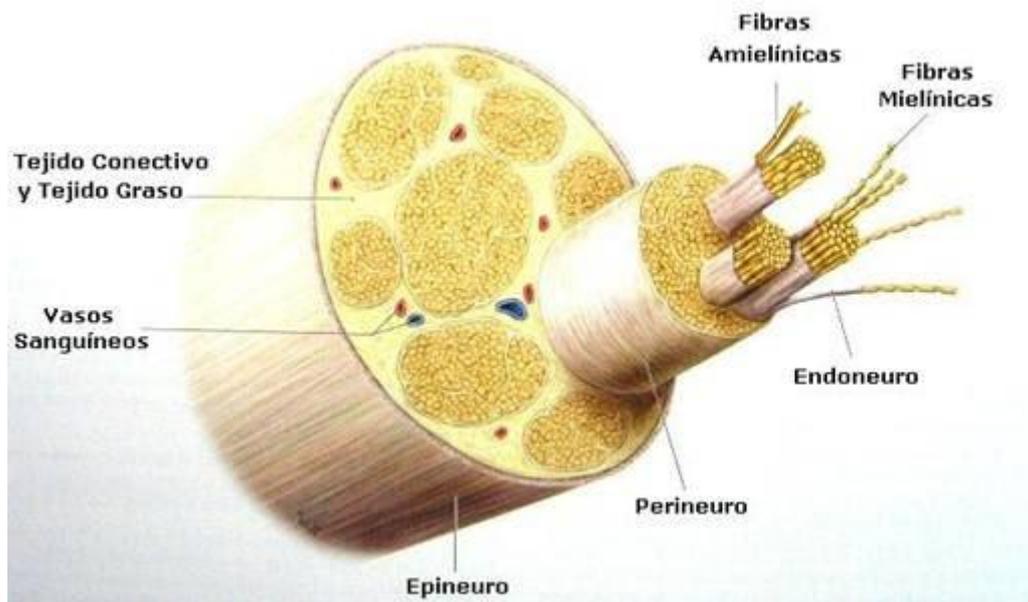


Fig. 5. Cubiertas nerviosas (Netter Anatomía)

## 1. Epineuro

El epineuro es el tejido que rodea y agrupa todos los fascículos y que se condensa sobre la superficie externa del nervio. Su origen es mesodérmico, y su naturaleza, areolar. Por sus características aporta cierta movilidad al nervio al separarlo de sus estructuras vecinas. Esta movilidad está disminuida en los puntos de salida de las subdivisiones, en la aparición de las ramas nerviosas, en la entrada dentro de los haces musculares y cuando existe una estrecha relación con un vaso durante su trayecto, ya que en tal caso el nervio se adhiere más al vaso que al resto de las estructuras que le circundan formando un conjunto neurovascular.

La cubierta que aporta el epineuro no siempre está presente en todos los nervios y, cuando un nervio está formado por un solo fascículo, el epineuro está ausente, o su espesor es tan delgado que es difícil identificarlo. Lo mismo ocurre con los terminales nerviosos, donde el epineuro se adelgaza progresivamente hasta desaparecer. El espesor del epineuro es diferente en cada nervio y en los distintos puntos a lo largo de un mismo nervio. El epineuro está formado principalmente por fibras de colágeno con una disposición longitudinal respecto al eje del nervio, por escasas fibras elásticas, por tejido adiposo, por escasos fibroblastos, por mastocitos, por vasos sanguíneos y por delgadas fibras nerviosas que inervan los vasos. (83,84)

El epineuro, en su conjunto, aporta ciertas ondulaciones en el trayecto nervioso que permiten elongaciones nerviosas durante los movimientos de los miembros. Esta función se suma a la función protectora que ejerce el epineuro frente a una eventual fuerza radial que tienda a comprimir al nervio. Durante la etapa del desarrollo el epineuro aparece después que las células de Schwann, las cuales se encargan de empaquetar los delgados axones. (85) Las células precursoras de las células epineurales y de las células perineurales aparecen a los 15 días de gestación en el nervio ciático del ratón y no antes del año aparecen células que se parecen a los fibroblastos. El diámetro de las fibras de colágeno del epineuro aumenta después del nacimiento.

## 2. Perineuro

El perineuro es la cubierta que envuelve de forma individual cada uno de los fascículos y está formado por un conjunto de láminas celulares y fibras de colágeno interpuestas entre dichas láminas. Entre las láminas de las células perineurales se encuentran los espacios perineurales, ocupados por sustancia amorfa fundamental, fibras de colágeno y escasos fibroblastos. <sup>(82)</sup> Forma una barrera a lo largo del nervio y existen tres zonas donde el perineuro está ausente y pueden comunicarse el epineuro y el endoneuro.

Esto ocurre en las terminaciones nerviosas, a la entrada y salida de los vasos sanguíneos que irrigan los nervios y en el punto donde las fibras de reticulina penetran en el perineuro. En el punto donde los vasos sanguíneos entran y salen de los nervios, el perineuro sólo tiene una delgada lámina que la separa del endoneuro.

La función del perineuro es mantener una presión intrafascicular y garantizar un efecto barrera. El perineuro limita la extensión de infecciones y reacciones inflamatorias asociadas. Si un nervio atraviesa una zona infectada y el perineuro está intacto, no se producen diseminación y neuritis, sino un engrosamiento del perineuro como respuesta al cuadro inflamatorio. Si por el contrario el perineuro está seccionado, la infección penetra en los fascículos y se produce una rápida diseminación. <sup>(86)</sup> A diferencia de lo anterior, la rotura del epineuro no tiene efectos nocivos.

## 3. Endoneuro

El endoneuro es una delicada lámina tubular que rodea directamente las células de Schwann y que contribuye a mantener el medio interno en que se encuentran estas células y los axones. Las características del colágeno en el endoneuro son similares a las del encontrado en el perineuro, el diámetro de estas fibras se midió entre 30 y 60 nanómetros, y entre ellas pueden encontrarse microfibrillas de forma ocasional. <sup>(82)</sup> El endoneuro de los nervios cutáneos contiene más fibras de colágeno que el endoneuro de los nervios más profundos, y esto ocurre posiblemente para aumentar su protección. En cuanto al origen del colágeno endoneural, se cree que es sintetizado por las

células de Schwann, donde coincidentemente se encuentran en mayor proporción que los fibroblastos, en una relación de 9 a 1.

Por otra parte, debemos recordar que estas fibras ya están presentes en esa zona antes de la aparición de los fibroblastos. En los estados inmaduros, durante su formación en el embrión el endoneuro se presenta como grupos aislados de fibras de colágeno entremezclado con las células de Schwann y sumado a unos pocos fibroblastos que forman dicho colágeno. Cuando aparecen los fibroblastos en el endoneuro y comienzan a multiplicarse, la cantidad de colágeno endoneural aumenta abruptamente.

### 3.15.2 Anatomía de los nervios periféricos del pie

Los nervios sensoriales periféricos cutáneos también recorren las regiones laterales del dedo, discurriendo paralelos a la vascularización, siguiendo su trayectoria y llegando a las estructuras epiteliales del aparato ungueal. <sup>(80)</sup>

El nervio peroneo profundo inerva la cara dorsal lateral del primer dedo y la cara dorsal medial del segundo mientras que el nervio cutáneo dorsal medial (rama del nervio peroneo superficial) inerva la cara dorsal lateral del segundo dedo (*Figura 6*). <sup>(80,81)</sup> En cuanto a la inervación plantar del segundo dedo el nervio digital plantar interno (rama del tibial posterior) inerva el segundo dedo tanto en su cara lateral como medial.

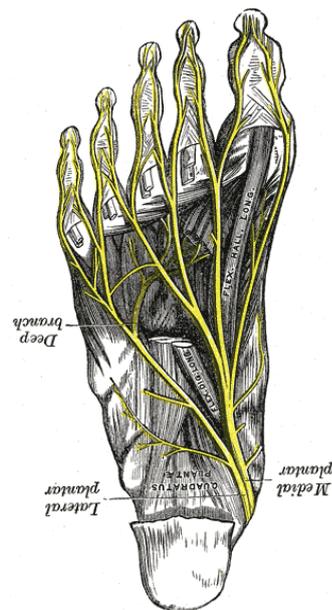


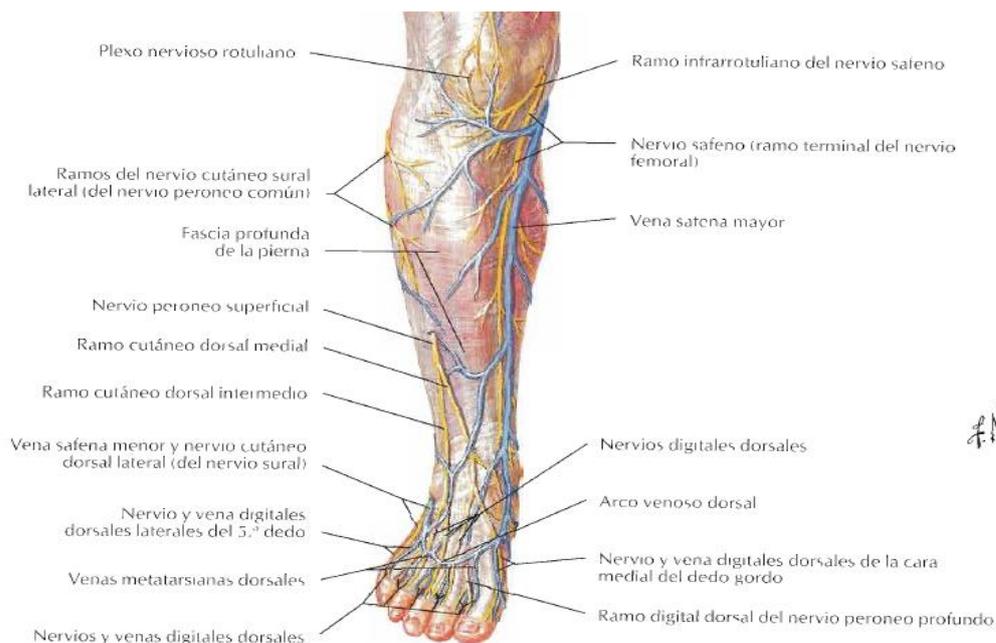
Fig. 6. Inervación del pie

### 3.16 VASCULARIZACIÓN DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

La importancia de la vascularización de los nervios periféricos viene dado porque los axones de los nervios periféricos son vulnerables a la isquemia por la gran distancia que hay entre el cuerpo neuronal y la extensión del axón. Las múltiples anastomosis que existen en los nervios

periféricos permiten asegurar un equilibrio entre las demandas metabólicas y el flujo sanguíneo, así como adaptar las necesidades de los axones ante situaciones de hipoxia, de isquemia, de estrés y de los diferentes estados morfológicos presentes en las diferentes neuropatías. <sup>(87)</sup>

Para asegurar una adecuada irrigación sanguínea, los nervios periféricos tienen dos sistemas vasculares independientes que se anastomosan entre sí. Hay un sistema vascular extrínseco y otro sistema intrínseco (*Figura 7*). El primero está formado por arterias, arteriolas y vénulas que se encuentran en el epineuro, y el segundo está formado por el conjunto de capilares longitudinales que se encuentran dentro de los fascículos y en relación con el endoneuro. La anastomosis entre ambos sistemas vasculares está formada por vasos que se encuentran en el epineuro y perineuro, y gracias a ellos los nervios pueden resistir ante los estados de isquemia. Los vasos endoneurales tienen características propias que les confieren una particularidad funcional, lo cual se pone de manifiesto ante las situaciones de isquemia y de hipovolemia. Los capilares endoneurales son más grandes que en otros tejidos; sin embargo, la distancia entre los capilares es mayor comparada con la de otros tejidos como el cerebro o el músculo.



**Fig. 7. Vascularización miembro inferior (Netter anatomía)**

El gran tamaño de los capilares contrarresta la escasa autorregulación de estos vasos, que tienen una escasa contractilidad, por lo que los nervios son sensibles frente a los cambios de volumen y de la presión de perfusión. A esto se suma la notable distancia intercapilar, que puede convertir en ineficiente la perfusión endoneural, ya que debemos recordar que el flujo sanguíneo del nervio es dependiente de dicha distancia intercapilar, lo cual convierte a estos tejidos en un sustrato más vulnerable al edema endoneural.

Morfológicamente las arteriolas tienen menos músculo liso y lámina elástica interna, lo que hace que sean menos rígidas y tengan una mayor tendencia al colapso cuando aumenta la presión endoneural. <sup>(82)</sup>

### 3.17 BLOQUEOS DIGITALES

Consisten en el bloqueo de los nervios interdigitales. Para la realización de los mismos suele emplearse bupivacaína o lidocaína en cualquiera de sus presentaciones farmacéuticas, aunque en la Podología Española está extendido el uso también de Mepivacaína. Todas estas especialidades farmacéuticas están autorizadas por la AEMPS y se dispensan con receta en las oficinas de farmacia Españolas.

Cualquiera que sea nuestra elección disponemos en el mercado de diversas presentaciones tanto con vasoconstrictor (epinefrina 1:200.000/1:100.000/1:80.000) como sin él. <sup>(88)</sup>

#### ✓ **Indicaciones**

- ✓ Lesiones de los dedos (laceraciones, desbridamiento de heridas, panadizo, cuerpos extraños).
- ✓ Patología de la uña (paroniquia-absceso subungueal, uña encarnada, biopsia ungueal).

#### ➤ **Procedimiento**

Previa antisepsia, se introduce una fina aguja (calibre 27G, 13 mm) (*Figura 8*) en el dorso <sup>(89,90)</sup> de la base de la falange proximal del segundo dedo.



Fig. 8 . Detalle aguja y zona de infiltración

El bloqueo nervioso digital (BND) ideal debe tener inicio rápido, seguro, debe ser fácil de realizar, relativamente indoloro, y producir anestesia completa tanto a nivel plantar como dorsal. <sup>(91)</sup> Como se ha descrito anteriormente, y el caso específico del bloqueo del segundo dedo del pie, la aguja puede penetrar de dos formas, bien un único pinchazo a nivel dorsal <sup>(92,93)</sup> del dedo a la altura de la base de la falange proximal, formando una “V” con el vértice de la misma dorsal, bien en la base de la falange a ambos lados de la misma, siendo esta última denominada técnica tradicional. <sup>(94,95)</sup> Afridi y Cols. describen que, aunque ambas son técnicas plenamente aceptadas y extendidas como métodos de bloqueos digitales entre los cirujanos, la técnica tradicional tiene una mayor latencia y un mayor riesgo de lesiones de las estructuras neurovasculares del dedo por su localización anatómica en las caras mediales y laterales de los mismos. <sup>(92,96)</sup>

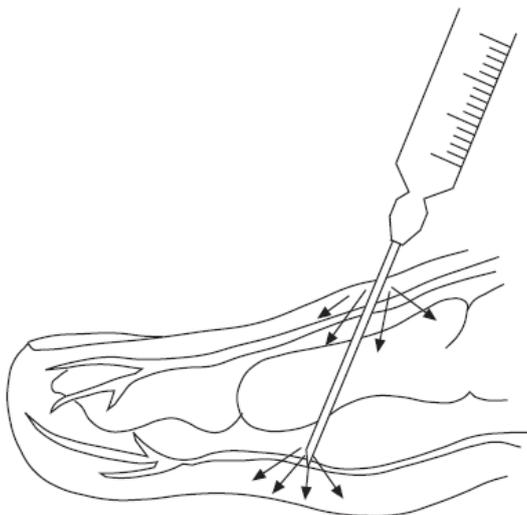
Estudios más recientes comparan la inyección única dorsal frente a la doble, en la que valoran entre otras variables el dolor de inyección y seguridad en la misma concluyendo que no existen diferencias significativas entre ambas. Teniendo en cuenta la literatura científica así como seguridad de los participantes en nuestro estudio, se ha determinado que el

procedimiento seleccionado será el abordaje dorsal único, dado que este es más seguro y no influye en la latencia del bloqueo ( *Figura 9*)<sup>(97-100)</sup>



**Fig. 9. Detalle de infiltración dorsal única**

En ambos casos la aguja calibre 27G (0,4 x 13mm)<sup>(101)</sup> se introduce hasta el punto en el que se calcula que está situado el nervio cutáneo dorsal medial, que inerva el segundo dedo dorsal medial, y una rama del peroneo profundo, que inerva el segundo dedo dorsal medial y, previa aspiración, se inyecta 1 ml de anestésico a cada lado. En nuestro caso al ser la opción seleccionada la punción única a nivel dorsal, para realizar la inyección a cada lado se retira la aguja hasta inmediatamente por debajo de la piel, y se realizará un cambio de plano a la vez que se aspira de nuevo y se inyecta una roncha subcutánea a lo largo de cada cara lateral del dedo.<sup>(28)</sup> (*Figura 10*).



**Fig. 10. Infiltración dorsal (cara lateral)**

En cuanto al dolor de inyección estudios recientes revelan que no hay diferencia en el dolor de inyección entre las dos técnicas, <sup>(102,103)</sup> además el estudio de Afridi y Cols. <sup>(96)</sup>, revela que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en cuanto al dolor de infiltración en ninguna de las dos técnicas por lo que el empleo de uno u otro en nuestro estudio sigue criterios estrictamente de seguridad para los participantes, siendo el bloqueo dorsal único más fácil de realizar y seguro. <sup>(104,105)</sup>

### **3.18 PULSIOXIMETRÍA. FUNDAMENTO Y TÉCNICA**

La pulsioximetría para la evaluación de  $SaO_2$  se basa en la fotopletismografía (PPG), la medición del aumento de la absorción de la luz debido al aumento sistólico del volumen sanguíneo arterial. <sup>(106)</sup> La pulsioximetría se usa para monitorizar continuamente la saturación de oxígeno en la sangre arterial de adultos, pediatras y recién nacidos tanto en sitios donde la monitorización es indispensable como el quirófano, en las unidades de cuidados intensivos o en las unidades clínicas en general. Se ha usado tradicionalmente en poblaciones de pacientes donde la saturación de oxígeno arterial es típicamente superior al 90%, es decir, más del 90% de la hemoglobina funcional en la sangre arterial es oxihemoglobina y menos del 10% es hemoglobina reducida, siendo su precisión menor cuando desciende de este porcentaje. <sup>(106-108)</sup> La saturación de oxígeno en esta población de pacientes rara vez desciende por debajo del 70%. Un valor tan bajo, indica una condición clínica peligrosa para la integridad del tejido, requiriendo generalmente una actuación por parte del clínico. En estas situaciones, un alto grado de precisión en la estimación de la saturación no es clínicamente tan relevante tanto como lo es la tendencia en el tiempo. Al advertir a los clínicos sobre la presencia de hipoxemia, la pulsioximetría puede conducir a un tratamiento más rápido de la hipoxemia grave y posiblemente evitar complicaciones graves. <sup>(107-109)</sup>

En la actualidad la pulsioximetría se ha convertido en una herramienta esencial en la corriente práctica de medicina de emergencia como en anestesiología, pero como con cualquier prueba, los datos que ofrece deben evaluarse críticamente para una interpretación y utilización adecuadas. Es

imprescindible indicar que la detección de hipoxia sólo por indicadores clínicos, suelen ser poco fiables, ofreciendo el pulsioxímetro una evaluación en tiempo real del estado de la oxigenación de un tejido, lo que refleja la eficacia o el fracaso de intervenciones clínicas practicadas sobre los sujetos. (109)

Una de las grandes ventajas de esta tecnología se encuentra en que es una técnica no invasiva teniendo múltiples aplicaciones clínicas y reduciendo las complicaciones que pudieran aparecer en las técnicas invasivas. Otra de las grandes ventajas la encontramos en su amplia disponibilidad y facilidad de uso, dependiendo la correcta interpretación de una comprensión básica de los principios subyacentes así como de las limitaciones inherentes del instrumento.

### 3.18.1 Fundamentos de la pulsioximetría

El principio de la pulsioximetría es del análisis espectral es decir, la detección y cuantificación de componentes de la solución por sus características únicas de absorción de luz. El principio central del análisis espectral es la ley Beer-Lambert (es una relación empírica que relaciona la absorción de luz con las propiedades del material atravesado), que establece que la concentración de una sustancia absorbente en la solución se puede determinar a partir de la intensidad de luz transmitida a través de esa solución, dada la intensidad y la longitud de onda de la luz incidente, la ruta de transmisión longitud y la absorbancia característica de esa sustancia en una longitud de onda específica (coeficiente de extinción). La absorbancia depende de la concentración de solutos (oxihemoglobina y Hb reducida), y la absorbancia puede ser determinada transmitiendo luz de una longitud de onda específica a través de una solución (o tejido) y midiendo su intensidad en el otro lado.

Para llegar a la saturación de oxígeno, las concentraciones relativas de Hb reducida y oxihemoglobina ( $O_2$  Hb) debe ser conocida, y se debe usar una longitud de onda de luz que cada cromóforo absorberá preferentemente.

La *Figura 11* ilustra la diferencia en los espectros de absorción para la Hb reducida y la oxihemoglobina dentro de las longitudes de onda desde el rojo a casi el infrarrojo. Esta diferencia sustancial demostrada dentro de este rango es empleada por dos razones. En primer lugar, la luz roja y la infrarroja cercana penetran fácilmente en el tejido, mientras que la luz azul, verde y amarilla, así como la luz infrarroja de longitud de onda más larga, tienden a ser absorbido por el tejido y el agua. En segundo lugar, los LED, que pueden emitir con fiabilidad una longitud de onda de luz específica, están ampliamente disponibles dentro del rango de rojo a infrarrojo cercano para su uso como fuentes de luz.

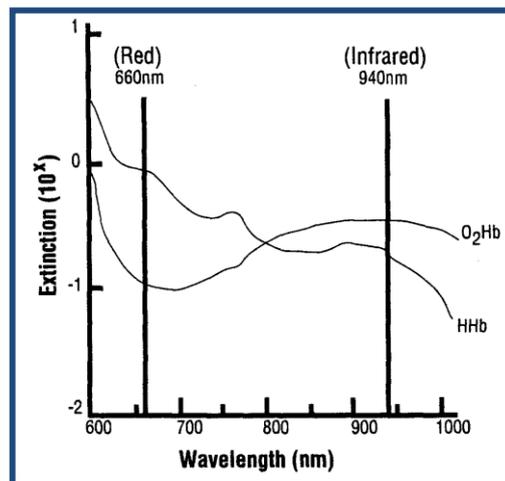


Fig. 11. Curva de extinción de oxihemoglobina (HbO<sub>2</sub>) y hemoglobina reducida (Hb).

### 3.18.2 Limitaciones

Las limitaciones inherentes de la pulsioximetría en diversos entornos clínicos deben ser reconocidas para poder interpretar adecuadamente los resultados. Las principales limitaciones se pueden dividir en varias categorías:

#### 1. Interferencia óptica

Muchas sustancias en la sangre, tanto endógenas como exógenas, pueden interferir ópticamente con la pulsioximetría. Esta interferencia generalmente toma la forma de falsos absorbentes, o componentes además

de la reducción de Hb y O<sub>2</sub>Hb que absorberán la luz dentro de las longitudes de onda rojas y del infrarrojo cercano utilizadas en la pulsioximetría.

## 2. Arterfactado de la señal

Los problemas más comunes en la pulsioximetría surgen de un artefactado de la señal. Este resulta bien de fuentes de señal falsas bien de una baja relación señal-tono. La falsa señal puede surgir de la detección de luz no transmitida (fuentes ambientales o shunt óptico) o de fuentes no transmitidas de señal alterna. Una baja relación señal-tono resulta de una señal inadecuada complicada por un exceso de ruido fisiológico o técnico.

## 3. Falsa señal

El simple sistema de oximetría asume incorrectamente que la suma de la luz absorbida y la luz transmitida es igual a la luz incidente, sin ninguna otra pérdida o ganancia de luz que afecte al detector. La luz ambiental, sin embargo, es potencialmente una fuente importante de interferencia. Para reducir esto, los diseñadores dividieron las actividades de LED y detectores en tres períodos de detección, realizando ciclos a cientos de veces por segundo.

Dos de estos periodos utilizan la luz emitida por los LED en cada una de las dos longitudes de onda incidentes. En el tercer período, ninguno de los LED se activa, y el detector de fotodiodos mide solo la luz ambiental, cuya influencia se elimina posteriormente de los períodos de detección iluminados por LED.

Sin embargo, todavía ocurren casos de interferencia de la luz ambiental. Las fuentes implicadas incluyen iluminación fluorescente, lámparas quirúrgicas, instrumentos de fibra óptica y luz solar.<sup>(107,110,111)</sup>

## 4. Otras limitaciones

La anemia parece afectar negativamente la precisión de la pulsioximetría, aunque el mecanismo no está claro, y puede hacerlo solo en presencia de hipoxia. En teoría, la anemia no debe afectar en absoluto a la

pulsioximetría, ya que la proporción de absorbancias relativas debe preservarse y no debe modificarse por los cambios en la concentración total de hemoglobina dentro de la muestra. Sin embargo, un estudio retrospectivo encontró una subestimación de la saturación de oxígeno por pulsioximetría en sujetos anémicos, inversamente proporcional a la concentración de Hb y más pronunciada en una SpO<sub>2</sub> menos de aproximadamente el 80%. <sup>(112)</sup>

La pigmentación de la piel ha mostrado efectos variables sobre la pulsioximetría. Principalmente, la pigmentación oscura parece dificultar la adecuada penetración de la luz, con un número significativamente mayor de fallos en la detección de señales. Diversos estudios van encaminados en este sentido mostrando que los efectos de la pigmentación proporciona sobre estimaciones en los valores de la saturación de oxígeno, tanto en modelos como en sujetos humanos. <sup>(113)</sup>

En este mismo sentido, existe evidencia de los efectos del esmalte de uñas en pulsioximetría, pero existe poco consenso sobre la ocurrencia o el grado de afectación. Estudios actuales concluyen que los diferentes colores de esmaltes de uñas no producen un cambio clínicamente significativo en las mediciones de pulsioximetría en sujetos sanos; por lo tanto, no es necesario eliminar el esmalte de uñas de forma rutinaria en entornos clínicos, quirúrgicos y de emergencia. Cuando estas se producen, la mayoría de las interferencias parecen surgir de los esmaltes oscuros como azul o negro. <sup>(112-116)</sup>

Finalmente, debe reconocerse que en pacientes que reciben oxígeno suplementario a FiO<sub>2</sub> alto y que muestran una SpO<sub>2</sub> alta (99% a 100%), puede haber una disminución dramática en PaO<sub>2</sub> antes de que se manifieste una disminución correspondiente en la saturación de oxígeno debido a la forma de la curva de disociación de oxígeno-Hb.

### **3.18.3 Exactitud**

Cientos de estudios han examinado la precisión de los pulsioxímetros, con una consistencia en los resultados. <sup>(111)</sup>

En general, los fabricantes actualmente reportan la precisión del pulsioxímetro a una desviación estándar (DS) de  $\pm 3\%$  con saturaciones de oxígeno arterial mayores del 70%. Estas afirmaciones son ampliamente apoyadas en las revisiones más recientes de estudios que abordan la precisión.<sup>(112,116)</sup> Sin embargo, debe reconocerse que este sesgo o error se informa solo con una desviación estándar, por lo que debe duplicarse o triplicarse para expresar un intervalo de confianza del 95% o 99%, respectivamente.

Recientemente la incorporación del cooxímetro de cuatro longitudes de onda in vitro, con una precisión para la saturación fraccionada de  $\pm 1\%$  (2 DS) se ha convertido en la prueba de máxima fiabilidad. Sin embargo, algunos estudios han utilizado dos cooxímetros in vitro, con las mismas limitaciones inherentes al uso de solo dos longitudes de onda como los pulsioxímetros.<sup>(110)</sup>

## 4

# OBJETIVOS



#### **4.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

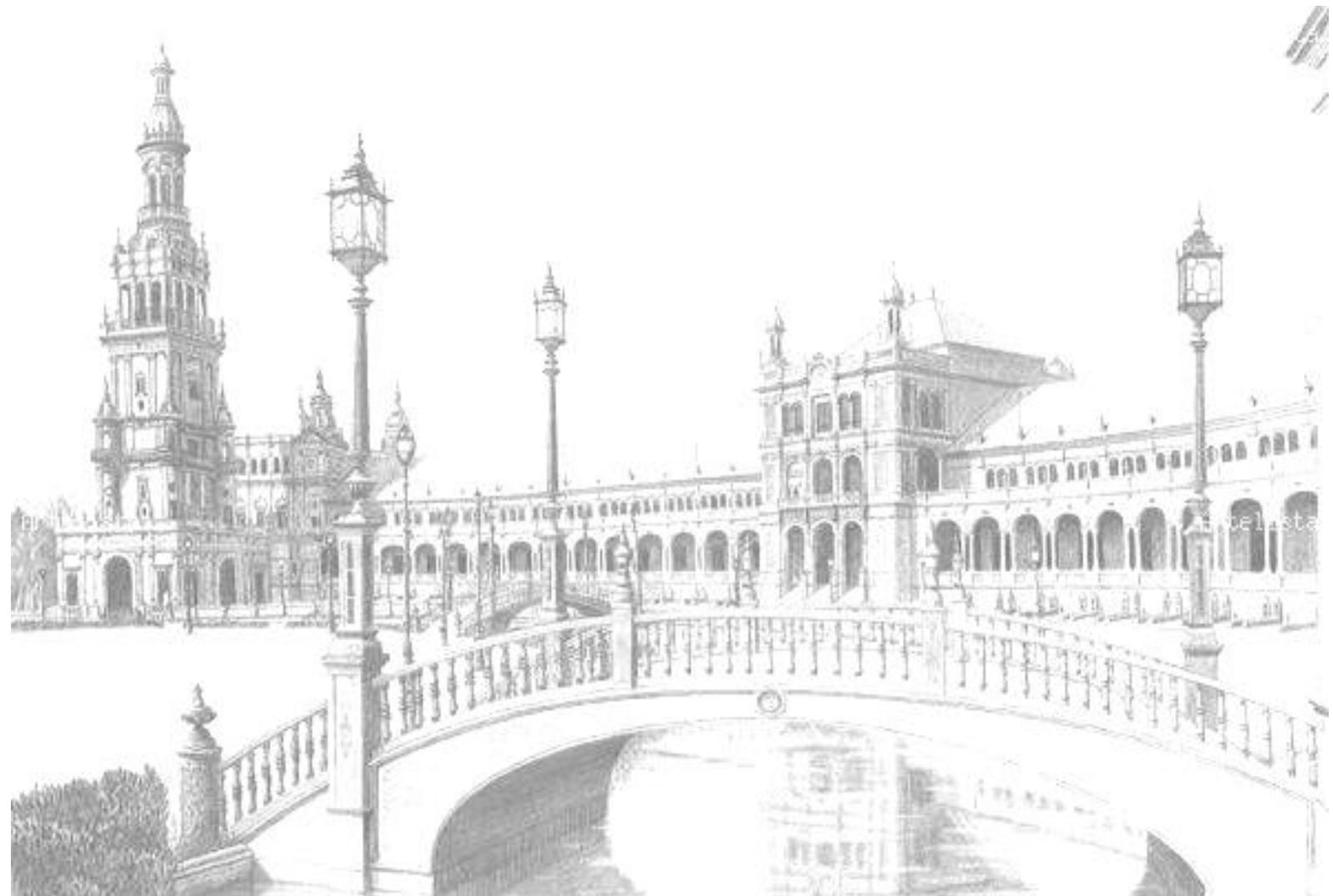
Estudiar de qué forma se ve afectada la latencia de un AL con el uso o no de soluciones anestésicas con o sin vasoconstrictor.

#### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la latencia tanto de lidocaína como de bupivacaína con y sin vasoconstrictor.
2. Evaluar mediante pulsioximetría la saturación de oxígeno en los dígitos infiltrados tras la administración de cuatro diferentes soluciones anestésicas con y sin vasoconstrictor.
3. Establecer si existen diferencias en las saturaciones de oxígeno en función del grupo y en función al género.

5

# *HIPÓTESIS*



**a. Hipótesis nula ( $H_0$ )**

La adición de vasoconstrictor (adrenalina 1:100.000 o 1:200.000) a las soluciones anestésicas de lidocaína al 2% y bupivacaína 0.5% para bloqueos digitales del pie reduce la latencia de los AL empleados.

**b. Hipótesis alternativa ( $H_1$ )**

La adición de vasoconstrictor (adrenalina 1:100.000 o 1:200.000) a las soluciones anestésicas no modifica la latencia de los AL empleados.

6

# *MATERIAL Y METODO*



## 6.1 RECURSOS MATERIALES

### 6.1.1 Material fungible

- Ampollas de lidocaína 2%.
- Ampollas de lidocaína 2% con vasoconstrictor (epinefrina 1:100.000).
- Ampollas de bupivacaína 0.5 % (5mg/ml).
- Ampollas de bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor (epinefrina 1:200.000).
- Jeringas desechables 2cc.
- Agujas desechables calibre 27G (0.4 x 13mm).
- Guantes desechables no estériles.
- Alcohol.
- Gasas estériles.
- Povidona iodada.



Fig. 12. AL empleados en el estudio

# 6

## MATERIAL Y MÉTODO

### 6.1.2 Material ofimático

- Software SPSS versión 26.
- Software MsExcel®
- Software Gpower versión 3.1.9
- Random allocated software versión 1.0.0

### 6.1.3 Otro material

- Tensiómetro.
- Neuropen (estilete romo) para *pinprick test*.
- Recambios neuropen (tips).
- Pulsioxímetro.
- Eco-Doppler.



Fig. 13. Material empleado en ECA

## 6.2 RECURSOS HUMANOS

- Investigador Principal.
- 1 Colaborador asistencial, que realizará las infiltraciones a los sujetos de estudio.

- Un Colaborador que custodiará la hoja de aleatorización y preparará las muestras.

## 6.3 MÉTODO

### 6.3.1 Tipo de diseño

Estudio analítico experimental, transversal y prospectivo, tipo ensayo clínico aleatorizado doble ciego-control, que nos permita analizar tanto si la adición de vasoconstrictor (adrenalina 1:100.000 u adrenalina 1:200.000) a la solución anestésica reduce la latencia del AL empleado ( $H_0$ ), así como determinar el perfil de seguridad de los anestésicos locales con vasoconstrictor. Nuestro estudio ha sido registrado en la Australia and New Zeland Clinical Trials Registry con el numero **ACTRN12616001610426** (*Anexo II*)

### 6.3.2 Ámbito de la intervención y descripción de la muestra

El estudio se desarrollara en el Área Clínica Podológica de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología de la Universidad de Sevilla, con voluntarios sanos mayores de edad de ambos sexos pertenecientes al Departamento de Podología y, a los que tras la aceptación de participación, y explicación del procedimiento, se les realizará una encuesta de salud (*Anexo VIII*), y se procederá a la firma del consentimiento informado (*Anexo IX*). Los participantes se someterán al ensayo clínico aleatorizado entre los meses de Junio de 2014 y Noviembre de 2017 evitando los meses de verano por razones organizativas.

Para la realización del estudio se solicitó la aprobación del estudio al Comité de Ética de la Investigación Biomédica de la Junta de Andalucía (*Anexo III*), a la que se le adjunto el compromiso investigador (*Anexo IV*), la idoneidad de las instalaciones (*Anexo V*) y el documento de idoneidad de los investigadores y colaboradores (*Anexo VI*)

Para el desarrollo del ECA se solicitaron también los preceptivos permisos en Área Clínica Podológica y al Departamento de Podología de la Universidad de Sevilla (*Anexo VII*).

En cuanto al tipo de muestreo en nuestra investigación hemos seleccionado un muestreo probabilístico por conveniencia, ya que la muestra será seleccionada a partir de los pacientes que se presenten voluntarios controlando los investigadores muestra de forma que esta sea homogénea respecto al género.

### 6.3.3 Cálculo del tamaño de la muestra

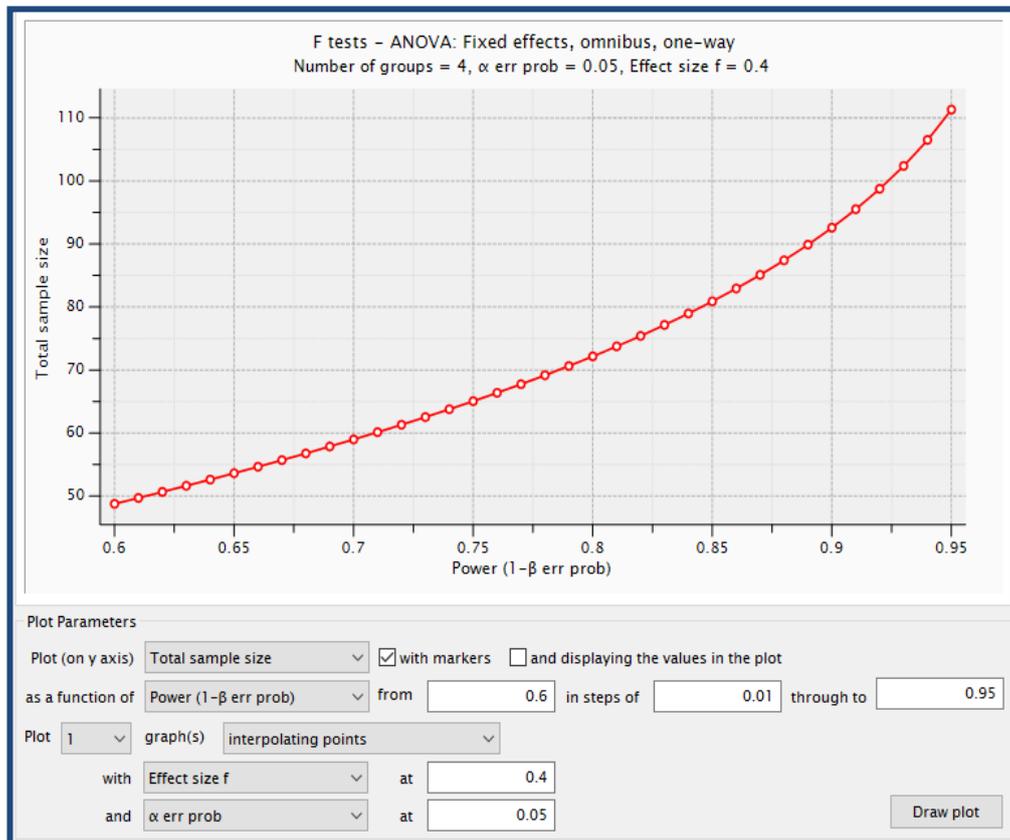
Para que una muestra aleatoria permita una inferencia con significación estadística ha de tener un tamaño mínimo, y ese tamaño se debe calcular antes de iniciar el trabajo de investigación. En el cálculo se asume que todos los casos incluidos en el estudio son elegibles y evaluables; cuando no cumplen esa premisa hay que ampliar la muestra hasta superar ese tamaño mínimo. El tamaño de la muestra depende de varios factores:

- Homogeneidad o heterogeneidad de la muestra.
- Proporción con la cual se encuentra en la población general la variable que se intenta medir; a menor frecuencia, mayor ha de ser la muestra.
- Variabilidad de la muestra (desviación estándar) o de las muestras a comparar.
- Valor de significación (valor de  $p$ ) preestablecido, y a valores de  $p$  menores se requiere una muestra de mayor tamaño.

El tamaño de la muestra tiene un procedimiento diferente según el tipo de evaluación estadística previsible:

1. Cuando se va a evaluar un estudio descriptivo de una variable continua.
2. Cuando se van a comparar proporciones de variables dicótomas con el test  $z$ .
3. Cuando se van a evaluar las diferencias de medias de variables continuas con el test  $t$ .
4. Cuando se va a emplear el coeficiente de correlación.

En el caso de nuestra muestra se observa en la *Figura 14* como el número de casos se incrementa en función de la potencia estadística que le queramos dar a nuestro estudio y sabiendo que estos valores y el tamaño de la muestra va a determinar la calidad de nuestro estudios.



**Fig. 14.** Evolución del tamaño muestral en función de la potencia estadística

Para calcular el tamaño muestral necesario para nuestro estudio emplearemos un software de cálculo del tamaño muestral, en nuestro caso emplearemos el programa GPower versión 3.1.9 (Franz Faul, Universität Kiel, Germany).

Con este programa se calculó a priori el tamaño de la muestra, dando un resultado total de 112 casos, que correspondería con 28 por cada uno de los cuatro grupos de estudio (*Figura 15*), y habiendo igual número de hombres y mujeres (homogeneidad por género).

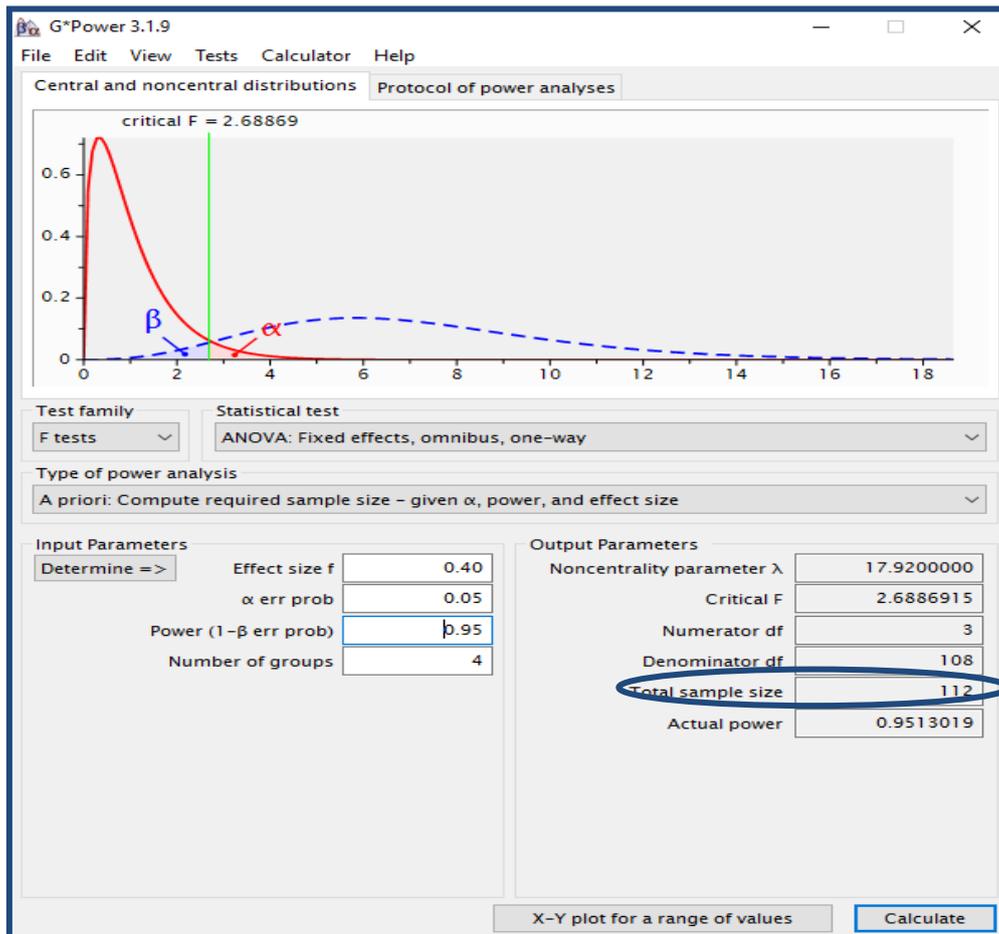


Fig. 15. Cálculo tamaño muestral

Para su cálculo emplearemos un tamaño del efecto grande 0.4 (predefinido como grande en el software) con una tasa de error Tipo I 5% ( $\alpha=0.05$ ) definido como un 0.05% de probabilidades de no aceptar la hipótesis nula siendo esta verdadera, y una potencia estadística del 95% (1- error  $\beta$ ), es decir tenemos un 95% de probabilidades de detectar efectos estadísticamente significativos, dicho de otra forma, tenemos un 95% de probabilidades de rechazar la Hipótesis Nula ( $H_0$ ) cuando es falsa.

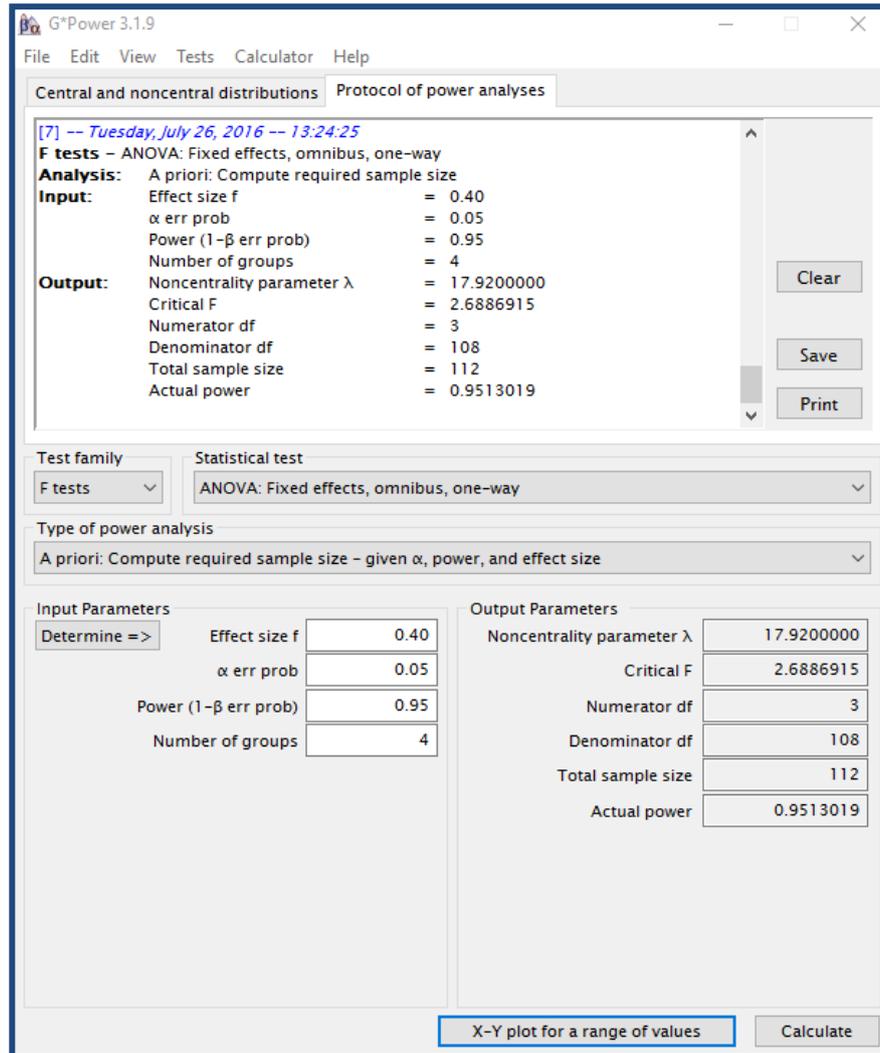


Fig. 16. Protocolo de análisis

### 6.3.4 Asignación a los grupos

Para el ECA se incluyeron 112 pacientes que se dividieron en 4 grupos, (*Figura 17*) con 28 segundos dedos asignados a cada grupo, pudiendo cada participante aportar si lo desea hasta 2 muestras (una por cada pie). Dos de los grupos de nuestro estudio son de anestésicos sin vasoconstrictor y otros dos de anestésicos con vasoconstrictor.

GRUPO 1: Lidocaína 2% con adrenalina 1/100.000 (Normon, España)

GRUPO 2: Lidocaína 2% sin vasoconstrictor (Braun, España)

GRUPO 3: Bupivacaína 0.5% sin vasoconstrictor (Braun, España)

GRUPO 4: Bupivacaína 0.5% con adrenalina 1/200.000 (Inibsa, España)

Para homogeneizar la muestra en cuanto al sexo, y teniendo en cuenta que una de las limitaciones de nuestro estudio piloto previo eran que la muestra no era homogénea respecto al sexo, hemos realizado una selección de la muestra por conveniencia, es decir se hará una aleatorización de los 4 grupos en función del sexo del sujeto, existiendo un documento para cada variable sexo.

En cuanto al desarrollo del ensayo clínico indicar que la muestra de anestésico será preparada por un colaborador y en función de un documento realizado de forma aleatoria por el Programa Random Allocated Software versión 1.0.0 (Free software, 2004, Isfahan University of Medical Science, Irán) (*Anexo XI*). En las opciones del programa seleccionaremos como tamaño de la muestra 56 pacientes y 4 grupos. Repetiremos esta misma opción para cada uno de los 2 grupos de manera que obtengamos el documento de aleatorización tanto para Hombres como para Mujeres.

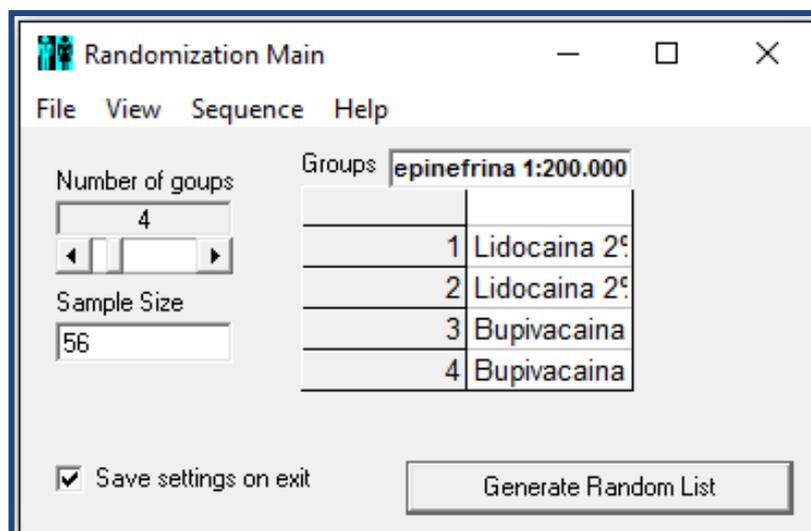


Fig. 17. Elaboración de los grupos

En las opciones de aleatorización seleccionaremos que nos muestre la secuencia de grupos en un solo bloque (*Figura 18*) y que los identifique en caracteres numéricos y de forma secuencial, de forma que en la tabla aparezca en las 4 columnas (*Figura 19*) con los pacientes ordenados de 1 al 56.

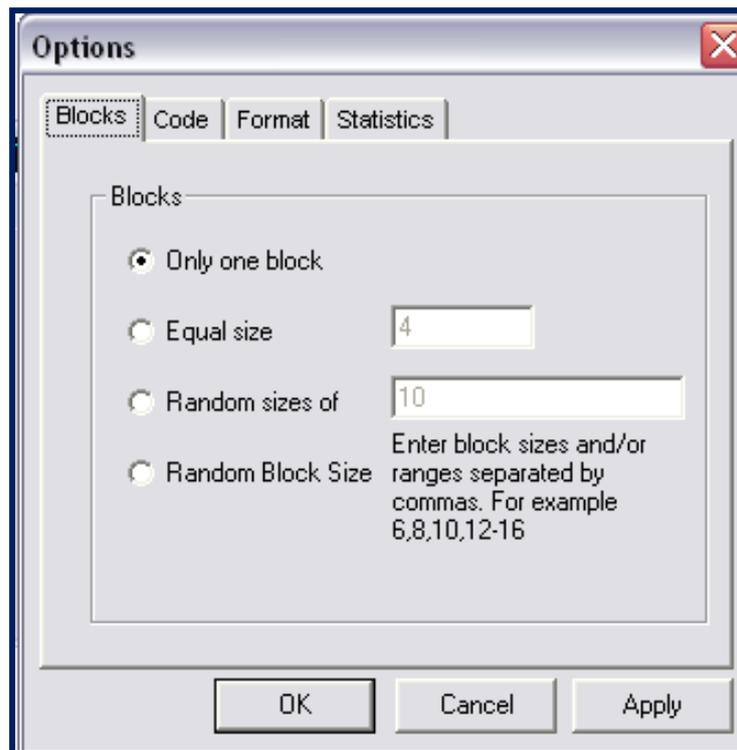


Fig. 18. Opciones programa aleatorización

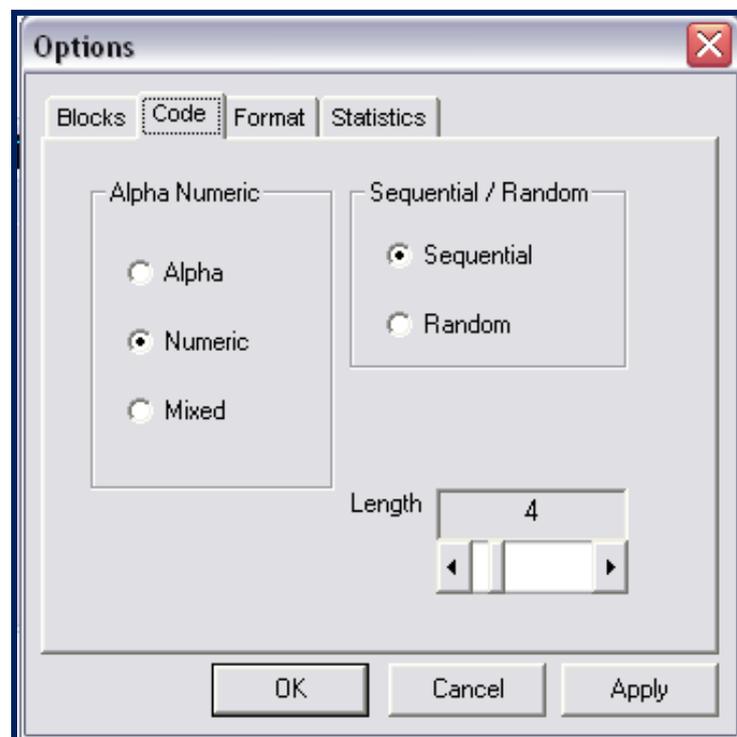


Fig. 19. Opciones programa aleatorización

En cuanto al formato seleccionaremos que la información aparezca en una columna de manera que el manejo de los datos sea más sencillo. (Figura 20)

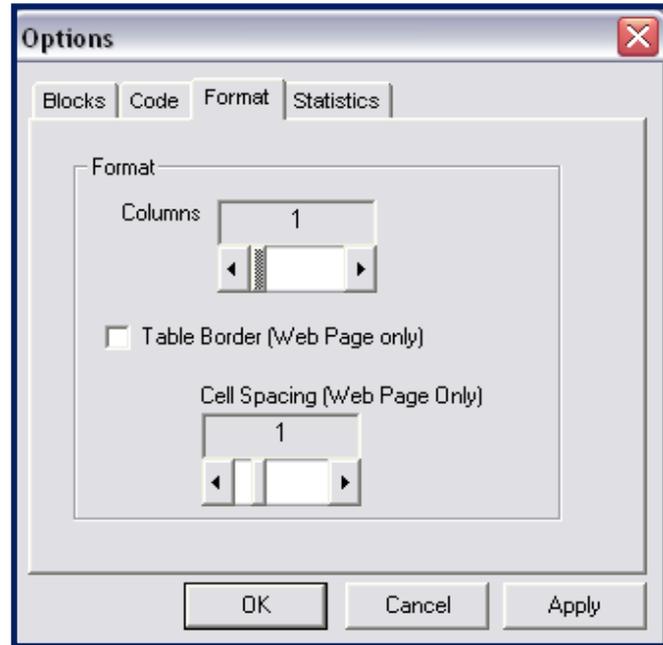


Fig. 20. Opción formato Programa aleatorización

Una vez generado el documento de forma aleatoria y conforme a las opciones seleccionadas se obtendrá una hoja similar a la vista en la imagen (Figura 21). La foto de la imagen es de forma explicativa, ya que la empleada será recreada en el momento del comienzo del ECA.

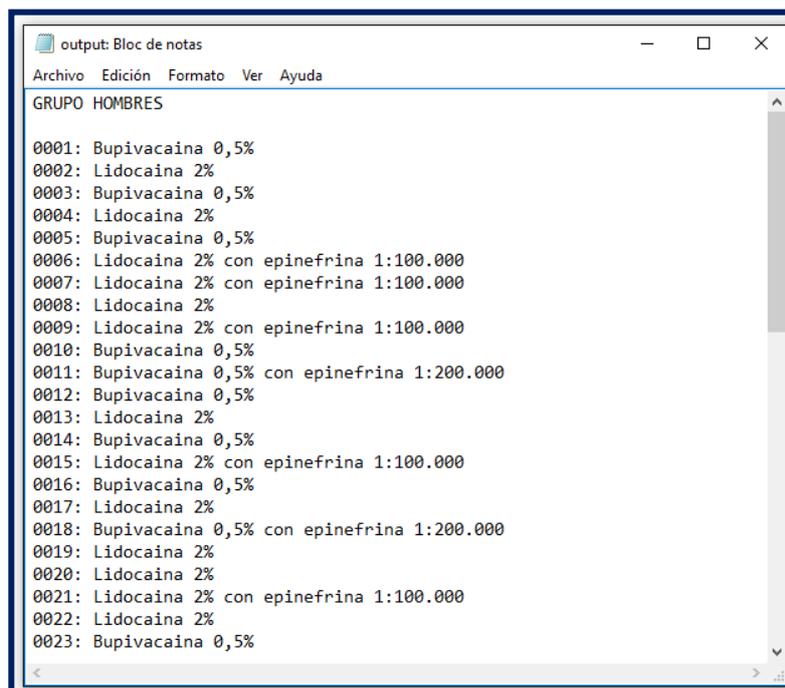


Fig. 21. Ejemplo simulación hoja aleatorización (Grupo Hombres)

Esta hoja de aleatorización (*Figura 21*) será custodiada por un colaborador clínico durante todo el estudio y entregada a su finalización junto con todas las hojas de recogida de datos a la persona encargada de interpretar los datos, de forma que ni el paciente, ni clínico ni evaluador conocerán la secuencia ni a qué grupo pertenece cada muestra inyectada. El clínico y el evaluador se limitarán a realizar la intervención y a recoger los datos, siendo interpretados por alguien ajeno a los investigadores.

Para la asignación aleatoria de los individuos de la muestra, a cada voluntario sano se le asignara en el momento del experimento un numero aleatorio a partir de una hoja Excel (*Figura 22*) en la que se aplicara la formula (`=ALEATORIO.ENTRE(1;56)`) de forma que el programa elegirá al azar y aleatoriamente un números del 1-56 correspondiéndose este número con el número de muestra que le será aplicada al paciente (según documento de aleatorización y teniendo en cuenta que existe un documento diferenciado para cada sexo) que, como se ha comentado anteriormente, también ha sido asignado de forma aleatoria.

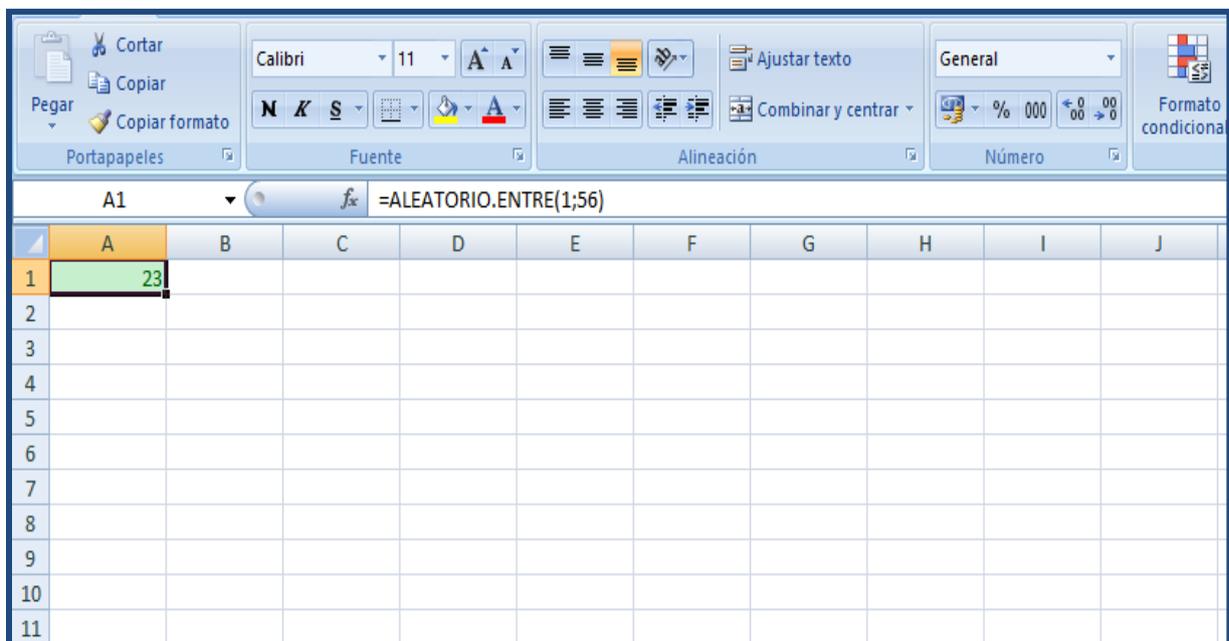


Fig. 22. Detalle formula de aleatorización en Ms Excel 2007 ®

**6.3.5 Criterios de selección de la muestra**

Los criterios de inclusión y exclusión están encaminados a evitar los inconvenientes y las contraindicaciones descritas en la literatura científica en cuanto al uso de AL con vasoconstrictor. Para detectar con facilidad a los pacientes que presenten uno o varios criterios de exclusión se elaboró una encuesta de salud, que como se indicó anteriormente, se distribuyó a los pacientes tras explicarles el procedimiento y aceptar su participación en el estudio. Es importante recordar que los AL empleados en nuestro estudio tienen un perfil de seguridad alto y que la literatura científica sostiene que pueden ser empleados con seguridad en el caso de que el participante, entre otras patologías, presente diabetes tipo 2 o tenga alteraciones cardíacas, de ahí que aunque esta última patología sea un criterio de exclusión de nuestro estudio, no presente problemas en caso de que el paciente la presente aunque la desconozca en el momento de la realización del estudio. <sup>(13,15,42,65)</sup>

**6.3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Sujetos mayores de 18 años sin distinción de sexo.
- Pacientes ASA I-II.
- Pacientes con ITB entre 0.90-1.2.

**6.3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con antecedentes de sensibilización a los AL.
- Pacientes en tratamiento por Insuficiencia cardíaca (IC).
- Disfunciones Inmunes.
- Pacientes con síndrome de Raynaud.
- Alteraciones tiroideas.
- Paciente con arritmias o cualquier otra alteración cardíaca.

- Pacientes con enfermedad vascular periférica o compromiso de la circulación periférica.
- Tratamiento con IMAO, antidepresivos tricíclicos.
- Insuficiencia renal o hepática severa.
- Pacientes con alteración neuropática en la sensibilidad del pie.
- Fractura ósea en segundo dedo.

### 6.3.6 Recogida de datos

Una vez determinado que el individuo es ASA I-II y con ello apto para el estudio se cumplimentará el consentimiento informado (*Anexo IX*) explicándole en qué consiste el estudio y se procederá a la elección por parte del paciente del número aleatorio. Será a partir de este número cuando se le asignará uno de los grupos del estudio. Los datos serán recogidos en una hoja de recogida de datos elaborada para el desarrollo de este estudio (*Anexo X*) en la que se recogerán las principales variables.

### 6.3.7 Variables del estudio

#### 6.3.7.1 VARIABLE INDEPENDIENTE DEL ESTUDIO

##### ✓ TIPO DE ANESTESIA

Viene determinada por la adición o no de vasoconstrictor (Epinefrina 1:100.000/ Epinefrina 1:200.000) al AL empleado. Es la variable que define a los 4 grupos del estudio. Como se menciona en el cuadro se trata de una variable cualitativa nominal. Es una variable que tendrá 4 categorías.

- 1. Lidocaína 2% con epinefrina 1/100.000.
- 2. Lidocaína 2%.
- 3. Bupivacaína 0.5%.
- 4. Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1/200.000.

## 6

## MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ANESTESIA		Tipo anestésico empleado en la intervención	Variable cualitativa nominal
1	Lidocaína 2% con epinefrina 1/100.000		
2	Lidocaína 2%		
3	Bupivacaína 0.5%		
4	Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1/200.000		

### ✓ **EDAD**

Determina la edad del paciente en el momento de la intervención. Siendo una variable cuantitativa discreta será medida en años.

EDAD		Edad del paciente en el momento de la intervención.	Variable cuantitativa discreta. Medida en años
Valor nulo	999		

### ✓ **SEXO**

En esta variable se determinara el género del paciente en el momento de la intervención.

SEXO		GÉNERO	Variable cualitativa nominal
1	Hombre		
2	Mujer		

### ✓ **INDICE TOBILLO BRAZO (ITB)**

La variable cuantitativa discreta Índice Tobillo Brazo (ITB) es una variable calculada a partir del coeficiente entre la tensión arterial Sistólica del tobillo y del Brazo que nos aporta información sobre el estado vascular del miembro sobre el que se realiza en ECA. Esta variable va encaminada a comprobar que el individuo cumple los criterios de inclusión.

ITB		Coeficiente entre la tensión arterial sistólica en brazo y la presión arterial sistólica en el pie medida en mmHg.	Variable cuantitativa discreta
Valor nulo	999		

#### 6.3.7.2 VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO

Se van a valorar una serie de variables dependientes para analizar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos que conforman nuestro estudio.

### ✓ **LATENCIA**

Es la variable dependiente y la principal del estudio. Se trata de una variable cuantitativa continua y su medida se expresa en segundos. La latencia ha sido descrita por diversos autores como el tiempo que tarda el anestésico en hacer efecto tras la infiltración.<sup>(14)</sup>

LATENCIA	Tiempo que tarda el anestésico en hacer efecto	Variable cuantitativa continua. Medida en segundos
----------	--	--

### ✓ **SATURACION PRE-INTERVENCION**

Esta variable determinara la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) en el dedo sometido a anestesia con o sin vasoconstrictor. La saturación máxima será

## 6

## MATERIAL Y MÉTODO

de 100%. Al ser un estudio doble ciego no distinguiremos entre si se aplica la anestesia con o sin vasoconstrictor. Con la medición de esta variable determinaremos la seguridad de la intervención en cada uno de los grupos, determinando valores altos de saturación una buena oxigenación de los tejidos. Se trata de una variable cuantitativa discreta y se expresará en porcentaje (máximo 100%).

SATURACION PRE-INTERVENCION	SpO <sub>2</sub> antes de la infiltración	Variable cuantitativa discreta
-----------------------------	---	--------------------------------

### ✓ **SATURACION POST-INTERVENCION**

Esta variable determinara la SpO<sub>2</sub> del dedo anestesiado en los tiempos estipulados en el procedimiento, en nuestro caso a los 0.5,1, 3, 5, 10, 20, 30 y 60 minutos después de la infiltración anestésica. Al igual que la variable saturación pre intervención se trata de una variable cuantitativa discreta que será medida en porcentaje (máximo 100%).

SATURACION POST-INTERVENCION	SpO <sub>2</sub> 0.5,1, 3, 5, 10, 20, 30 y 60 min. después de la infiltración	Variable cuantitativa discreta
------------------------------	---	--------------------------------

### 6.3.7.3 VARIABLES EXTRAÑAS

#### ✓ **DIABETES**

La variable diabetes además de una variable cualitativa, es considerada una variable extraña, ya que actúa sobre los vasos sanguíneos tanto a nivel de micro como macrocirculatorio, por lo que es muy importante tenerla en cuenta, ya que puede variar los resultados de la latencia, que es nuestra variable principal. Esta variable estará clasificada en 3 grupos que se detallan en el cuadro adjunto.

DIABETES		¿Es el paciente diabético conocido el día del ensayo clínico?	Variable cualitativa
1	NO		
2	Diabetes tipo I		
3	Diabetes tipo II		

✓ **FUMADOR**

El consumo de tabaco es otra de las variables extrañas que pueden afectar la latencia, al tener su consumo efectos sobre el sistema circulatorio. Se trata de una variable cuantitativa discreta dicotómica, ya que ofrece solo 2 posibilidades (Si/No)

FUMADOR		¿Fuma el paciente?	Variable cuantitativa discreta dicotómica
1	Si		
2	NO		

**6.3.8 Descripción del procedimiento**

En primer lugar, verificaremos la cumplimentación del cuestionario de salud, del consentimiento informado y la calificación del sujeto como ASA I (sujeto sano) para ello se ha elaborado una lista de comprobación que nos permitirá reducir a la mínima expresión la muerte experimental por fallos en el procedimiento (*Anexo VIII*).

El sujeto recibirá instrucciones por parte del colaborador clínico a cerca de las diferentes sensaciones que percibirá a lo largo de la prueba, poniendo especial interés en la diferenciación entre sensación dolorosa y la sensación de tacto presión, ya que como se ha desarrollado en el marco teórico la sensación dolorosa se abole antes que la sensación tacto-presora y

## 6

## MATERIAL Y MÉTODO

es este matiz el que nos va a determinar de forma objetiva la latencia del AL empleado.

Una vez recibidas las instrucciones necesarias recibirá una jeringa sin etiquetar que habrá sido preparada por un colaborador en función del número aleatorio que se le ha asignado mediante el software MsExcell®, correspondiendo este número a una posición del documento de aleatorización custodiado por un colaborador.

Esta jeringa será sujeta por el sujeto en una de sus manos durante al menos, 5 minutos, de forma que la solución anestésica adquiera la temperatura corporal (*Figura 23*). La evidencia científica nos muestra que la temperatura actúa sobre el pH de las muestras, de manera que si el sujeto la calienta previamente, la solución anestésica se infiltrará a una temperatura más próxima a la corporal del individuo <sup>(115)</sup>, con lo que su  $pK_a$  se modificará y su pH se aproximará al fisiológico. Para evitar sesgos hemos empleado en los cuatro grupos idéntico volumen (2cc) para evitar que diferencias en la masa administrada (mg) puedan originar diferentes niveles plasmáticos y por tanto mayor disponibilidad para que el AL sea absorbido.



Fig. 23. Detalle jeringa con AL

Para asegurar que tanto el paciente como el colaborador que realiza la prueba no conozcan a qué grupo pertenece el contenido de la muestra (Doble ciego) y que no se produzcan sesgos por esta razón, se ha tenido especial precaución en que todas las muestras tengan las mismas condiciones físicas (*Figura 24*), es decir que su aspecto y cantidad sea el mismo, por lo que solo podrá identificar el contenido de la muestra el colaborador que ha realizado la preparación.



**Fig. 24. Detalle aspecto similar de las cuatro soluciones anestésicas**

A continuación, limpiaremos la parte distal del dedo con alcohol, de forma que la piel quede limpia y el pulsioxímetro capte con mayor precisión. Es en este momento cuando mostraremos al sujeto de estudio las instrucciones objetivas para diferenciar entre la sensación dolorosa y la sensación de tacto presión que previamente le habían sido explicadas. (*Figuras 25-26*)



**Fig. 25. Información sobre sensación dolorosa**



**Fig. 25. Información sobre sensación tacto-presión**

Antes de realizar el bloqueo anestésico colocaremos en el dedo estudio un pulsioxímetro <sup>(23)</sup> (Figura 27). y se recogerán las cifras en la hoja de recogida de datos Después limpiaremos con antiséptico la zona a inyectar. (Figura 28)



**Fig. 26. Control de la pulsioximetría**



**Fig. 27. Limpieza de la zona con antiséptico**

El ECA consistirá en la inyección en el dorso del segundo dedo <sup>(103)</sup> con una aguja 27G (0,4 x 13mm), y simulando la realizada para cualquier bloqueo troncular sobre el segundo dedo (Figura 29), de 2cc de una muestra de AL tipo amida y perteneciente a uno de los 4 grupos del estudio.



Fig. 289. Infiltración solución anestésica

La solución será situada en el plano subcutáneo evitando, en la manera de lo posible, tanto los vasos que existan en la zona como el tendón del extensor común de los dedos. En cuanto a la temperatura del anestésico, es importante decir que es uno de los factores que influye en el pH de la solución y con ello en el dolor de punción es la temperatura de la solución <sup>(24)</sup>, de manera que para minimizar este dolor el paciente mantendrá en su mano la muestra anestésica durante 5 minutos.

Es interesante comentar que la velocidad de la inyección será de 1ml en unos 15 segundos y viene determinada por el estudio de Alhelail de 2009.<sup>(5)</sup>

Hay que poner especial atención en que volumen total inyectado no superarse los 2 ml <sup>(5)</sup>, debido a que volúmenes mayores pueden comprimir los vasos digitales y producir efectos negativos sobre los tejidos infiltrados.

Las posibilidades de inyección serán 4:

- ✓ Lidocaína 2% con vasoconstrictor (Adrenalina 1:100.000)
- ✓ Lidocaína 2% sin vasoconstrictor
- ✓ Bupivacaína 0.5% sin vasoconstrictor.
- ✓ Bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor (Adrenalina 1/200.000)

La elección de la inyección será aleatorizada como se ha descrito en la selección de los grupos.

Al finalizar la infiltración anestésica, un colaborador pondrá en marcha el cronometro. La sensibilidad dolorosa será establecida a partir de la finalización de la infiltración, ya que autores como Cinesi-Gómez en 2002 <sup>(8)</sup> y Collins en 2013 <sup>(15)</sup> establecen que la lidocaína tiene un tiempo medio de latencia entorno a 1 minuto mientras que estudios más recientes la establecen en 3.5 minutos. <sup>(14)</sup> Igualmente Cinesi-Gómez <sup>(8)</sup> establece la latencia de la bupivacaína en más de 10 minutos, teniendo que tenerlo presente en nuestro estudio cara a la recogida de datos.

Para determinar la efectividad del vasoconstrictor la sensibilidad será controlada cada 10 segundos a partir del segundo 30 desde la finalización de la infiltración y hasta que la anestesia esté establecida completamente (*Figura 30*).



Fig. 3029. *Pinprick test*

Al haber mucha diferencia en la bibliografía <sup>(8,15)</sup> entre la latencia de la lidocaína y la de la bupivacaína el *pinprick test* se realizará cada 10 segundos hasta los 360 segundos (6 minutos), que es el máximo indicado en la literatura científica existente y, a partir de aquí cada 20 segundos hasta que la anestesia esté establecida completamente, que será determinada

cuando el paciente nos indique que no tiene sensación dolorosa en ninguno de los puntos de presión determinados.

Para establecer la efectividad y determinar el bloqueo anestésico será empleado el *pinprick test* (estilete romo) <sup>(5,15,117,118)</sup>, en nuestro caso un estilete romo tipo NEUROPEN<sup>®</sup> (Figura 31). Este estilete romo ha sido empleado en ECA previos similares pero sobre el segundo dedo de la mano <sup>(7)</sup>, de forma que se emplea favoreciendo el estímulo doloroso al aplicar una fuerza constante y cuantificable (hasta 70g/cm<sup>2</sup>) sobre la cutícula, ya que esta es una zona fuertemente inervada y en la que prevalecen las fibras que transmiten el impulso doloroso. <sup>(119)</sup> Cabe recordar que si bien el Neuropen<sup>®</sup> tiene un mecanismo calibrado a 40gr/cm<sup>2</sup>, indicado en la zona media del mismo, la presión ejercida por este mecanismo como presión máxima es como se indica previamente de 70g/cm<sup>2</sup>, que nos permitiría holgadamente ejercer una sensación dolorosa sobre el punto elegido para nuestra intervención.

Esta acción será realizada en los tiempos establecidos y hasta que el paciente nos indique que no existe dolor. En ese momento el colaborador parará el cronómetro, de forma que se recoja en la hoja de datos la latencia de la infiltración expresado en primer lugar en minutos y en la casilla inferior en segundos, siendo el tiempo total en segundos el que será el empleado para la realización de las pruebas estadísticas correspondientes.



Fig. 30. Detalle Neuropen ®

Pasados 30 segundos, 1, 3, 5, 10, 20, 30 y 60 minutos tras la inyección le volveremos a controlar a los sujetos la pulsioximetría, al igual que Sonohata en su estudio de 2012 <sup>(7)</sup> y con los resultados se establecerá el perfil de seguridad de la infiltración. (Figura 32)



Fig. 31. Pulsioximetría post-inyección

#### **6.4 ASPECTOS ÉTICOS**

Para cumplir con los 4 principios éticos básicos enunciados anteriormente (Justicia, Beneficencia, No Maleficencia y Autonomía) de todos los participantes, ya sean menores de edad, incapacitados o personas adultas “normales” se actuó de la siguiente manera:

- > **Principio de Autonomía:** En cuanto a la Autonomía o respeto a las personas, nos exigimos reconocer la autonomía y proteger a los participantes con autonomía disminuida.

Para ello, todo participante debió firmar un consentimiento informado, tal y como establece la ley 41/2002 de 14 de noviembre, <sup>(120)</sup> básica

reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, utilizando nosotros el propuesto por la Consejería de Salud en el artículo 98.2 de la Ley 9/2007, de 22 de octubre, de la Administración de la Junta de Andalucía y a propuesta de la Comisión Autónoma de Ética e Investigación Sanitarias, publicadas en el BOJA número 152 el 6 de agosto del 2009 (*Anexo IX*) que garantiza la voluntariedad para la realización de la intervención y de la participación en el estudio, después de haber sido informado y asegurarnos que ha comprendido la información que se le ha dado sobre el mismo.

- > **Principio de Justicia:** La selección de los participantes fue de forma No discriminativa, y la población incluida formó parte de la que va a resultar beneficiada por la aplicación de los resultados de la investigación, de forma que solo los objetivos científicos del estudio, y no otras consideraciones como la vulnerabilidad, el privilegio u otros factores no relacionados con el propósito de la investigación fue lo que guió la determinación de las personas que fueron seleccionadas. <sup>(121)</sup>
  
- > **Principio de Beneficencia:** La relación entre los riesgos (posibilidad de que ocurra daño) e incomodidades para los participantes comparado con los beneficios y la importancia del conocimiento que se espera obtener es favorable, es decir, los riesgos a los sujetos eran menores que la suma de los beneficios previstos para el sujeto más el beneficio previsto para la sociedad por el conocimiento logrado mediante la investigación. <sup>(122)</sup>

Cualquier ensayo clínico sobre seres humanos debe estar validado por un Comité Ético de Investigación Clínica que se encarga de velar por el cumplimiento de la normativa vigente y cuidar todos los aspectos éticos que pudieran influir en la investigación.

Para este trabajo se solicitó su aprobación al Comité de Ética de la investigación biomédica de la Junta de Andalucía (*Anexo III*), que tras su estudio y análisis han considerado viable el mismo y ajustado a las

## 6

## MATERIAL Y MÉTODO

---

normativas vigentes en España y en la Unión Europea. Así mismo se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes previo al comienzo de la infiltración objeto de este estudio.

- > **Principio de No Maleficencia:** Se asegura la protección, seguridad y bienestar de los participantes, realizándose el estudio por profesionales competentes, científicamente cualificados y en el Área Clínica de Podología de la Universidad de Sevilla.

7

# RESULTADOS



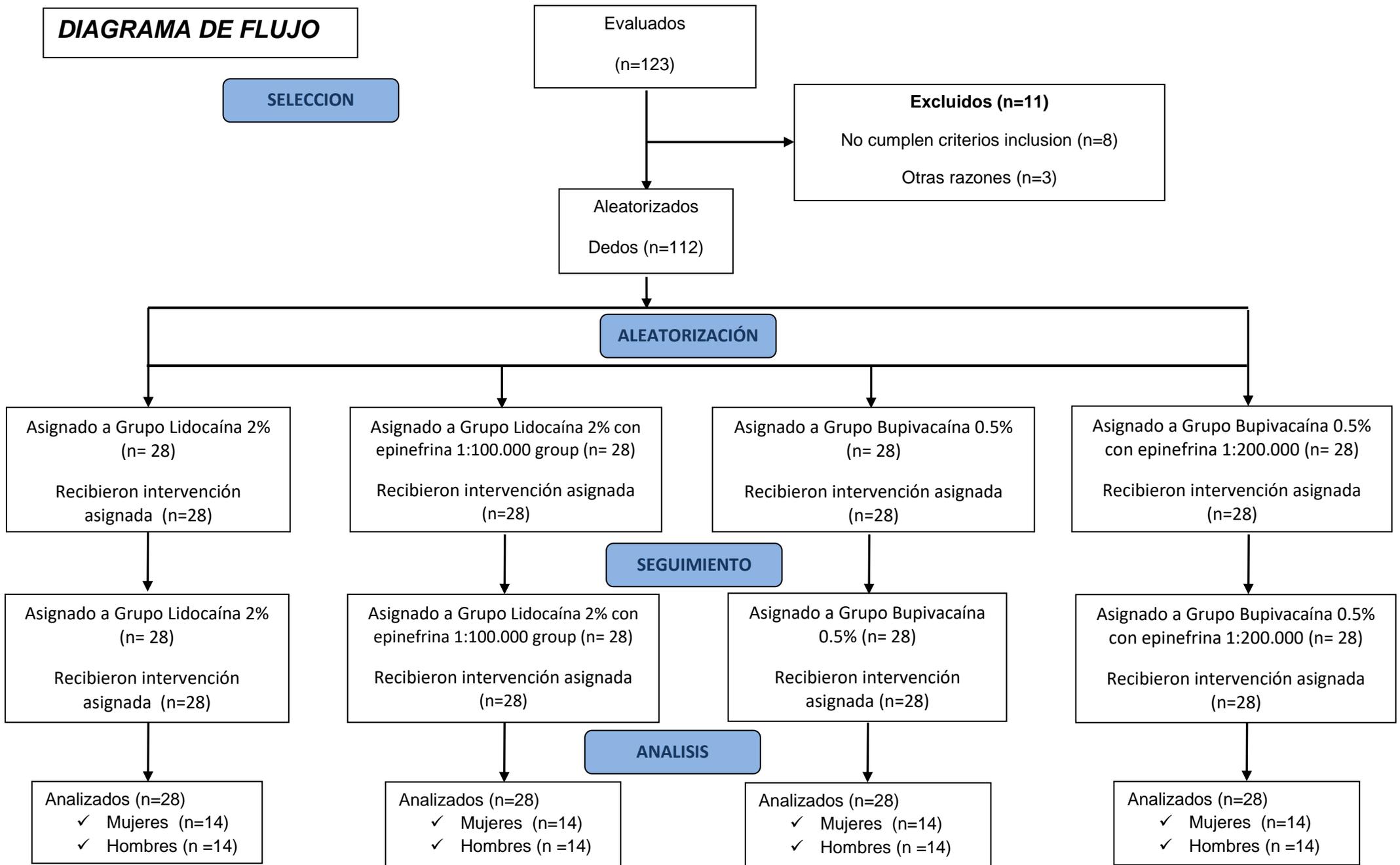


Fig. 32. Diagrama de flujo del estudio

## 7.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para el análisis descriptivo de la muestra se realizó en primer lugar una exploración de los datos demográficos para identificar valores extremos y caracterizar las diferencias entre grupos de tratamiento y subgrupos (sexo). La variable principal y secundaria (cuantitativas) se han expresado con medias y desviaciones típicas. El resumen de los datos se ha llevado globalmente y según sexo.

### 7.1.1 Descripción de la muestra

El número de sujetos evaluados para ser analizados fue de 123, siendo excluidos 11 participantes de los cuales 8 lo fueron por incumplimiento de los criterios de inclusión (sensibilización previa anestésicos locales, presencia de fenómeno de Raynaud, tratamiento con antidepresivos) y 3 por otras razones ajenas al estudio.

El tamaño muestral de nuestro estudio fue de 112 sujetos: 56 mujeres (50%) y 56 hombres (50%) (Grafico 1) con una media de edad de 24.42 años (18-55) siendo la media en hombres de  $26.07 \pm 7.8$  años [18-55] y en mujeres  $22.77 \pm 5.14$  años [19-48], todos ellos son voluntarios sanos captados en el Departamento de Podología de la Universidad de Sevilla (Tabla 10).

Tabla 10. Medias de edad según sexo

Edad (años)			
Sexo	Media	N	Desviación estándar
Hombre	26,07	56	7,881
Mujer	22,77	56	5,145
Total	24,42	112	6,830

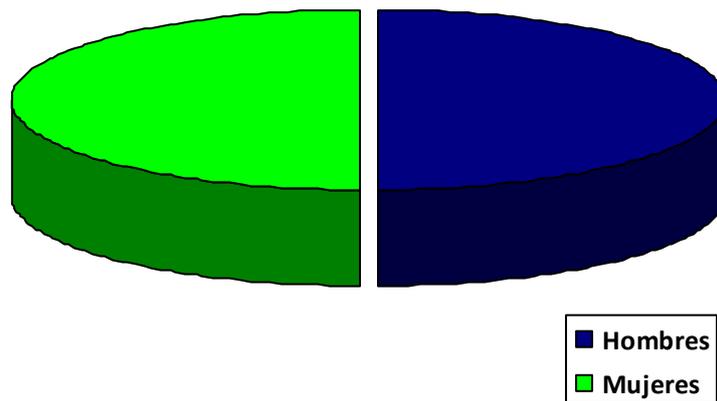


Gráfico 1. Distribución de pacientes por sexo

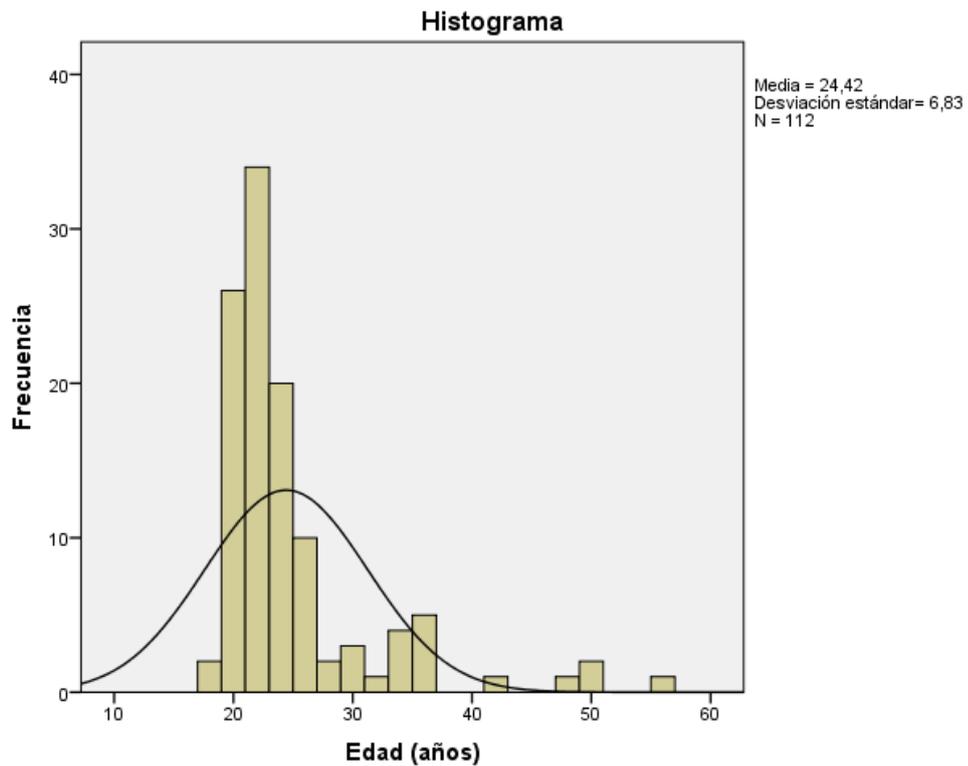


Gráfico 2. Frecuencias de edad. Con curva de normalidad

Un 11.6% de participantes de nuestra muestra fueron fumadores, todos ellos de menos de 10 cigarrillos al día (69% mujeres- 31%hombres). (Tabla 11)

**Tabla 11. Fumadores en función del sexo**

		Sexo		Total
		Hombre	Mujer	
Fumador	NO FUMADOR	52	47	99
	SI FUMADOR	4	9	13
Total		56	56	112

**Tabla 12. Distribución de individuos por grupo y sexo**

		Sexo		Total
		Hombre	Mujer	
Tipo de anestesia	LIDOCAÍNA 2%	14	14	28
	LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA	14	14	28
	BUPIVACAÍNA 0.5%	14	14	28
	BUPIVACAÍNA 0.5% CON EPINEFRINA	14	14	28
Total		56	56	112

En cuanto a la variable presencia o no de diabetes indicar que en nuestra muestra el 100% de los sujetos de estudio no presentaban diabetes en el momento del estudio.

Otras de las variables que hemos tenido en cuenta ha sido la variable Índice Tobillo Brazo (ITB), cabe recordar que esta variable nos va a indicar el estado vascular del pie. La media de la variable ITB en el conjunto de la prueba fue de 1.025.

**Tabla 13. Valores variable ITB**

		Estadístico	Error estándar	
Índice tobillo-brazo	Media	1,0257	,00576	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1,0143	
		Límite superior	1,0371	
	Mediana	1,0000		
	Varianza	,004		
	Desviación estándar	,06092		
	Mínimo	,90		
	Máximo	1,20		
	Rango	,30		

**7.1.1.1 MUESTRA LIDOCAÍNA 2%**

Grupo denominado Lidocaína 2%, este grupo se compone de 14 mujeres y 14 hombres de edades comprendidas entre los 18 y 48 años ( $\bar{x} = 24.46 \pm 6.29$  años). Todos los componentes de la muestra son no fumadores y tienen un ITB medio de 1.014. La temperatura media de administración de la infiltración fue de  $26^{\circ}\text{C} \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ , teniendo la solución administrada un pH de  $6.1 \pm 0.3$ .

**7.1.1.2 MUESTRA LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA 1:100.000**

Grupo denominado Lidocaína 2% con vasoconstrictor, este grupo se compone de 14 mujeres y 14 hombres de edades comprendidas entre los 18 y 34 años ( $\bar{x} = 24.57 \pm 6.9$  años).). Todos los componentes de la muestra son no fumadores y tienen un ITB medio de 1.023. La temperatura media de administración de la infiltración fue de  $26.1^{\circ}\text{C} \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ , teniendo la solución administrada un pH de  $4.4 \pm 0.7$ .

**7.1.1.3 MUESTRA BUPIVACAÍNA 0.5%**

Grupo denominado Bupivacaína 0.5%, este grupo se compone de 14 mujeres y 14 hombres de edades comprendidas entre los 18 y 41 años ( $\bar{x} = 25.54 \pm 9.11$  años). Todos los componentes de la muestra son no fumadores y tienen un ITB medio de 1.017. La temperatura media de administración de la infiltración fue de  $25.8^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ , teniendo la solución administrada un pH de  $6.0 \pm 0.4$ .

**7.1.1.4 MUESTRA BUPIVACAÍNA 0.5% CON EPINEFRINA 1:200.000**

Grupo denominado Bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor, este grupo se compone de 14 mujeres y 14 hombres de edades comprendidas entre los 18 y 41 años ( $\bar{x} = 23.11 \pm 4.22$  años). Todos los componentes de la muestra son no fumadores y tienen un ITB medio de 1.051. La temperatura media de administración de la infiltración fue de  $25.8^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ , teniendo la solución administrada un pH de  $4.5 \pm 0.8$ .

Tabla 14. Medias de edad en función de Grupo al que pertenece

Edad en años		Media
Tipo de anestesia	LIDOCAÍNA 2%	24,46
	LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA	24,57
	BUPIVACAÍNA 0.5%	25,54
	BUPIVACAÍNA 0.5% CON EPINEFRINA	23,11

Tabla 15. Resumen medias de edad según grupo

Edad (años)	Tipo de anestesia		Estadístico	Error estándar
LIDOCAÍNA 2%	Media		24,46	1,189
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	22,02	
		Límite superior	26,90	
	Media recortada al 5%		23,67	
	Mediana		22,50	
	Varianza		39,591	
	Desviación estándar		6,292	
	Mínimo		18	
	Máximo		48	
	Rango		30	
	Rango intercuartil		4	
	Asimetría		2,399	,441
	Curtosis		6,666	,858
	LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA	Media		24,57
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	21,88	
		Límite superior	27,27	
Media recortada al 5%			23,67	
Mediana			22,00	
Varianza			48,254	
Desviación estándar			6,947	
Mínimo			19	
Máximo			50	
Rango			31	
Rango intercuartil		4		
Asimetría		2,321	,441	

	Curtosis		5,861	,858	
BUPIVACAÍNA 0.5%	Media		25,54	1,722	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	22,00		
		Límite superior	29,07		
	Media recortada al 5%		24,38		
	Mediana		22,00		
	Varianza		82,999		
	Desviación estándar		9,110		
	Mínimo		18		
	Máximo		55		
	Rango		37		
	Rango intercuartil		6		
	Asimetría		2,236	,441	
	Curtosis		4,611	,858	
	BUPIVACAÍNA 0.5% CON EPINEFRINA	Media		23,11	,797
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	21,47	
Límite superior			24,74		
Media recortada al 5%			22,56		
Mediana			22,00		
Varianza			17,803		
Desviación estándar			4,219		
Mínimo			20		
Máximo			36		
Rango			16		
Rango intercuartil			5		
Asimetría			2,169	,441	
Curtosis			4,903	,858	

Tabla 16. Datos demográficos y clínicos de la muestra estudiada

	Grupo Lidocaína 2%	Grupo Lidocaína 2% con adrenalina	Grupo Bupivacaína 0.5%	Grupo Bupivacaína 0.5% con adrenalina	Total analizado	Valor P
<b>Pacientes</b>	n= 28 (25%)	n= 28 (25%)	n= 28 (25%)	n= 28 (25%)	112	
<b>SEXO</b>						
Hombres	14	14	14	14	56	0.773
mujeres	14	14	14	14	56	0.699
<b>Media edad; años</b>	24.46±6.29	24.57±6.94	25.54±9.11	23.11±4.22	24.42±6.53	0.676
<b>95% CI (Límite inferior-Límite superior);años</b>	(22.02-26.9)	(21.88-27.27)	(22-29.07)	(21.47-24.74)	(22.12-26.88)	
<b>Mediana[Rango]; años</b>	30 [18-48]	31 [19-50]	37 [18-55]	16 [20-36]	37 [18-55]	0.475
<b>Índice Tobillo-Brazo</b>	1.014 (1.011-1.027 )	1.023(1.011-1.023 )	1.017 (1.014-1.03 )	1.051 (1.03-1.06 )	1.023(1.013-1.032 )	0.599
<b>Temperatura Anestésico (°C)</b>	26±0.3	26.1±0.2	25.8±0.2	26.2±0.1	26±0.3	0.608
<b>PH</b>	6.1±0.3	4.4±0.7	6.0±0.4	4.5±0.8	5.3±0.8	0.000

Los valores son representados como media ± SD, número de pacientes n (%) o mediana (IQR)

### 7.1.2 Homogeneidad de la muestra

En cuanto a la homogeneidad de nuestra muestra es importante decir que la variable EDAD es homogénea en todos los grupos. En relación a la variable GÉNERO, al ser su heterogeneidad una de las limitaciones de nuestro estudio piloto previo, se ha seleccionado la muestra por conveniencia de manera que en cada uno de los 4 grupos de estudio haya el mismo número de hombres que de mujeres y por tanto siendo homogénea respecto al género (Tabla 12)

## 7.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Para analizar las variables del estudio entre los cuatro grupos, el primer paso consistió en determinar si la muestra, para cada una de las variables (principal y secundaria), sigue una distribución normal.

### 7.2.1 Latencia

Es la variable dependiente de nuestro estudio y la que tratamos de demostrar. Es una variable cuantitativa (tiempo en segundos). Para ello hemos analizado la latencia en función del grupo al que ha pertenecido cada individuo, es decir en función del tipo de AL empleado en el ensayo clínico. Lo tiempos de latencia medios de cada uno de los grupos con su DS así como los intervalos de confianza al 95% (IC95%) están detallados en la Tabla 17.

Tabla 17. Latencia por grupo anestésico

Tipo de anestesia		Estadístico		Error estándar	
Latencia (segundos)	LIDOCAÍNA 2%	Media	132,86	6,359	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior		119,81
		Límite superior	145,90		
		Media recortada al 5%	133,10		
		Mediana	137,50		
		Desviación estándar	33,649		
		Mínimo	60		
		Máximo	200		

	Rango		140	
LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA	<b>Media</b>		<b>90,00</b>	<b>4,272</b>
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	81,23	
		Límite superior	98,77	
	Media recortada al 5%		88,81	
	Mediana		90,00	
	Desviación estándar		22,608	
	Mínimo		60	
	Máximo		150	
	Rango		90	
BUPIVACAÍNA 0.5%	<b>Media</b>		<b>174,11</b>	<b>15,860</b>
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	141,57	
		Límite superior	206,65	
	Media recortada al 5%		170,91	
	Mediana		152,50	
	Desviación estándar		83,921	
	Mínimo		60	
	Máximo		360	
	Rango		300	
BUPIVACAÍNA 0.5% CON EPINEFRINA	<b>Media</b>		<b>138,71</b>	<b>9,358</b>
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	119,51	
		Límite superior	157,91	
	Media recortada al 5%		132,30	
	Mediana		130,00	
	Desviación estándar		49,516	
	Mínimo		90	
	Máximo		340	
	Rango		250	

Para el estudio de la variable principal (latencia), el primer paso ha consistido en analizar la normalidad de la muestra. Dado que la muestra es mayor de 50 individuos (N= 112), para su realización se ha empleado como prueba de normalidad el test de Kolmogorov-Smirnov, que nos permite

evaluar si cada uno de los grupos de nuestro estudio se comporta de una forma normal desde el punto de vista estadístico.

Una vez realizado la prueba de normalidad hemos obtenido un valor  $p= 0.200$  para el grupo de Lidocaína 2%,  $p= 0.09$  para el grupo de Lidocaína con epinefrina, ambos valores de  $p > 0.05$  por lo que podemos afirmar que ambas muestras tienen una distribución normal. Por el contrario, hemos obtenido unos valores de  $p= 0.036$  para el grupo Bupivacaína 0.5%, y  $p= 0.008$  para el grupo Bupivacaína 0.5% con epinefrina ( $p < 0.05$ ), de manera que nos indica que ambas distribuciones no se comportan de manera normal.

Estos resultados estadísticos nos indica que en los grupos lidocaína 2% y lidocaína 2% con vasoconstrictor (epinefrina 1:100.000) debemos emplear pruebas paramétricas para el contraste de la variable principal del estudio, ya que estas pruebas están pensadas para variables que se comportan de forma normal. Así mismo emplearemos pruebas no paramétricas en el caso de la bupivacaína 0.5% y bupivacaína 2% con vasoconstrictor (epinefrina 1:200.000). (Tabla 18)

**Tabla 18. Pruebas de normalidad Latencia**

Tipo de anestesia	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
Latencia	LIDOCAÍNA 2%	,105	28	,200*	,966	28	,477
(segundos)	LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA	,169	28	,090	,925	28	,046
	BUPIVACAÍNA 0.5%	,170	28	,036	,928	28	,054
	BUPIVACAÍNA 0,5% CON EPINEFRINA	,196	28	,008	,754	28	,000

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

A partir de las pruebas de normalidad anteriormente descritas se obtienen las gráficas de la recta punto pendiente de cada uno de los 4 grupos de manera que se corrobora gráficamente el comportamiento de los datos. En estas graficas los datos se comportan con mayor normalidad cuanto más cerca se encuentren de la recta punto pendiente (Q-Q).

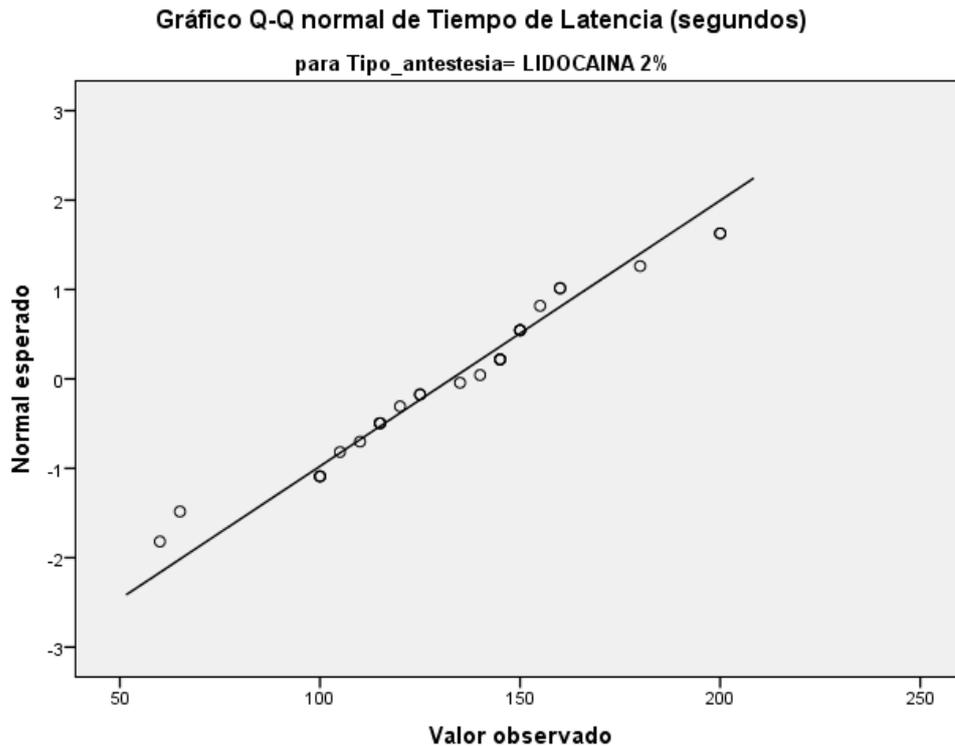


Gráfico 3. Normalidad lidocaína 2%

En el caso del gráfico de normalidad del Grupo Lidocaína 2% (Gráfico 3) se observan como la mayoría de los datos se concentran sobre la recta de normalidad los que se corresponde con una significación estadística  $p= 0.200$ .

Datos similares se observan en gráfico de lidocaína con vasoconstrictor (Gráfico 4) comprobándose que se comporta estadísticamente de forma normal aunque tiene una significación estadística menor ( $p= 0.90$ ). En los gráficos de normalidad de los Grupos Bupivacaína 0.5% y Bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor (Gráficos 5-6), se observa que la mayoría de puntos no se concentran sobre la recta punto pendiente lo que nos lleva a concluir que no se comportan de forma normal, comprobándose en las pruebas de normalidad realizadas.  $p= 0.036$  para el Grupo Bupivacaína y  $p= 0.008$  para el grupo Bupivacaína con vasoconstrictor.

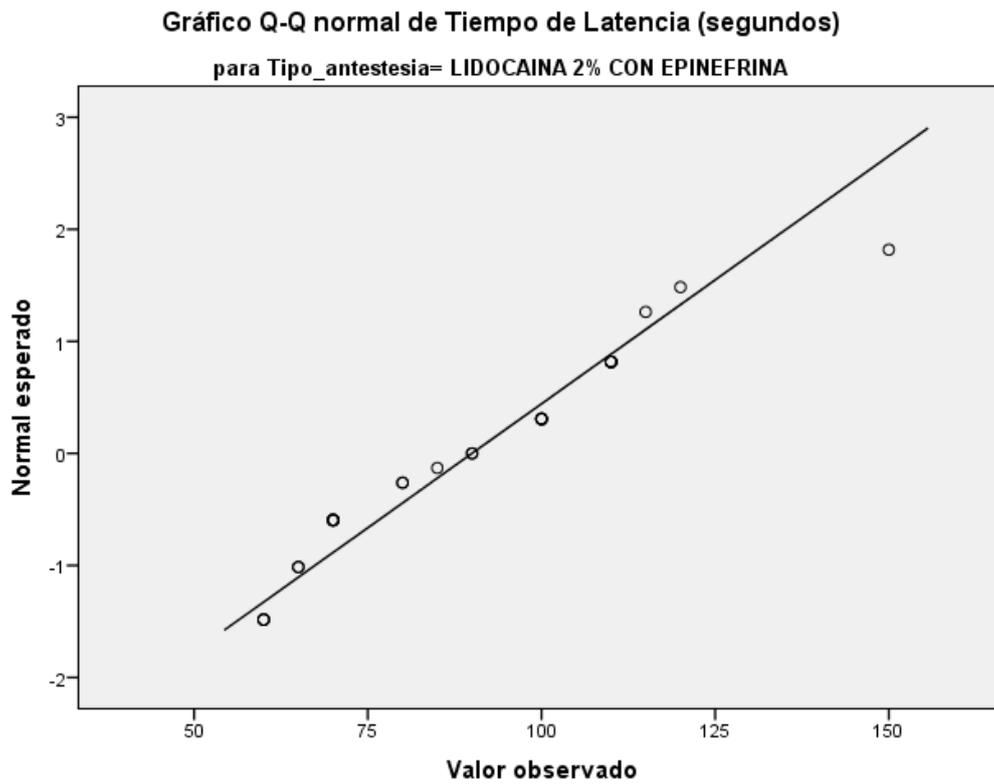


Gráfico 4. Normalidad lidocaína 2% con epinefrina

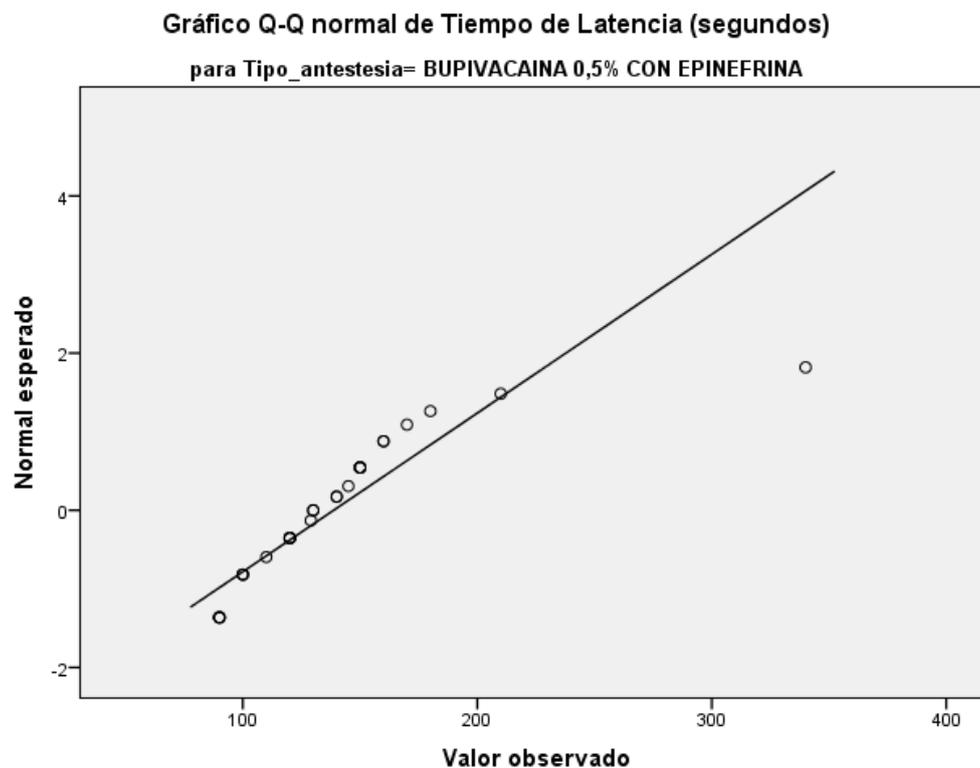


Gráfico 5. Normalidad Bupivacaína 0.5% con epinefrina

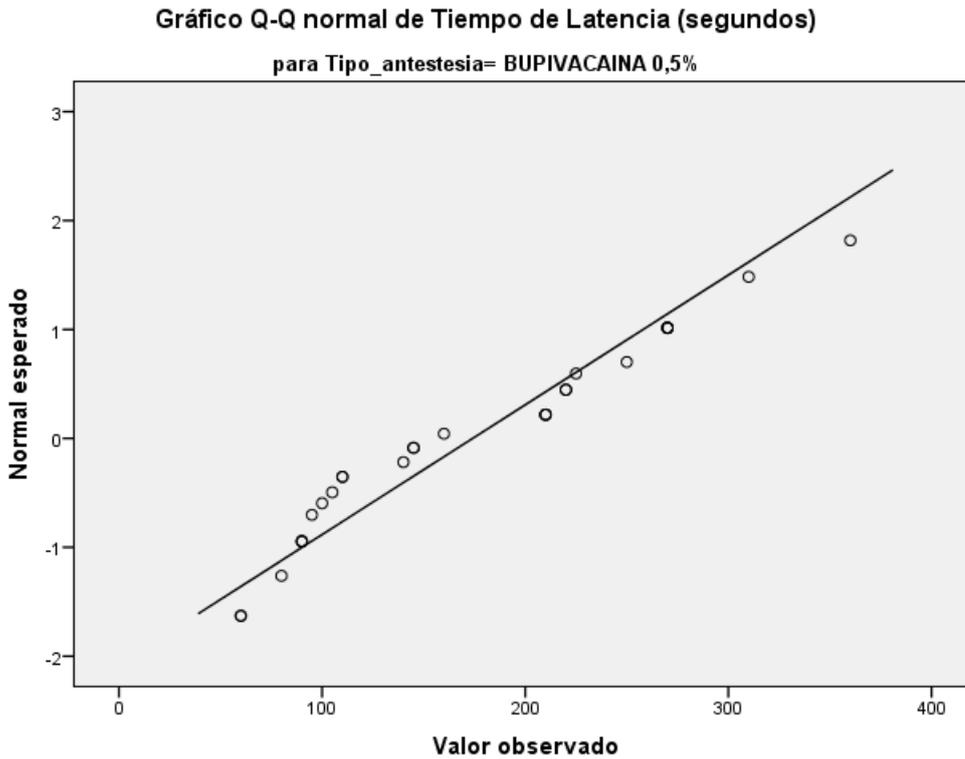


Gráfico 6. Normalidad Bupivacaína 0.5%

Una vez conocida la normalidad de la distribución de la muestra en los 4 grupos de nuestro estudio podemos afirmar que la muestra cumple con los requisitos para realizarle pruebas paramétricas, en este caso ANOVA de un factor (análisis de la varianza), de manera que podamos corroborar si existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la variable principal (latencia) en función del tipo de anestésico empleado.

Latencia (segundos)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
20,035	3	108	,000

Tabla 19. Pruebas de homogeneidad de varianzas

Al tener una significación de  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ) rechazamos la hipótesis de igualdad de medias (Tabla 19), es decir, podemos afirmar por

## 7

## RESULTADOS

los resultados que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las latencias de los 4 grupos.

Para determinar la significación estadística de la diferencias de medias inter-grupos se realiza como prueba paramétrica el análisis de la varianza de un factor.

Latencia (segundos)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	99906,455	3	33302,152	11,960	,000
Dentro de grupos	300723,821	108	2784,480		
Total	400630,277	111			

Tabla 20. Test de ANOVA

Según los datos obtenidos y tras haber realizado el análisis estadístico de nuestros datos obtenemos una significación  $p= 0.000$  ( $p < 0.05$ ) de forma que podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los grupos de nuestro estudio. (Tabla 20)

Una vez establecida las diferencias procedemos a la descripción de las latencias medias de la muestra, obteniendo los resultados siguientes (Tabla 21):

Latencia (segundos)

Tipo de anestesia	Media	Desviación estándar	Rango	Mínimo	Máximo	Error estándar de la media	Mediana agrupada
LIDOCAÍNA 2%	132,86	33,649	140	60	200	6,359	137,50
LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA	90,00	22,608	90	60	150	4,272	90,00
BUPIVACAÍNA 0.5%	174,11	83,921	300	60	360	15,860	155,00
BUPIVACAÍNA 0.5% CON EPINEFRINA	138,71	49,516	250	90	340	9,358	130,00

Tabla 21. Latencias medias. IC95%

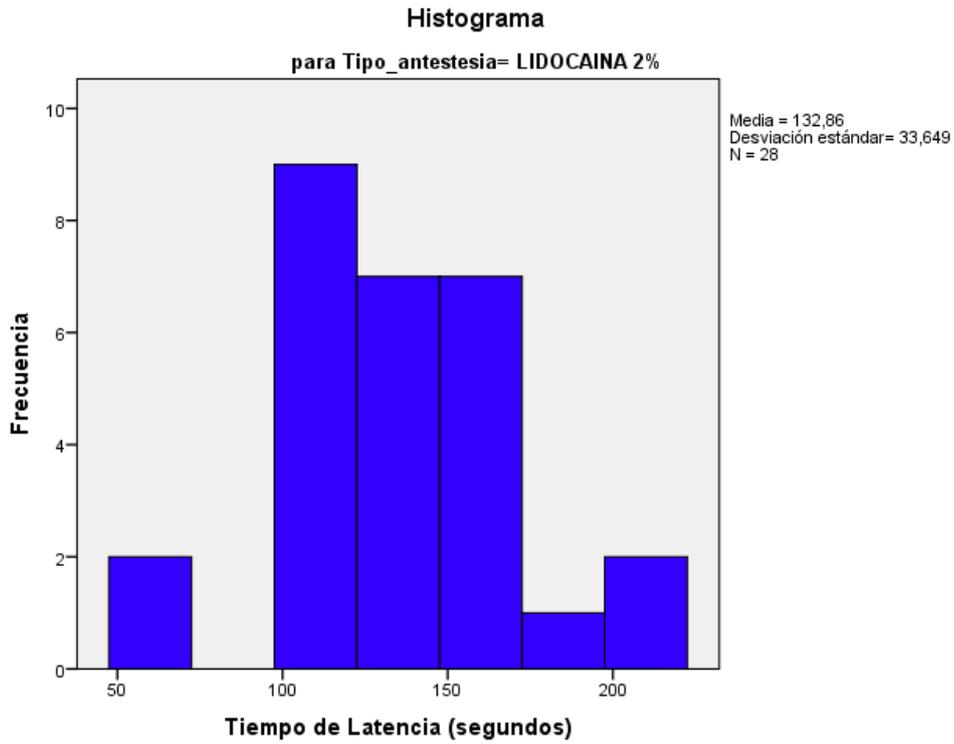


Grafico 7. Detalle media y DS Grupo Lidocaína

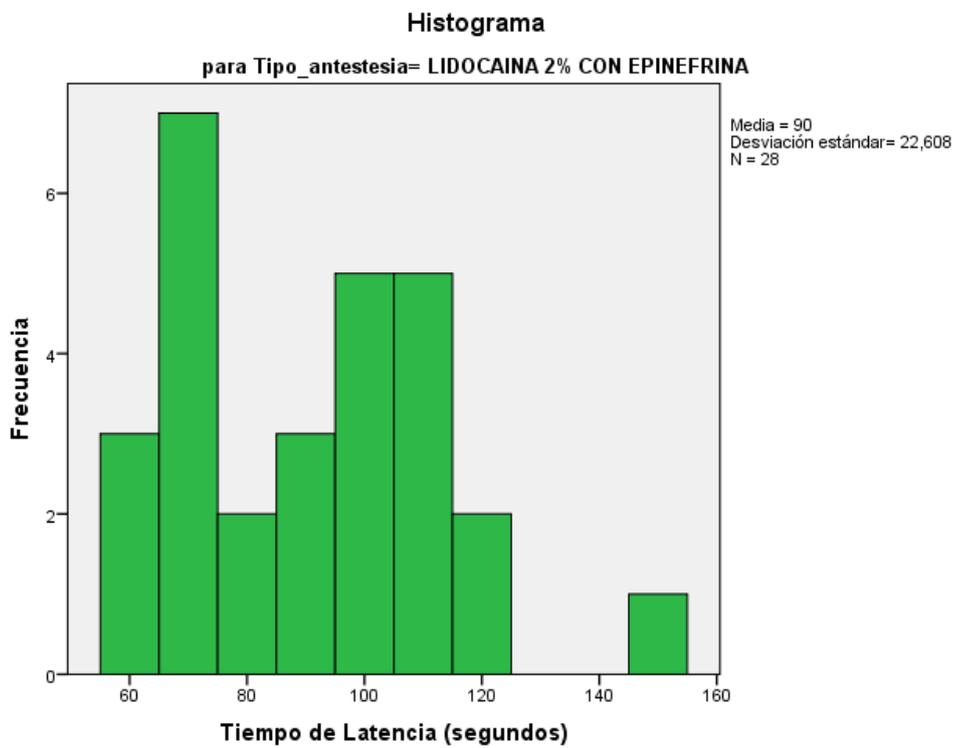


Grafico 8. Detalle media y DS Grupo Lidocaína con epinefrina

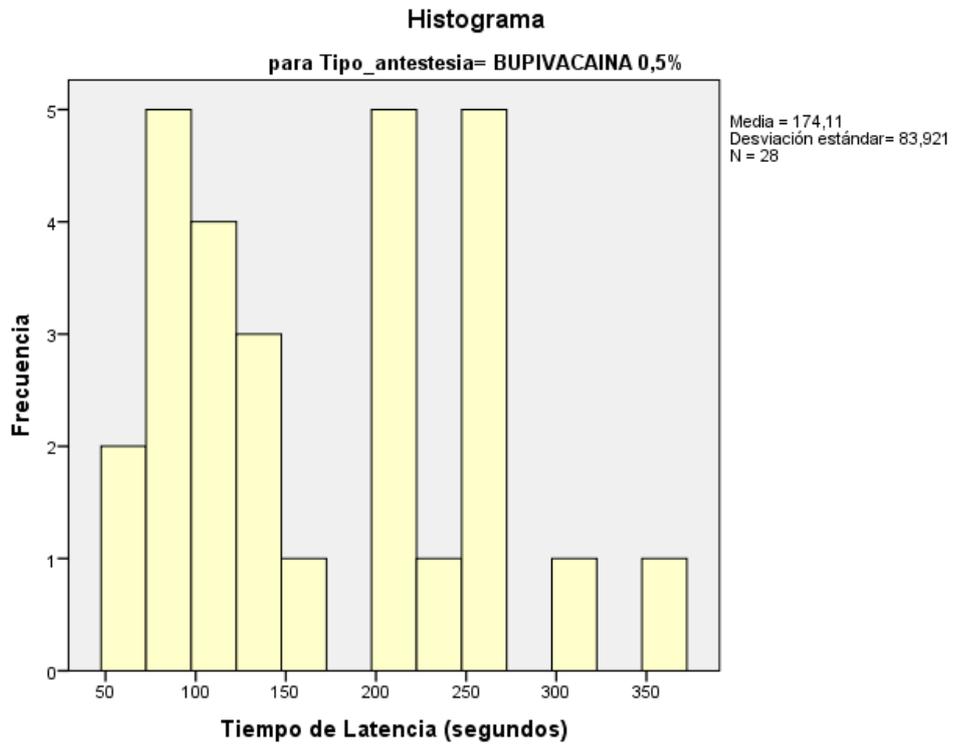


Grafico 9. Detalle media y DS Grupo Bupivacaína 0.5%

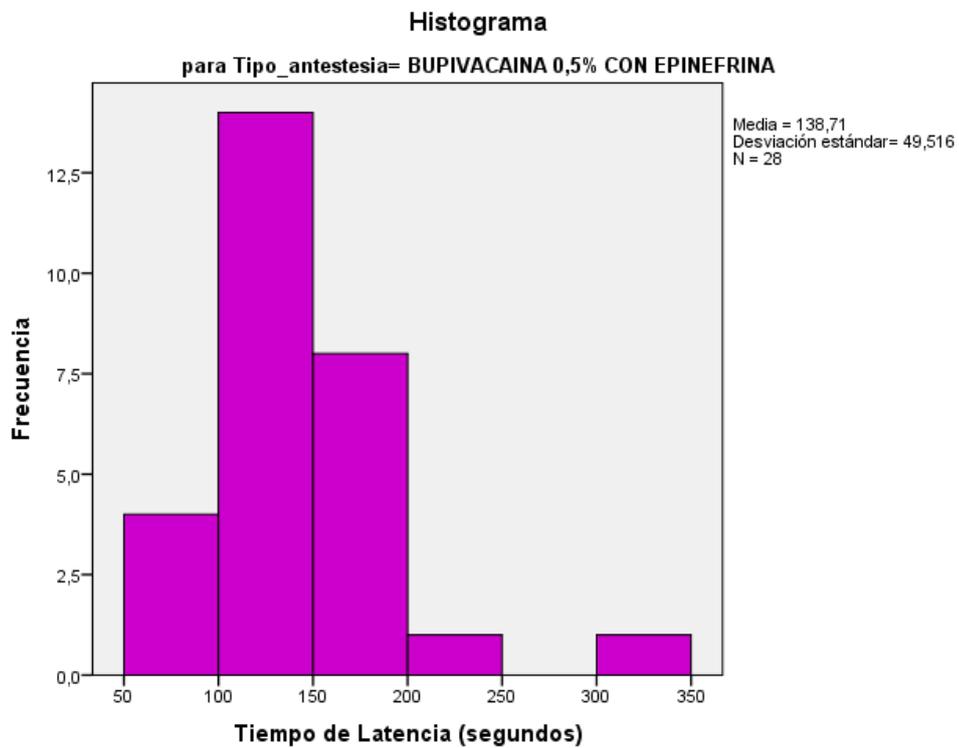


Grafico 10. Detalle media y DS Grupo Bupivacaína con epinefrina

En cuanto a los resultados obtenidos y relativos a la variable latencia, podemos afirmar que empleando como medida de centralización la media y como medida de dispersión la desviación típica obtenemos que los sujetos del grupo “Lidocaína 2% sin vasoconstrictor” tienen una latencia media de  $132.86 \pm 33.65$  seg, mientras que los sujetos del grupo “Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000” tienen una latencia media de  $90 \pm 22.60$  seg. En cuanto al uso de Bupivacaína 0.5% y Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:80.000 obtenemos que su latencia media fue de  $174.11 \pm 83.92$  seg. y  $138.71 \pm 49.51$  seg. (Gráficos7-11)

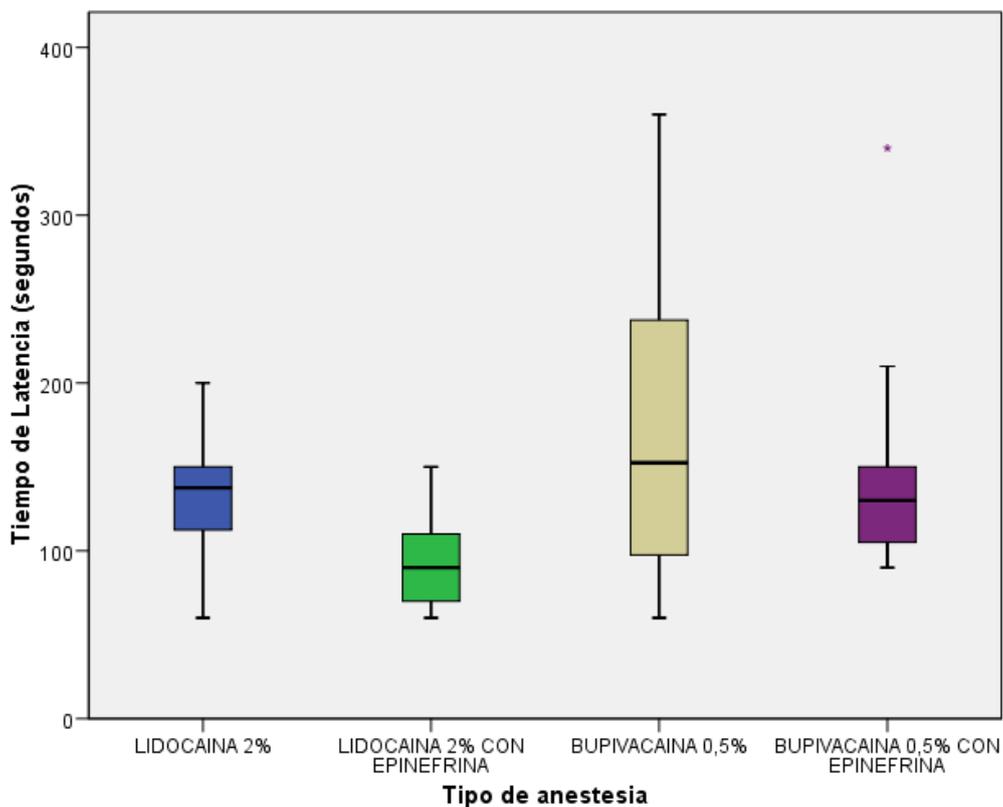


Gráfico 11. Tiempos de latencia

### 7.2.1.1 DIFERENCIAS ENTRE EL USO O NO DE VASOCONSTRICTOR

Para establecer si en nuestra muestra tienen una menor latencia en los AL con vasoconstrictor respecto a los que no lo llevan, procedemos a su análisis estadístico.

En primer lugar debemos analizar la normalidad de la muestra, observando mediante los datos anteriormente expuestos que tanto el grupo

“Lidocaína 2% con epinefrina” como el grupo “Lidocaína 2%” cumplen criterios de normalidad. Esta normalidad nos lleva a que nuestra muestra cumpla criterios de análisis de prueba paramétricas, y al ser 2 grupos realizarle la prueba estadística T de Student para muestras independientes.

		Latencia (segundos)		
		Se asumen varianzas iguales	No se asumen varianzas iguales	
Prueba t para la igualdad de medias	t	5,594	5,594	
	gl	54	47,250	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	
	Diferencia de medias	42,857	42,857	
	Diferencia de error estándar	7,661	7,661	
	95% de intervalo de confianza de la diferencia	Inferior	27,498	27,447
		Superior	58,217	58,267

Tabla 22. T-Student lidocaína2% con y sin vasoconstrictor

Al realizarle el análisis estadístico correspondiente para establecer diferencias entre la lidocaína 2% con y sin vasoconstrictor observamos una significación estadística de  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ) (Tabla 22) por lo que podemos afirmar que existen en nuestra muestra diferencias estadísticamente significativas entre el uso de lidocaína 2% con respecto al empleo de lidocaína 2% con vasoconstrictor.

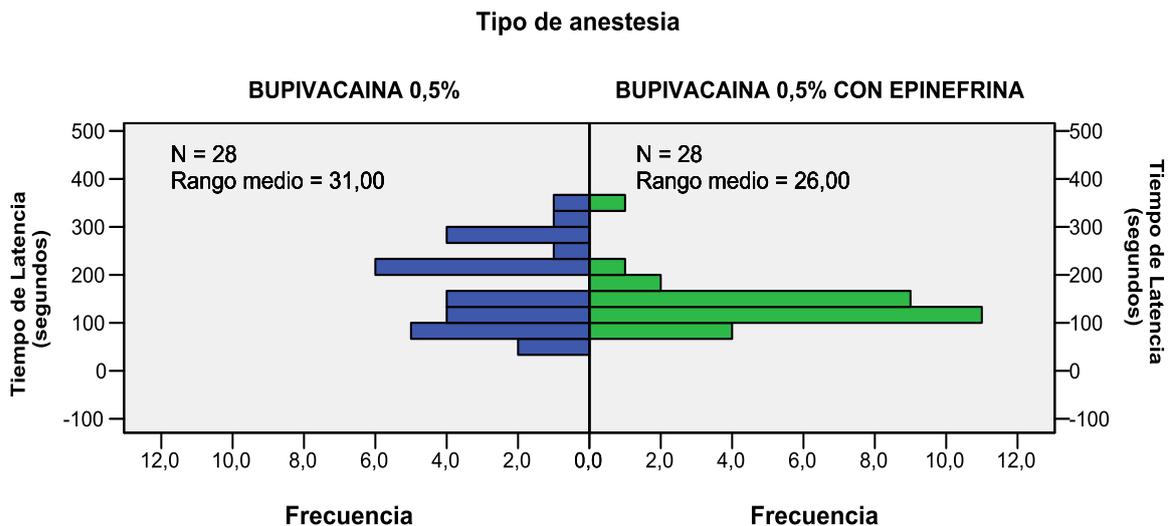
Así mismo una vez realizado el estudio los anestésicos tipo lidocaína 2% (con y sin vasoconstrictor) procedemos a la realización del análisis de los anestésicos tipo bupivacaína 0.5%. Para ello, como en el grupo anterior, hemos considerado en primer lugar la normalidad de la muestra. En este caso encontramos que ambos grupos no se comportan de forma normal desde el punto de vista estadístico, de manera que las pruebas a realizar serán pruebas no paramétricas, en este caso al tratarse de 2 muestras independientes, le realizaremos la prueba estadística equivalente de la T de Student para muestras independientes que no se comportan con normalidad, que sería la U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes.

Resumen de prueba de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de la Latencia (segundos) es la misma entre las categorías de Tipo de anestesia.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	250,000	Retener la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,05.				

Tabla 23. Prueba U de Mann-Whitney

En este caso la prueba paramétrica se interpreta de forma diferente a la T de Student, es decir, nuestro análisis estadístico se basa en retener o rechazar la hipótesis nula planteada por el programa estadístico. En nuestro caso propone como hipótesis nula, que la latencia en ambas muestras de bupivacaína con y sin vasoconstrictor es la misma. Una vez realizada la prueba estadística (Tabla 23) observamos una significación estadística de  $p= 0.250$  ( $p > 0.05$ ) (Figura 34) por lo que debemos retener la hipótesis nula planteada y podemos afirmar que no existen, en nuestra muestra, diferencias estadísticamente significativas respecto a la variable principal entre el uso de bupivacaína 0.5% con y sin vasoconstrictor.

### Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes



N total	56
U de Mann-Whitney	322,000
W de Wilcoxon	728,000
Estadístico de contraste	322,000
Error estándar	60,894
Estadístico de contraste estandarizado	-1,150
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,250

Fig. 33. Prueba de contraste Bupivacaína 0.5% vs Bupivacaína 0.5% con epinefrina

### 7.2.1.2 DIFERENCIAS EN FUNCION DEL GÉNERO

El objetivo de este apartado es establecer, si la variable género influye en comportamiento de la latencia de cada una de las soluciones anestésicas con vasoconstrictor y si esta influyera, si existen diferencias estadísticamente significativas.

#### 1. Grupo Lidocaína con vasoconstrictor (1:100.000)

Para establecer si existen diferencias en función del sexo dentro del grupo lidocaína con vasoconstrictor y teniendo en cuenta que sigue una distribución normal le hemos realizado como prueba estadística la T de Student para muestras independientes (Tabla 24).

	Sexo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Latencia (segundos)	Hombre	14	90,36	18,341	4,902
	Mujer	14	89,64	26,923	7,196

Tabla 24. Tiempos de latencia en función del género.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Latencia (segundos)	Se asumen varianzas iguales	,006	,937	,223	54	,825	2,143	9,624	-17,152	21,438
	No se asumen varianzas iguales			,223	53,878	,825	2,143	9,624	-17,153	21,439

Tabla 25. T-Student

Una vez realizada las pruebas estadísticas de contraste observamos que tiene una significación estadística  $p= 0.825$  ( $p > 0.05$ ), llegando a la conclusión de que no existe diferencias significativas en función del género en la latencia de la lidocaína 2% con vasoconstrictor.

**2. Grupo bupivacaína con vasoconstrictor (1:200.000)**

Igualmente se ha realizado el análisis estadístico en el grupo bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor (1:200.000) de manera que se pueda establecer si existen diferencias en función del sexo dentro de este grupo y teniendo en cuenta que no sigue una distribución normal. En este caso debido a que no se comporta la muestra de forma normal empleamos pruebas estadísticas no paramétricas.

Tabla 26. Detalle estadística grupo Bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor

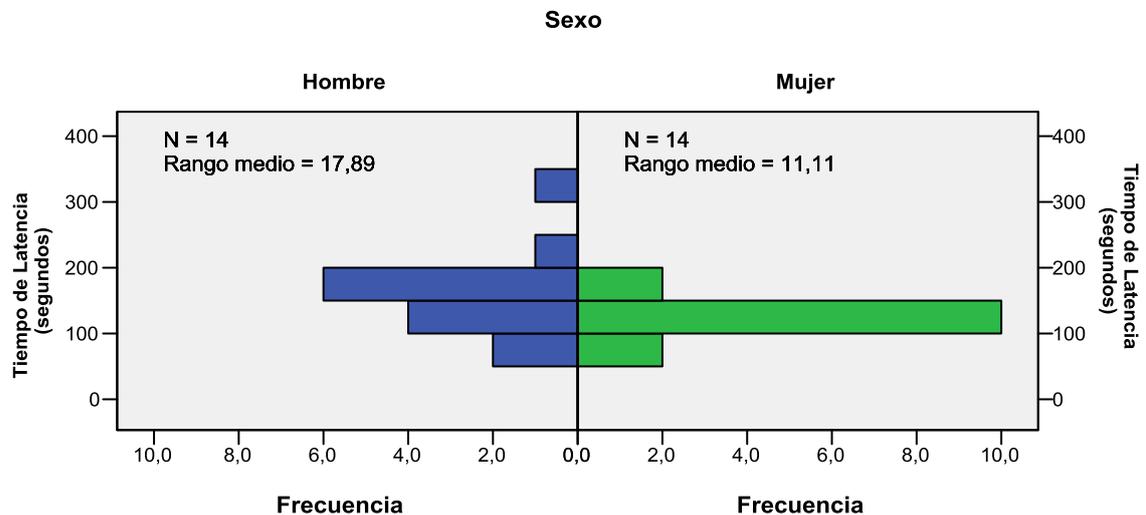
		N	Media	Desviación estándar	Error estándar de la media
Latencia (segundos)	Sexo Hombre	14	158	62	16
	Mujer	14	120	23	6

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Latencia (segundos) es la misma entre las categorías de Sexo.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	27,000 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,05.				
<sup>1</sup> Se muestra la significación exacta para esta prueba.				

En nuestro caso propone como hipótesis nula que la distribución de la latencia es la misma en la categoría sexo. Una vez realizada la prueba estadística (*Figura 35*) observamos una significación estadística de  $p= 0.027$  ( $p < 0.05$ ) (*Figura 36*) por lo que debemos rechazar la hipótesis nula planteada y podemos afirmar que existen, en nuestra muestra, diferencias estadísticamente significativas en función del género en la latencia de la Bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor (1:200.000).

Fig. 34. Simulación de la prueba estadística

### Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes



<b>N total</b>	28
<b>U de Mann-Whitney</b>	50,500
<b>W de Wilcoxon</b>	155,500
<b>Estadístico de contraste</b>	50,500
<b>Error estándar</b>	21,653
<b>Estadístico de contraste estandarizado</b>	-2,194
<b>Sig. asintótica (prueba bilateral)</b>	,028
<b>Sig. exacta (prueba bilateral)</b>	,027

Fig. 35. Resultados de la prueba con la variable sexo

### 7.2.2 Saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>)

Para el análisis de nuestra variable secundaria se ha analizado la evolución de la SpO<sub>2</sub> en los tejidos en cada uno de los grupos de la muestra. Para ello se han tomado como referencia la saturación media de cada uno de los puntos de control y se ha tenido en cuenta el género de forma que se han obteniendo las siguientes tablas explicativas (Tablas 28 y 29).

Tipo de anestesia	Sexo	Saturación pre intervención	Saturación a los 30 segundos	Saturación al minuto	Saturación a los 3 minutos	Saturación a los 5 minutos
LIDOCAÍNA 2%	Hombre	98,86	98,64	98,00	97,57	97,43
	Mujer	98,50	98,93	98,57	98,64	98,36
LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA	Hombre	98,29	96,93	95,86	96,64	96,79
	Mujer	98,50	98,79	98,43	96,29	93,86
BUPIVACAÍNA 0.5%	Hombre	98,07	98,36	97,36	97,71	97,93
	Mujer	98,64	99,14	98,57	98,00	98,14
BUPIVACAÍNA 0.5% CON EPINEFRINA	Hombre	98,14	97,86	97,00	96,93	97,29
	Mujer	98,36	96,71	94,93	92,50	92,21
Total	Hombre	98,34	97,95	97,05	97,21	97,36
	Mujer	98,50	98,39	97,63	96,36	95,64
	Total	98,42	98,17	97,34	96,79	96,50

Tabla 28. Saturación por AL y sexo (I)

Tipo de anestesia	Sexo	Saturación a los 10 minutos	Saturación a los 20 minutos	Saturación a los 30 minutos	Saturación a los 40 minutos	Saturación a los 50 minutos	Saturación a los 60 minutos
LIDOCAÍNA 2%	Hombre	97,71	98,00	98,29	98,29	98,29	98,07
	Mujer	98,50	98,57	98,57	98,57	98,50	98,50
LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA	Hombre	97,36	97,43	97,86	98,00	98,07	98,43
	Mujer	94,43	97,21	97,93	98,14	98,14	98,43
BUPIVACAÍNA 0.5%	Hombre	97,21	98,00	98,14	98,07	98,07	98,36
	Mujer	98,43	98,29	98,43	98,50	98,57	98,71
BUPIVACAÍNA 0.5% CON EPINEFRINA	Hombre	97,50	97,86	98,00	98,00	98,00	98,14
	Mujer	94,29	96,64	97,29	97,93	97,93	98,21
	Total	95,89	97,25	97,64	97,96	97,96	98,18
Total	Hombre	97,45	97,82	98,07	98,09	98,11	98,25
	Mujer	96,41	97,68	98,05	98,29	98,29	98,46
	Total	96,93	97,75	98,06	98,19	98,20	98,36

Tabla 29. Saturación por AL y sexo (II)

Como se ha mencionado anteriormente para el estudio de las saturaciones se establecieron las saturaciones medias en el conjunto de la prueba en cada uno de los grupos, obteniendo una media de  $97.34 \pm 2.51\%$  en la Lidocaína 2% con epinefrina;  $98.23 \pm 0.86\%$  en el grupo Lidocaína 2% y;  $98.16 \pm 1.04\%$  en el grupo Bupivacaína 0.5% y  $98.28 \pm 1.06\%$  en el grupo Bupivacaína 0.5%. (Tabla 30)

	Tipo de anestesia	Estadístico	Error típ.	
Saturación	LIDOCAÍNA 2%	Media	98,23	,079
		Varianza	,747	
		Desv. típ.	,864	
	LIDOCAÍNA 2% CON EPINEFRINA	Media	97,34	,229
		Varianza	6,311	
		Desv. típ.	2,512	
	BUPIVACAÍNA 0.5%	Media	98,16	,095
		Varianza	1,092	
		Desv. típ.	1,045	
	BUPIVACAÍNA 0.5% CON EPINEFRINA	Media	98,28	
		Varianza	,987	
		Desv. típ.	1,063	

Tabla 30. Saturaciones del conjunto del estudio por grupo de AL

ANOVA de un factor

Saturación conjunto del estudio

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	58,067	2	29,033	10,686	,126
Intra-grupos	969,908	357	2,717		
Total	1027,975	359			

Tabla 31. Significación saturación total por grupo

A la hora de establecer diferencias en la saturación total del conjunto en función del grupo se observa una significación  $p = 0.126$  ( $p > 0.05$ ) concluyendo que no existe diferencias estadísticamente significativas en nuestra muestra en cuanto a las saturaciones medias de oxígeno en función del grupo al que pertenece. (Tabla 31)

7.2.2.1 COMPORTAMIENTO DE LA SATURACION EN FUNCION DEL GRUPO

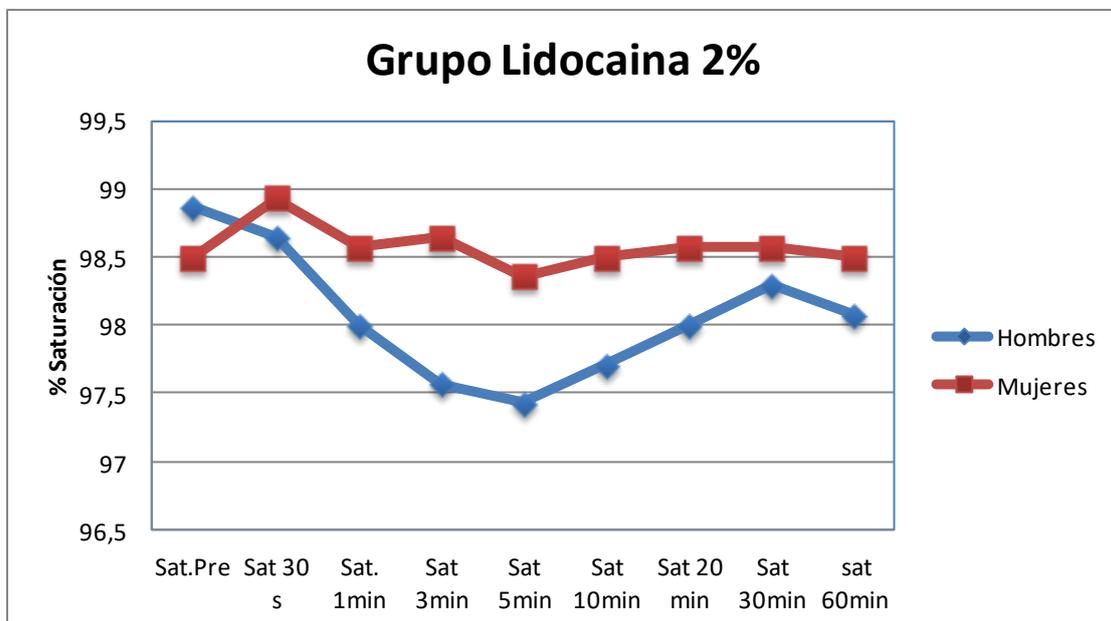


Gráfico 12. Evolución saturación en Lidocaína 2%

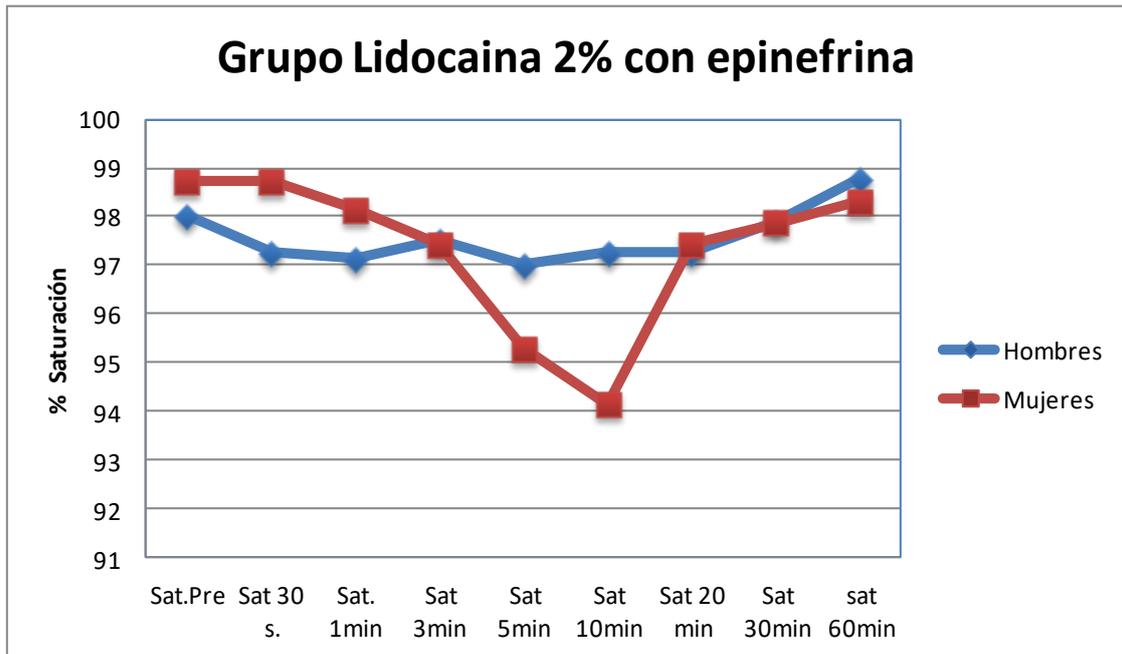


Grafico 13. Evolución saturación en Lidocaina 2% con epinefrina

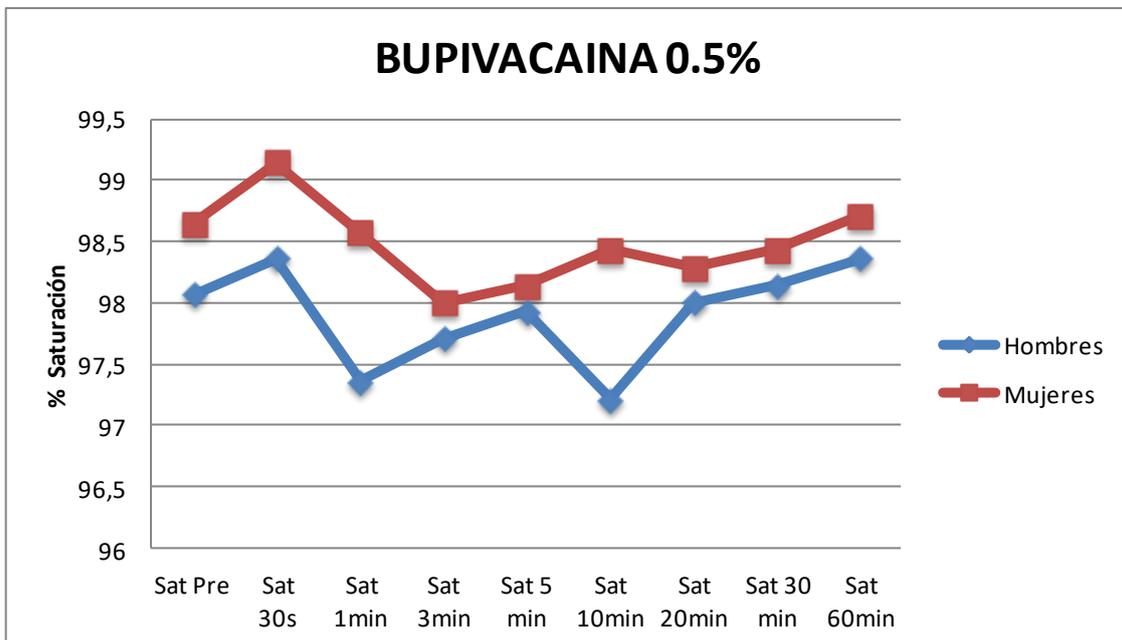
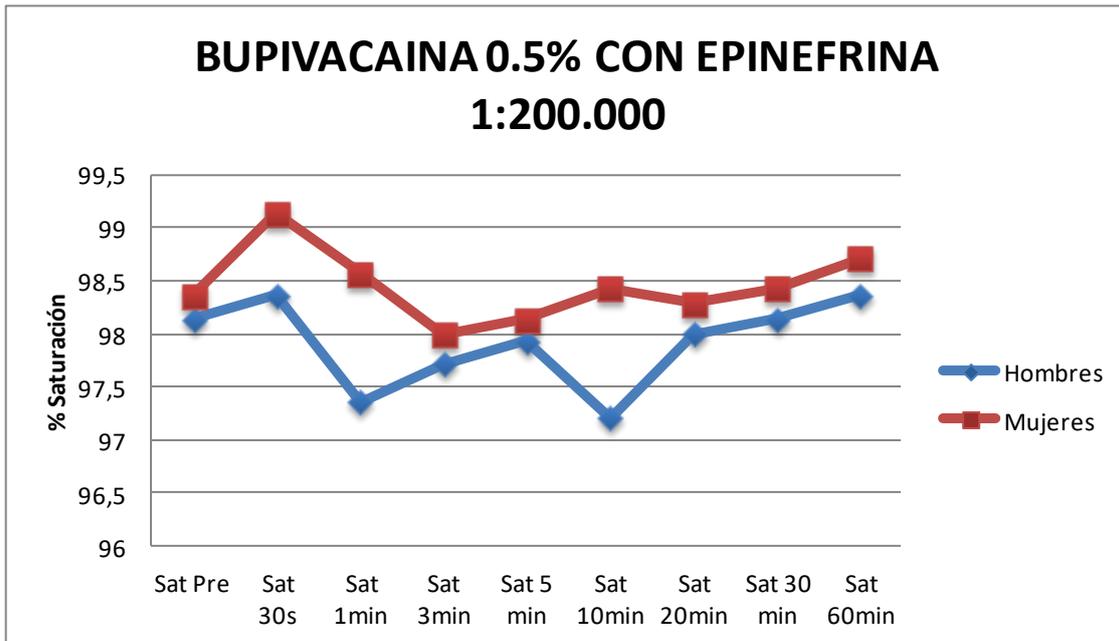


Grafico 14. Evolución saturación Bupivacaína 0.5%



**Gráfico 15. Evolución saturación Bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor**

Se observan descensos a los 10 minutos en cada uno de los grupos (Gráficos 12-15). Para determinar su significación se realizaron pruebas paramétricas entre los diferentes grupos a los 10 minutos, obteniendo una significación  $p = 0.029$  ( $p < 0.05$ ) estableciendo que hay diferencias estadísticamente significativas en la saturación a los 10 minutos en función del grupo al que pertenezca el individuo. (Tabla 32)

**ANOVA de un factor**

Saturación a los 10 minutos

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	42,844	2	21,422	3,849	,029
Intra-grupos	233,733	42	5,565		
Total	276,578	44			

**Tabla 32. Pruebas paramétricas saturación 10 min en función del grupo**

## 7.2.2.2 EVOLUCIÓN DE LA SATURACIÓN EN FUNCIÓN DEL GÉNERO

## 1. GRUPO LIDOCAÍNA 2%

	Sexo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Saturación a los 5 minutos	Hombre	14	97,43	,852	,228
	Mujer	14	98,36	,633	,169
Saturación a los 10 minutos	Hombre	14	97,71	,726	,194
	Mujer	14	98,50	,855	,228
Saturación a los 20 minutos	Hombre	14	98,00	,555	,148
	Mujer	14	98,57	,756	,202

Tabla 33. Medias de saturaciones en grupo lidocaína 2%

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Saturación a los 5 minutos	Se asumen varianzas iguales	,429	,518	-3,274	26	,003	-,929	,284	-1,512	-,346
Saturación a los 10 minutos	Se asumen varianzas iguales	,478	,496	-2,621	26	,014	-,786	,300	-1,402	-,169
Saturación a los 20 minutos	Se asumen varianzas iguales	4,679	,040	-2,280	26	,031	-,571	,251	-1,087	-,056

Tabla 34. Contraste de género en grupo lidocaína 2%

Se realizó un contraste por géneros en este grupo, obteniendo una significación estadística en cada uno de los tramos  $p < 0.05$ , siendo a los 10 minutos de  $p = 0.014$  ( $p < 0.05$ ) lo que demuestra que a los 10 minutos de la

infiltración hay diferencias estadísticamente significativas entre géneros en cuanto a la SpO<sub>2</sub>.

**2. GRUPO LIDOCAÍNA 2% CON VASOCONSTRICTOR**

	Sexo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Saturación a los 5 minutos	Hombre	14	96,79	1,929	,515
	Mujer	14	93,86	2,656	,710
Saturación a los 10 minutos	Hombre	14	97,36	2,405	,643
	Mujer	14	94,43	4,415	1,180
Saturación a los 20 minutos	Hombre	14	97,43	2,311	,618
	Mujer	14	97,21	2,455	,656

**Tabla 35. Medias de saturaciones en grupo lidocaína 2% con vasoconstrictor**

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Saturación a los 5 minutos	Se asumen varianzas iguales	2,079	,161	3,338	26	,003	2,929	,877	1,125	4,732
Saturación a los 10 minutos	Se asumen varianzas iguales	18,899	,000	2,179	26	,039	2,929	1,344	,166	5,691
	No se asumen varianzas iguales			2,179	20,092	,041	2,929	1,344	,126	5,731
Saturación a los 20 minutos	Se asumen varianzas iguales	,868	,360	,238	26	,814	,214	,901	-1,638	2,067

**Tabla 36 .Contraste de género en grupo lidocaína 2% con vasoconstrictor**

Se ha realizado la prueba de Levene de igualdad de varianzas (Tabla 35) obteniendo que en la saturación post intervención a los 10 minutos no se asumen varianzas iguales. Al observar cambios gráficos en la saturación a los 10 min en el grupo lidocaína 2% con vasoconstrictor se realizó un contraste por género en este grupo, obteniendo una significación estadística de  $p= 0.039$  ( $p < 0.05$ )

### 3. GRUPO BUPIVACAÍNA 0.5%

	Sexo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Saturación a los 5 minutos	Hombre	14	97,93	1,141	,305
	Mujer	14	98,14	1,292	,345
Saturación a los 10 minutos	Hombre	14	97,21	1,188	,318
	Mujer	14	98,43	,852	,228
Saturación a los 20 minutos	Hombre	14	98,00	,679	,182
	Mujer	14	98,29	,726	,194

Tabla 37. Contraste por género en grupo Bupivacaína

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilatera l)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Saturación a los 5 minutos	Se asumen varianzas iguales	,273	,606	-,465	26	,646	-,214	,461	-1,161	,733
Saturación a los 10 minutos	Se asumen varianzas iguales	5,546	,026	-3,108	26	,005	-1,214	,391	-2,017	-,411

Saturación a los 20 minutos	Se asumen varianzas iguales	1,219	,280	-1,075	26	,292	-,286	,266	-,832	,261
-----------------------------	-----------------------------	-------	------	--------	----	------	-------	------	-------	------

Tabla 38. Prueba de muestras independientes

La prueba de Levene para la igualdad de varianzas nos indica si podemos o no suponer varianzas iguales. Así si la probabilidad asociada al estadístico Levene es  $>0.05$  – suponemos varianzas iguales, si es  $<0.05$  – suponemos varianzas distintas. En el caso de la saturación a los 5 y 20 min y según la probabilidad del estadístico de Levene  $p= 0.606$  y  $p= 0.280$  tiene que tener en cuenta que tiene varianzas distintas, mientras que en el caso de la saturación a los 10 minutos  $p= 0.026$  por lo que suponemos varianzas iguales.

Se realizó un contraste por género en este grupo en la saturación a los 5,10 y 20 minutos post intervención siendo el valor de  $p= 0.646$  y  $p= 0.292$  a los 5 y 20 minutos post-intervención, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo en estos puntos de control. Así mismo obtenemos una significación estadística de  $p= 0.005$  lo que demuestra que a los 10 minutos de la infiltración anestésica hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género de los pacientes.

**4. GRUPO BUPIVACAÍNA 0.5% CON VASOCONTRACTOR**

	Sexo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Saturación a los 5 minutos	Hombre	14	97,29	1,49	,40
	Mujer	14	92,21	3,77	1,01
Saturación a los 10 minutos	Hombre	14	97,50	,85	,23
	Mujer	14	94,29	2,49	,67
Saturación a los 20 minutos	Hombre	14	97,86	,36	,10
	Mujer	14	96,64	1,15	,31

Tabla 39. Saturaciones medias

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Saturación a los 5 minutos Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	6,911	,014	4,686	26	,000	5,071	1,082	2,847	7,296
			4,686	16,972	,000	5,071	1,082	2,788	7,355
Saturación a los 10 minutos Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	8,921	,006	4,562	26	,000	3,214	,705	1,766	4,663
			4,562	16,013	,000	3,214	,705	1,721	4,708
Saturación a los 20 minutos Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	8,198	,008	3,765	26	,001	1,214	,322	,551	1,877
			3,765	15,564	,002	1,214	,322	,529	1,900

Al ser los valores de la prueba de Levene para la igualdad de varianzas  $p < 0.05$  suponemos varianzas distintas en todos los datos de saturación (5,10 y 20 minutos), obteniendo unos valores en todos ellos  $p < 0.05$  por los que teniendo en cuenta estos valores podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género en las

saturaciones a los 5,10 y 20 minutos post infiltración de Bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor.

### 7.2.3 Análisis de efectos adversos durante la intervención

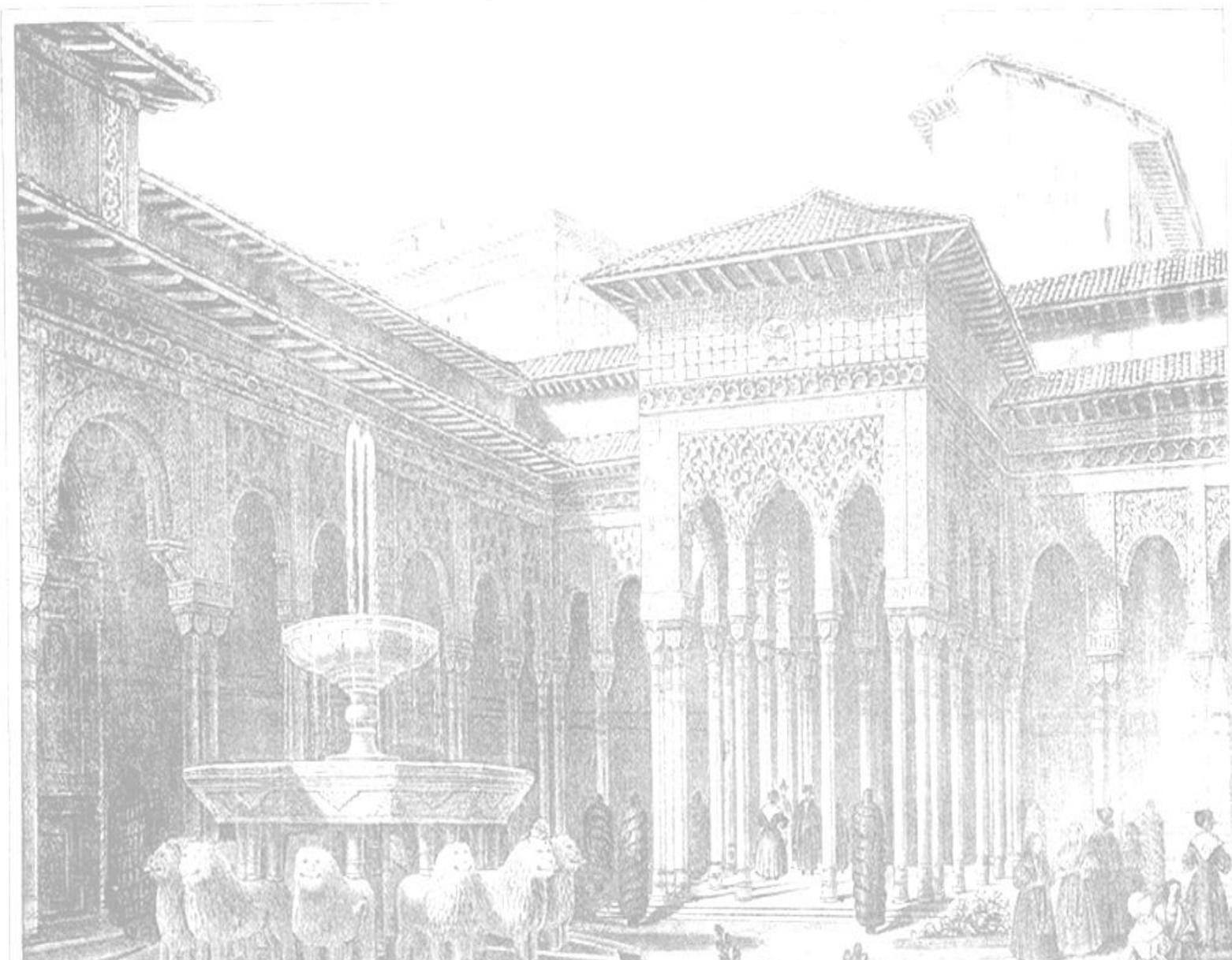
Destacar que durante la realización del ensayo clínico no se produjo ninguna reacción adversa en ninguno de los grupos de estudio, lo que confirma la seguridad de los anestésicos locales del grupo amino tanto con vasoconstrictor como sin él. Entre los efectos leves detectados destacamos un síncope vasovagal en un hombre.

No se describieron ninguno de los otros efectos adversos descritos por la literatura científica. En el caso de los pacientes que participaron en el grupo de AL con vasoconstrictor se produjeron halos isquémicos a nivel de la piel entorno a la zona de infiltración (*Figura 37*), pero en ningún paciente se destacó ninguna complicación posterior.



Figura 37. Halo isquémico vasoconstrictor

## 8

*DISCUSIÓN*



**E**n la actualidad existen varias opciones de anestésicos locales para bloqueos nerviosos digitales; sin embargo, existe poco consenso sobre qué agente es el más apropiado para los bloqueos digitales del pie. En cirugía podológica y en ciertas situaciones, puede ser beneficioso que las soluciones anestésicas tengan un inicio de acción rápido, propiedades vasoconstrictoras y una duración adecuada de la anestesia. Este sería el caso de las reparaciones de tendones o en caso de pacientes sometidos a cirugía en los dedos del pie tratados con antiagregantes o anticoagulantes.

Los estudios que han analizado la latencia de los AL y cómo influye en el mismo la adición o no de vasoconstrictor son escasos y en ocasiones tienen un inadecuado diseño metodológico. Tan sólo un meta-análisis reciente ha evaluado esta variable, destacando la disparidad de resultados obtenidos respecto a la latencia de diferentes soluciones anestésicas y concluyendo que tres de los cuatro estudios experimentales analizados tuvieron un alto riesgo de sesgo para tres de las variables estudiadas (Latencia, duración de la anestesia y dolor de la inyección) oscilando la evidencia de los mismos de entre un muy bajo a moderado nivel de evidencia. <sup>(14)</sup>

Los ensayos clínicos que han evaluado clínicamente el tiempo de inicio y la duración del efecto anestésico de las diferentes soluciones anestésicas en los bloqueos digitales muestran resultados contradictorios y una aplicabilidad limitada a la práctica actual <sup>(5,17,90)</sup>, si bien es cierto que numerosos estudios ponen de manifiesto que el empleo de anestésicos locales con o sin vasoconstrictor para los bloqueos digitales es eficaz y seguro. <sup>(1-3)</sup>

Por otro lado, tampoco existe consenso a la hora de establecer el incremento o descenso de la latencia cuando empleamos vasoconstrictor. Algunos estudios han señalado que el tiempo promedio de anestesia para los dedos después del BND fue mayor cuando se emplean anestésicos locales con epinefrina. <sup>(9,123)</sup> Sin embargo, a la fecha ningún artículo ha descrito los

mecanismos por los que el vasoconstrictor puede acelerar el inicio de la anestesia.

Hay muchos factores que pueden condicionar la farmacocinética de los anestésicos locales y, por lo tanto, su tiempo de inicio. Estos factores dependen, por un lado, de la estructura química de la molécula, el volumen y la concentración infundidos y por otro, de las características del medio (pH del tejido) y el área anatómica donde se administra. Con respecto a la estructura química, el grupo amina es el que condiciona el  $pK_a$  de la base anestésica (pH a la cual la solución anestésica está en 50% de disociación). De este modo, cuanto más cerca esté el  $pK_a$  de los anestésicos del pH fisiológico, mayor será su velocidad de acción. El  $pK_a$  de las bases anestésicas utilizadas en este estudio fue de 7.9 para lidocaína y 8.1 para bupivacaína, lo que explica por qué este último tiene un tiempo de inicio más prolongado. La evidencia disponible indica que la adición de epinefrina a la lidocaína proporciona una buena anestesia a largo plazo y puede reducir la necesidad de analgesia postoperatoria. <sup>(6,14,123)</sup> Sin embargo, ningún estudio prospectivo ha analizado como objetivo principal la capacidad del vasoconstrictor para acelerar la anestesia en BND.

Collins y Cols. en su estudio <sup>(15)</sup> analizan en 25 sujetos sanos la latencia de 4 mezclas diferentes de AL con y sin vasoconstrictor. En todos los casos se inyectó 0,2 ml de solución en el antebrazo de cada participante midiendo la latencia mediante el *pinprick test*. Sorprendentemente, en este estudio se obtiene una latencia media en la lidocaína 1% con epinefrina 1:100.000 de  $29 \pm 49$  seg y de la bupivacaína 0.25% de  $19 \pm 41$  seg. Estos datos difieren sustancialmente tanto con los resultados reportados por Alhelail como por los registrados por nosotros. Cuando se analizan los resultados de este estudio llama la atención que la desviación típica de la media registrada para el grupo de lidocaína al 1% con epinefrina al 1:100.000 osciló de entre -20 y 78 seg. Este valor negativo para la variable latencia permite cuestionar metodológicamente los resultados de este estudio y por tanto establecer comparaciones con él.



En el estudio de Sonohata y Cols. se analizó la latencia en 9 sujetos sanos (2 hombres y 7 mujeres) a los que se les inyectó en el punto medio del espacio digital palmar del tercer dedo de la mano 3 ml de una solución de lidocaína 1% y otra de lidocaína 1% con epinefrina 1:100.000, de forma que el mismo individuo fuera infiltrado primero en una mano y después en otra, obteniendo una muestra total de 18 dedos infiltrados. La latencia fue estimada por los mismos pacientes mediante el *pinprick test* obteniendo unos resultados medios de  $4 \pm 0.85$  min para el grupo de la lidocaína 1% y de  $2.8 \pm 0.83$  min en la lidocaína 1% con epinefrina 1:100.000. Este estudio es el que, metodológicamente hablando, es más parecido al nuestro. Las diferencias encontradas pueden deberse a la concentración de lidocaína empleada ya que la concentración de lidocaína administrada por Sonohata fue del 1% frente al 2% empleado por nosotros, lo que podría justificar la menor latencia registrado en nuestro estudio. <sup>(7)</sup>

Por otro lado la auto aplicación del *pinprick test* pensamos que puede haber introducido algún sesgo en el estudio ya que al propio individuo le resulta difícil en estas circunstancias, discriminar entre el estímulo doloroso y la tacto-presión.

Keramidas y Cols. usando el *pinprick test*, evaluaron la latencia en 70 dedos postraumáticos de la mano de pacientes intervenidos tras la administración de 2.5 ml de lidocaína al 2% frente al mismo volumen de ropivacaína al 0.75%. La latencia media obtenida en el grupo de lidocaína fue de 1.3 minutos (rango: 1-2.7 min) bastante más bajo al obtenido en nuestro estudio  $2.25 \text{ min} \pm 0.66 \text{ min}$ . Esta diferencia puede estar condicionada por el mayor volumen de AL administrado por Keramidas y Cols. (2.5 ml) frente al administrado por nosotros (2 ml) y también por la mayor vascularización de los dedos de la mano frente a los del pie. Por otro lado, el hecho de realizarse el estudio en dedos post-traumáticos intervenidos pensamos que puede haber alterado la latencia y duración del efecto anestésico. <sup>(17)</sup>

Valvano y Cols. <sup>(18)</sup>, empleando *pinprick test*, realizaron un ECA sobre dedos de la mano de voluntarios sanos administrando de forma aleatoria 3 ml de una mezcla al 1:1 de lidocaína al 1% y bupivacaína al 0.25% en un grupo

y de bupivacaína al 0.25% en otro grupo. Los autores no encontrando diferencias significativas entre los grupos respecto a tiempo medio de latencia (5.0 minutos frente a 5.35 minutos,  $p= 0.75$ ). El tiempo medio de latencia registrado por los autores para el grupo de bupivacaína fue sustancialmente superior al registrado en nuestro estudio (5.35 minutos frente a 2.37 minutos) lo que pudo estar condicionado por el hecho de que la concentración de bupivacaína empleada en nuestro estudio fue mayor si bien el volumen inyectado fue 1ml menor.

Reichl y Cols. empleando el estímulo punzante de una aguja (needle-prick) en el pulpejo de dedos postraumáticos o infectados de 53 pacientes, analizaron la latencia tras la administración aleatoria a doble ciego de 5ml de lidocaína al 1% ó 5ml de bupivacaína al 0.5%. El tiempo medio de latencia fue de 5.8 minutos (rango: 5-10 min) y de 11.2 minutos (rango: 8-20 min) respectivamente ( $p < 0.05$ ).<sup>(19)</sup> En ambos casos los tiempos de latencia fueron significativamente superiores a los obtenidos en nuestro estudio, y contrastan con los registrados por otros autores en estudios similares realizados en la mano con los mismos anestésicos y a las mismas concentraciones, si bien con volúmenes inferiores a los empleados en este estudio. Entendemos que estas diferencias pueden deberse el método empleado (needle-prick) que no resulta el más adecuado para analizar de forma objetiva el dolor que un estímulo doloroso discontinuo puede originar. Por otro lado, las modificaciones en el pH producidas por la infección de algunos de los dedos infiltrados podrían haber incrementado los tiempos de latencia registrados.

Thompson y Cols. realizaron un estudio sobre bloqueos de la mano en sujetos sanos utilizando tres grupos idénticos a los empleados por nosotros pero sólo analizaron el tiempo medio de anestesia en los tres grupos, sin analizar la latencia en cada uno de ellos por lo que desafortunadamente no hemos podido establecer ningún tipo de análisis comparativo.<sup>(6)</sup>

Una vez establecidos los puntos en común y los que separan los resultados de nuestro estudio respecto a los resultados de otros estudios, llegamos a la conclusión de que la disparidad de resultados encontrada



respecto al tiempo medio de latencia registrado viene en gran medida condicionado por la dificultad que entraña su determinación. Teniendo en cuenta que en la secuencia cronológica de la acción del AL tras su infiltración, la pérdida de sensibilidad propioceptiva y tacto-presora rara vez se alcanzan a dosis terapéuticas, es necesario eliminar cualquier estímulo visual así como utilizar un sistema estándar fiable (*pinprick*) para discriminar entre dolor y tacto-presión que permitan cuantificar objetivamente la latencia del AL tras su administración sin introducir ningún sesgo.

Aunque desde el punto de vista fármaco-cinético la latencia de los AL del grupo amida depende fundamentalmente de su estructura química, lo cierto es que otros factores como la temperatura de la solución, dosis de AL administrada, concentración de la solución, pH del medio, velocidad de administración y vascularización del área anatómica en la que se infiltra, son también variables que pueden modificar sustancialmente la latencia de la solución anestésica y que deben ser tenidas en cuenta.

Desde el punto de vista físico-químico, los AL son bases débiles, escasamente solubles e inestables en agua, por lo que deben combinarse con un ácido fuerte (CIH) para obtener una sal estable que haga que la molécula de AL sea soluble en agua a pH 4-7. Aquellas preparaciones comerciales que contienen adrenalina tienen un pH más ácido a causa de la presencia del agente antioxidante bisulfito de sodio, que se añade para conservar la adrenalina. Cuando se acidifica la solución de AL disminuimos el  $pK_a$  de la molécula de AL, acercando el pH de la solución al pH fisiológico del cuerpo, esta acidificación del medio hace que aumente la forma no iónica del anestésico que es la forma activa del AL disminuyendo por tanto la latencia. Esta circunstancia sería la que desde nuestro punto de vista justificaría una menor latencia para los AL cuando se combinan con un vasoconstrictor como la epinefrina.

Si bien es cierto que la vasoconstricción local que produce la epinefrina en el área donde se infiltra podría disminuir la liberación y distribución del anestésico, lo cierto es que a las concentraciones habitualmente empleadas en los bloqueos digitales (1:100.000 a 1:200.000)

esta parece no alterar la vascularización del área hasta el punto de influir en la latencia de la solución anestésica. De hecho, al analizar la segunda variable de nuestro estudio en los dedos del grupo de lidocaína con vasoconstrictor, esta no bajó en ningún momento del 94% lo que nos lleva a pensar que las modificaciones de pH producidas a estas concentraciones no son suficientes como para modificar la latencia de la solución anestésica.

En el caso de la lidocaína 2% el pH de la molécula anestésica es aproximadamente 6.2 (pH ácido). Cuando acidificamos la solución de lidocaína con la epinefrina disminuimos también el  $pK_a$  de la molécula de lidocaína, es decir, pasaría de un  $pK_a$  de 7.9 a bajar hasta 7.4 (lo que hace que se aproxime al pH sanguíneo) con lo que esta podría hacer que el anestésico difunda mejor y aumente así la fracción no iónica de la molécula (parte activa del anestésico), con lo que disminuiría la latencia al haber más cantidad de AL en forma activa.

Respecto a la bupivacaína podemos afirmar que tiene un  $pK_a$  alto que hace que el pH de la molécula de anestésico sea más básico respecto al pH fisiológico con lo que la fracción no iónica del anestésico aun siendo elevada, es menor respecto a la lidocaína, lo que explicaría que la latencia sea significativamente mayor con esta.

En algunos estudios se ha barajado la posibilidad de que el calentamiento de la solución de AL influya en la modificación del  $pK_a$  de la solución, ya que un aumento de temperatura disminuye el  $pK_a$  del AL, con lo que aumenta la cantidad de fármaco no ionizado, con lo consiguiente disminución de la latencia y la mejora de la calidad del bloqueo. <sup>(24,124)</sup> Si bien parece ser, que las variaciones de temperatura se traducen más en la mejora del bloqueo que en la reducción de la latencia de la solución; En nuestro estudio no obstante, esta variable ha sido tomada en cuenta haciendo que el paciente mantuviera en la mano la solución anestésica durante un tiempo de 5 minutos previos a la inyección.

Los resultados de nuestro estudio han demostrado que, en las mismas condiciones, la bupivacaína tuvo una latencia algo superior a la lidocaína. Del



mismo modo, hemos observado que la adición de epinefrina reduce significativamente el tiempo de inicio de la solución anestésica utilizada. Esto es probablemente debido a que la presencia de vasoconstrictor aumenta el efecto anestésico reduciendo el tiempo de inicio y prolongando la duración. En el presente estudio, esta reducción fue más de una tercera parte para la lidocaína con el grupo de epinefrina, siendo significativamente menor para la bupivacaína con el grupo de epinefrina. Esta reducción podría considerarse clínicamente significativa para la lidocaína con bloqueos de epinefrina, especialmente en situaciones de urgencia.

El pH de la solución y el medio en el que se infiltran los anestésicos también pueden condicionar el tiempo de inicio de manera que cuanto más ácida sea la solución, más difícil será que los anestésicos sean absorbidos. El pH de las soluciones anestésicas oscila entre 5.5 y 7.0, y es más bajo para las soluciones con un vasoconstrictor, ya que el bisulfito de sodio utilizado para hacer estable la solución con epinefrina disminuye el pH. Los valores medios de pH registrados para las soluciones utilizadas en el presente estudio fueron  $6.1 \pm 0.3$  para lidocaína,  $4.4 \pm 0.7$  para lidocaína con vasoconstrictor,  $6.0 \pm 0.4$  para bupivacaína y  $4.5 \pm 0.8$  para bupivacaína con vasoconstrictor. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, el tiempo de inicio desde el punto de vista clínico no fue considerablemente diferente entre los grupos.

Otro aspecto interesante es que, a pesar de que las soluciones anestésicas con vasoconstrictor tienen un pH más ácido que las soluciones sin vasoconstrictor utilizadas, estas fueron las que mostraron un tiempo medio más corto de inicio. <sup>(6)</sup> Los resultados del presente estudio muestran que la presencia de vasoconstrictor reduce el tiempo de inicio de la anestesia. Se encontraron diferencias significativas entre los cuatro grupos para la variable principal, con un tiempo de inicio más corto en soluciones anestésicas con vasoconstrictor. Esta observación ha mostrado resultados contradictorios en otro ensayo clínico que comparó anestésicos con o sin un vasoconstrictor en BND utilizando la pérdida de sensibilidad pin-pin. <sup>(5,7,17)</sup>

Sonohata y Cols. analizaron la latencia en nueve sujetos sanos (18 dedos) que recibieron un BND con 3 ml de lidocaína al 1% en el punto medio del espacio palmar digital del tercer dedo, y lidocaína al 1% con epinefrina 1:100.000 en el mismo dedo por otro lado. El tiempo de inicio medio obtenido también fue significativamente más corto para la solución anestésica con vasoconstrictor ( $4 \pm 0.85$  min frente a  $2.8 \pm 0.83$  min;  $P < 0.05$ ).<sup>(7)</sup> Las diferencias registradas en el tiempo de inicio pueden deberse al hecho de que una menor concentración de lidocaína utilizada en comparación con nuestro estudio. Otros estudios con la misma metodología utilizando bupivacaína y lidocaína con o sin vasoconstricción o una mezcla de ambos a diferentes concentraciones no mostraron diferencias significativas con respecto al inicio de la acción.<sup>(5)</sup> Solo un estudio comparó el efecto de tres de las cuatro soluciones anestésicas utilizadas en nuestro estudio. Desafortunadamente, no fue posible establecer ninguna comparación ya que solo analizaron el tiempo promedio de anestesia en cada uno de los grupos, sin determinar el tiempo de inicio.<sup>(6)</sup>

Otro aspecto que condiciona las diferencias registradas en los diferentes estudios con respecto al tiempo de inicio después del BND podría deberse a las características anatómicas del lugar donde se infiltra la solución anestésica. Los dedos de las manos y los pies tienen fibras nerviosas de pequeño diámetro, esto explica por qué las A $\delta$  y las fibras desmielinizadas C se bloquean en un corto período de tiempo en comparación con el tiempo de inicio alcanzado después de bloques regionales o de tronco (bloques nerviosos mayores). Por otro lado, el método utilizado en los diferentes estudios que analizaron el tiempo de inicio de los anestésicos fue el *pinprick test* o prueba de punción con aguja, y en algunos casos no hay detalles de las características del dispositivo utilizado; en otros casos, fue el paciente o participante quien realizó la prueba, con el consecuente sesgo en los resultados. Con respecto a la SpO<sub>2</sub> (periférico, y como en estudios similares que han usado este parámetro, no hubo diferencias significativas entre ninguno de los grupos analizados).<sup>(7,23)</sup> La SpO<sub>2</sub> no parece estar considerablemente modificada por el efecto del vasoconstrictor, lo que se explicaría por el hecho de que los anestésicos



locales del grupo amida en general, y la lidocaína en particular, tienen un efecto simpaticolítico que contrarresta parcialmente el efecto vasoconstrictor de la epinefrina, manteniendo la SpO<sub>2</sub> dentro de los niveles normales. Los resultados de algunos estudios prospectivos sugieren que, incluso a concentraciones más altas de epinefrina (1:80.000), el flujo sanguíneo arterial digital no se modificó considerablemente y no se puso en peligro la vascularización del dedo.<sup>(23)</sup> Asimismo, en los estudios que analizaron los parámetros sanguíneos capilares en la yema del dedo como presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) y SO<sub>2</sub> después de bloqueos anestésicos con vasoconstrictor, los sujetos no experimentaron ningún problema con la perfusión de los dígitos.<sup>(23)</sup> En términos de género, no hemos registrado diferencias en el SO<sub>2</sub> registrado en la lidocaína al 2% con el grupo de epinefrina con respecto a los otros grupos. En el grupo masculino, el SO<sub>2</sub> permaneció estable durante el estudio entre los grupos, sin embargo 2 mujeres en la lidocaína 2% con epinefrina mostraron una disminución en SO<sub>2</sub> a los 10 minutos después de la inyección a 94%, con una disminución puntual a los 20 minutos. Estudios similares se ha demostrado también que entre 10-20 minutos después de la administración de lidocaína al 1% con vasoconstrictor (1:100.000), el flujo sanguíneo de PO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> o arteria digital disminuyó transitoriamente en 60-90 minutos en los dedos infiltrados.<sup>(5,7,23,125,126)</sup> Consideramos que esta disminución no significativa del SO<sub>2</sub> en lidocaína al 2% con epinefrina no está relacionada con el género y podría deberse a variaciones personales, como una mayor sensibilidad a la epinefrina. En vista de los resultados del presente estudio, consideramos que en el servicio de urgencias, y en pacientes con cifras lesionadas, BND con lidocaína con epinefrina (1:100.000) proporciona un tiempo de inicio corto y puede ser la opción ideal. De la misma manera en la cirugía ambulatoria electiva, cuando es necesario aumentar el tiempo para aliviar el dolor, la bupivacaína con epinefrina (1:200.000) puede ser la mejor opción.<sup>(127)</sup> En el presente estudio, el SO<sub>2</sub> se mantuvo dentro de los valores normales después de BND y no se registraron efectos adversos para ninguna de las soluciones anestésicas. Por lo tanto, consideramos que, en sujetos sanos, el uso de soluciones anestésicas con epinefrina para BND puede considerarse seguro

La saturación parcial de oxígeno ( $SpO_2$ ) ha sido el parámetro que hemos empleado para determinar el perfil de seguridad de los anestésicos empleados cuantificando objetivamente la forma en que el vasoconstrictor puede modificar la vascularidad del dedo anestesiado. Este parámetro fue también empleado por Sonohata y Cols. <sup>(7)</sup> que registraron una  $SpO_2$  media de 96.7% ( $\pm 0.98\%$ ) en el grupo lidocaína 1% a los 20 minutos de la finalización de la infiltración, mientras que en el grupo lidocaína 1% con epinefrina 1:100.000 fue 98.4  $\pm 0.95\%$ . Obteniendo resultados similares al estudio de Sonohata y Cols., la  $SpO_2$  media registrada en cada uno de nuestros grupos fue de 98.23  $\pm 0.86\%$ , 97.34  $\pm 2.51\%$  y 98.16  $\pm 1.4\%$  respectivamente, no registrándose diferencias estadísticamente significativas respecto a saturación entre ninguno de los grupos analizados. Un estudio reciente en los dedos de la mano, (2019) con una metodología similar al nuestro y con Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000, Prasetyono y Cols. obtiene unos resultados en cuanto a  $SpO_2$  similares a los nuestros, estableciendo una saturación media de 96.5%. <sup>(94-96,128,129)</sup>

En línea con estos resultados obtenidos, la  $SpO_2$  no parece verse sustancialmente modificada por efecto del vasoconstrictor lo que se explicaría por el hecho de que los anestésicos locales del grupo amida en general y la lidocaína en particular, tienen un efecto simpaticolítico que contrarresta parcialmente el efecto vasoconstrictor de la epinefrina manteniendo la  $SpO_2$  dentro de parámetros normales ( $SpO_2 \geq 95\%$ ). Estos resultados explican que, incluso a concentraciones más altas de epinefrina (1:80.000) como las empleadas en otros estudios prospectivos, el flujo sanguíneo no se vea modificado sustancialmente ni se vea comprometida la vascularización del dedo. <sup>(12)</sup> Un estudio similar muestra como utilizando también lidocaína al 2% con vasoconstrictor y en la línea con los resultados de  $SpO_2$  de nuestro grupo de anestésico con vasoconstrictor, el descenso de flujo sanguíneo más importante se produjo a los 10 minutos tras la administración. <sup>(13)</sup>

Del mismo modo en los estudios que han analizado el índice de presión arterial sistólica de la arteria braquial digital tras bloqueos



anestésicos con y sin vasoconstrictor los autores no experimentan ningún problema con las perfusiones anestésicas digitales. <sup>(6)</sup>

En cuanto al género, hay diferencias respecto a la SpO<sub>2</sub> registrada en el grupo lidocaína 2% con epinefrina (1:100.000) frente al resto de los grupos de nuestro estudio.

En el grupo Hombres, la SpO<sub>2</sub> se mantuvo estable entre los grupos durante el estudio. Sin embargo, en mujeres pertenecientes al grupo lidocaína el 2% con epinefrina la SpO<sub>2</sub> descendió al 94%, 10 minutos después de la inyección con un descenso puntual a los 20 minutos (p= 0.029). Este hallazgo fue reportado también por Sonohata et al. en su estudio, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sexos (p= 0.121)

Son múltiples los factores que pueden condicionar la fármaco-cinética de un AL y por tanto su latencia. Estos factores son dependientes por un lado de la estructura química de la molécula y por otro de las características del medio y del lugar anatómico donde se administra. Respecto a la estructura química el grupo amina es el que condiciona el pK<sub>a</sub> de la base anestésica (pH en la que la solución anestésica se encuentra disociada al 50%). Por tanto, cuanto más cercano al pH fisiológico esté el pK<sub>a</sub> del anestésico mayor será su velocidad de acción. El pK<sub>a</sub> de las bases anestésicas empleadas en este estudio fue de 7.9 para lidocaína y 8.1 bupivacaína lo que explica que esta última tenga mayor latencia. El pH de la solución y del medio donde se infiltra puede condicionar también la latencia de manera que cuanto más ácida es la solución peor será la absorción del anestésico. El pH de las soluciones anestésicas oscila entre 5.5-7.0 siendo menor para las soluciones con vasoconstrictor ya que el bisulfito sódico que se emplea para hacer estable la solución con epinefrina hace que descienda el pH. Los pH medios registrados para las soluciones empleadas en nuestro estudio han sido respectivamente de 6.1 para lidocaína, 4.4 para lidocaína con vasoconstrictor y 6.0 para bupivacaína. Sin embargo, pese a estas diferencias, la latencia desde el punto de vista clínico no ha sido sustancialmente diferente entre los grupos registrándose diferencias entre el más rápido (2% lidocaína) respecto

al más lento (bupivacaína) de tan sólo 48 segundos. Otro aspecto curioso es que, pese a que la solución anestésica con vasoconstrictor tiene el pH más ácido de las tres empleadas, ha sido esta la que menor tiempo medio de latencia ha presentado. Esta observación ha sido puesta de manifiesto en otros estudios <sup>(130)</sup> que han comparado anestésicos con y sin vasoconstrictor y creemos que se debe a que la presencia de vasoconstrictor retrasa la velocidad de absorción del anestésico permaneciendo este más tiempo en la zona infiltrada y potenciando su efecto.

Las diferencias registradas en los diferentes estudios respecto a la latencia tras los BND creemos que se deben a las características anatómicas del lugar donde se infiltró la solución anestésica. Independientemente del AL empleado, las características anatómicas de dedos de manos y pies con fibras nerviosas de pequeño diámetro explicaría que en los bloqueos digitales las fibras C amielínicas y A $\delta$  encargadas de conducir los estímulos dolorosos y térmicos se vean bloqueados en un espacio de tiempo más corto comparado con la latencia alcanzada tras bloqueos regionales o tronculares (bloqueos nerviosos mayores). Por otro lado, el método empleado en los diferentes estudios que han analizado la latencia de los anestésicos ha sido el *pinprick test* o *needle-prick* y en ocasiones no se detallan las características del dispositivo empleado o ha sido el propio paciente o participante el que lo ha llevado a cabo el test con el consiguiente sesgo de resultados.

Hay que tener en cuenta además que la abolición de los estímulos dolorosos discontinuos como el producido por el *pinprick* es más precoz que el que origina un estímulo continuo como un pinchazo con una *needle-prick* o el originado por el corte de una hoja de bisturí. Por ello la latencia obtenida con el *pinprick test* consideramos que es algo más corta de la necesaria para poder realizar con completa abolición del dolor en procedimientos invasivos, siendo por tanto razonable esperar algunos segundos más antes de actuar quirúrgicamente o plantearse reinfiltar el área.

En nuestro estudio hemos encontrado que en el grupo lidocaína 2% con vasoconstrictor la saturación se comporta de forma diferente en función



del género. En el grupo hombres, la SpO<sub>2</sub> se mantuvo estable, a lo largo del tiempo en el que se analizó, en los tres grupos, es decir desde la saturación pre-infiltración hasta el último control realizado a los 60 min. En el grupo lidocaína 2% con vasoconstrictor una mujer alcanzó una saturación a los 10 min post-infiltración cercana al 95% y otra alcanzó una saturación de 94%, que en ambos casos revirtió a los 20 min. Al igual que en el estudio de Sonohata no hemos encontrado diferencias significativas respecto a la SpO<sub>2</sub> media en ninguno de los grupos analizados. En cambio, sí que hemos registrado diferencias significativas según el género en el grupo de lidocaína con vasoconstrictor a los 10 min ( $p= 0.037$ ), esta diferencia podría deberse a la principal limitación de nuestro estudio (distribución no homogénea entre hombres y mujeres en cada uno de los grupos), sin embargo, curiosamente en el grupo de lidocaína con vasoconstrictor hubo el mismo número de hombres que mujeres. Esta circunstancia podría explicarse en base a las diferencias anatómicas (menor calibre de las arteriolas digitales en mujeres) que podría hacer que la epinefrina originara mayor vaso-espasmo en los dedos de las mujeres que en lo de los hombres.

En resumen, podríamos concluir con los resultados de nuestro estudio, que si bien la latencia está condicionada por múltiples variables desde el punto de vista fármaco-cinético, la adición de vasoconstrictor a los AL no sólo es segura y eficaz sino que además, reduce la latencia con los beneficios clínicos que esto supone, especialmente en el abordaje quirúrgico de los dedos. Esto convierte a este tipo de AL en idóneos para ser empleados en procedimientos llevados a cabo sobre dedos del pie cuando el uso de torniquete esté contraindicado o sea inapropiado.

### **8.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Sin lugar a dudas, nuestra investigación tiene algunas limitaciones. Unas de las primeras limitaciones del estudio es la falta estudios previos de bloqueos nerviosos en dedos del pie que nos permita comparar nuestros propios resultados como los obtenidos por otros autores.

En cuanto a las condiciones físicas de la infiltración la principal limitación del estudio fue el control de la temperatura ambiente de las salas en la que se realizaron las infiltraciones de los sujetos de estudios, como todos sabemos, la temperatura influye sobre la latencia de los anestésicos locales, y aunque se tuvieran las precauciones de limitar los tiempos de realización de infiltraciones (se desecharon los meses de Junio a Septiembre) y se controlaron las temperaturas de las salas (siempre 25°C), pudieron existir pequeños cambios de temperatura en las salas en función de los meses en los que se realizó el estudio, teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra es amplio.

En cuanto a la latencia es importante tener en cuenta que la supresión de los estímulos de dolor discontinuos, como los producidos por pinchazos, se producen antes que la abolición de los estímulos del dolor continuo, como sería el pinchazo de una aguja o el generado por un corte con un bisturí. Por lo tanto, consideramos que el tiempo de inicio de la anestesia obtenido con la prueba de pinchazo es ligeramente más corto que el tiempo necesario para realizar procedimientos invasivos con abolición completa del dolor.

En relación a la selección de los sujetos nos encontramos con las limitaciones éticas propias del estudio, ya que no se permitió el empleo en menores de edad, por lo que los datos aportados por mi estudio no son extrapolables a ese grupo de edad.

Otra de las limitaciones relacionadas con los sujetos que conforman nuestra muestra es que se echan de menos sujetos voluntarios mayores de 55 años, por lo que mi estudio, aunque tiene un tamaño muestral grande para limitar los sesgos y errores se limita a menores de esas edad no pudiendo estudiar el comportamiento de los anestésicos locales en los mayores de esa edad, aunque se intuye que los datos no tendrían diferencias estadísticamente significativo respecto a los que ya tenemos ni en cuanto a la latencia ni en cuanto a la seguridad de los mismos.



## 8.2 IMPLICACIONES PRACTICAS DE LA INVESTIGACION

La principal implicación la encontramos a nivel académico, ya que es frecuente que se difundan conocimientos sin bases científicas que los sustenten, así como emplear la “opinión de expertos” (Nivel de evidencia 4) como máximo nivel de evidencia, sin plantearse si esa opinión está fundamentada científicamente o no.

La segunda aportación también va encaminada a la creación de campo de conocimiento en nuestra disciplina, ya que se determinan de forma objetiva y mediante una buena metodología científica, fácilmente reproducible, la latencia de los principales AL empleados en podología tanto a nivel nacional como internacional, los que hace que nuestros resultados sean extrapolables a la realidad de la Podología.

A partir de la base de conocimientos que aporta esta tesis doctoral se obtienen otras implicaciones prácticas a la misma, es decir, se podrá emplear con un nivel de evidencia I A la anestesia local con vasoconstrictor en los dedos del pie, eso sí, siempre que se respeten las más estrictas condiciones de seguridad, como serian conocimiento de las dosis máximas de seguridad y el correcto empleo de las dosis de vasoconstrictor, así como la correcta anamnesis para la valoración del estado de salud general del paciente.

Estas aportaciones nos abren la puerta del empleo de vasoconstrictor tanto en cirugía ungueal y como en cirugía ósea del pie, siempre basadas en estudios con el máximo nivel de evidencia, y sobre todo en determinados pacientes con un riesgo de sangrado superior a lo habitual, (anticoagulados y/o antiagregados) o en pacientes donde pudiera estar contraindicado el empleo de torniquete supramaleolar (insuficiencia venosa periférica severa) ya que la primera ventaja de la epinefrina es que reduce el sangrado intraoperatorio, por lo que su empleo facilita la visión de las estructuras anatómicas sobre las que queremos actuar y sin el riesgo de necrosis.

Así mismo y teniendo en cuenta otra de las características de los anestésicos locales con vasoconstrictor como sería una menor latencia, el empleo de los mismos sería ideal en situaciones en las que se requiriera una

premura en la necesidad de anestesia de la zona tratada llevando esta ventaja además del al campo de la Podología al de la Enfermería y el tratamiento de laceraciones en el pie y dedos del pie.

En la aéreas de urgencias de cualquier hospital es relativamente frecuente la llegada de pacientes con lesiones (cortes, laceraciones...) que afectan tanto los dedos de las manos como de los pies y que son susceptibles de un BND con anestesia local para un mejor abordaje terapéutico. En estas situaciones puede ser beneficioso que las soluciones anestésicas locales tengan un tiempo de inicio rápido, así como en caso de que se presentaran sangrados importantes la presencia de propiedades vasoconstrictoras. En cirugías ambulatorias programadas sus bondades se presentan en forma de aumentos en la duración de la anestesia.

En vista de los resultados del presente estudio, consideramos que, en pacientes con lesiones en los dedos, los bloqueos digitales con lidocaína con epinefrina (1:100.000) nos ofrecen un tiempo de inicio corto y pudiendo ser la opción ideal en situaciones de urgencia. De la misma manera en cirugías programadas, cuando es necesario aumentar el tiempo de anestesia para aliviar el dolor, la bupivacaína con epinefrina (1:200.000) puede ser la mejor opción.

En el presente estudio, el  $SO_2$  permaneció dentro de los valores normales después del BND y no se registraron efectos adversos para ninguna de las soluciones anestésicas. Por lo tanto, consideramos que en sujetos sanos, el uso de soluciones anestésicas con epinefrina para BND puede considerarse seguro.

### **8.3 PROSPECTIVA DE INVESTIGACION**

A partir de los hallazgos de nuestra investigación nos planteamos un estudio que analice de qué forma se ve influenciada la latencia cuando se alteran las propiedades físico-químicas de la solución de AL, como por ejemplo el tamponado de lidocaína al 2% con la adición de bicarbonato sódico al 1 molar.



Así mismo para completar el estudio sobre la latencia de los anestésicos locales más empleados en Podología en España nos planteamos la realización de varios grupos más como sería el caso de la mepivacaína y de la mepivacaína con epinefrina, de manera que se comparen también esos grupos y el efecto de la adición de vasoconstrictor a la muestra de mepivacaína ampliando de esta forma la visión acerca de la forma de acción de los AL.

Igualmente se ha podido constatar de forma subjetiva que los anestésicos locales con epinefrina tienen un mayor tiempo de acción, si bien en nuestro estudio no hemos tenido en cuenta esta variable, por lo que sería interesante una línea de investigación encaminada a determinar si realmente se trata de una de las múltiples ventajas que tienen los AL con vasoconstrictor.

## 9

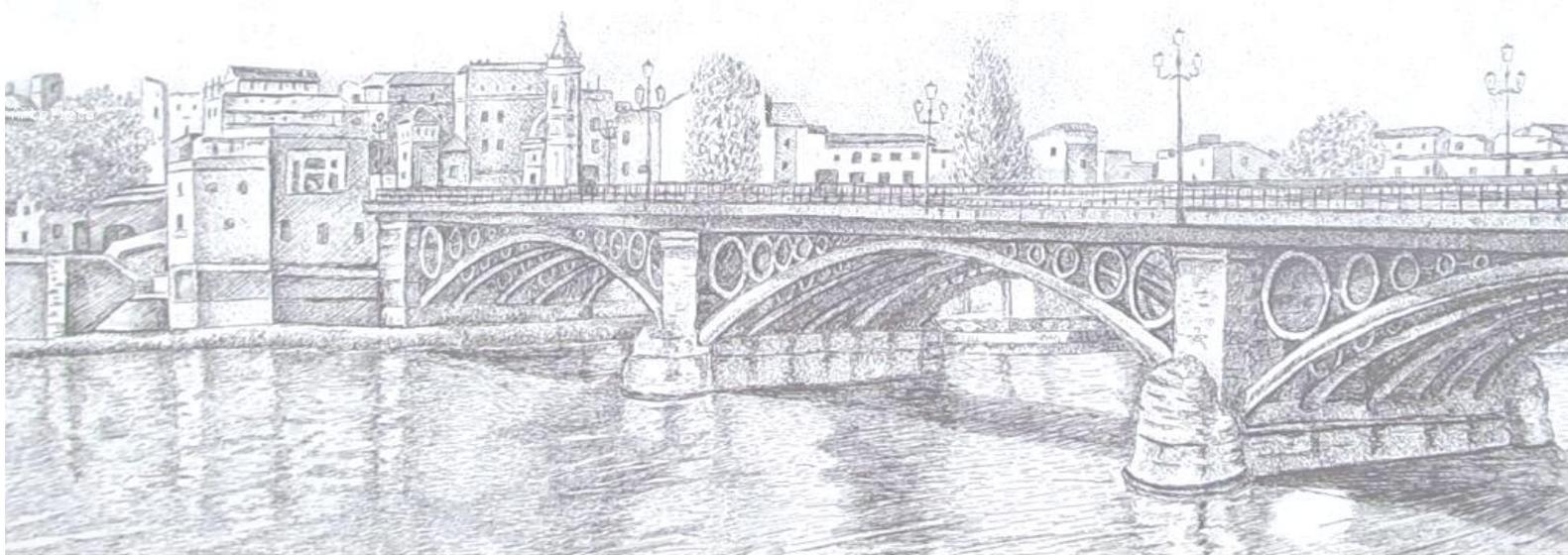
# CONCLUSIONES



1. La latencia de un AL se ve condicionada por el uso asociado o no a vasoconstrictor.
2. La adición de adrenalina a los anestésicos locales empleados en el presente estudio reduce significativamente la latencia en bloqueos digitales del pie.
3. Esta reducción puede ser considerada clínicamente significativa especialmente para lidocaína al 2% con epinefrina (1:100.000).
4. Los valores registrados de SpO<sub>2</sub> a nivel digital con todas las soluciones anestésicas empleadas permiten afirmar que, en sujetos sanos, el empleo de anestésicos con vasoconstrictor para bloqueos digitales resulta seguro.
5. Las soluciones anestésicas con vasoconstrictor empleadas pueden ser una alternativa efectiva cuando se requiera un efecto vasoconstrictor o un prolongado efecto anestésico.

10

# BIBLIOGRAFÍA



1. **Denkler K. A** Comprehensive Review of Epinephrine in the Finger: To Do or Not to Do. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108(1):114-124.  
*doi:10.1097/00006534-200107000-00017*
2. **Chowdhry S, Seidenstricker L, Cooney DS, Hazani R, Wilhelmi BJ.** Do Not Use Epinephrine in Digital Blocks: Myth or Truth? Part II. A Retrospective Review of 1111 Cases. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):2031-2034.  
*doi:10.1097/PRS.0b013e3181f44486*
3. **Kronic AL, Wang LC, Soltani K, Weitzul S, Taylor RS.** Digital anesthesia with epinephrine: An old myth revisited. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):755-759.  
*doi:10.1016/j.jaad.2004.05.028*
4. **Córdoba-Fernández A, Rodríguez-Delgado FJ.** Anaesthetic digital block with epinephrine vs. tourniquet in ingrown toenail surgery: a clinical trial on efficacy. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(5):985-990.  
*doi:10.1111/jdv.12746*
5. **Alhelail M, Al-Salamah M, Al-Mulhim M, Al-Hamid S.** Comparison of bupivacaine and lidocaine with epinephrine for digital nerve blocks. *Emerg Med J.* 2009;26(5):347-350.  
*doi:10.1136/emj.2008.062497*
6. **Thomson CJ, Lalonde DH.** Randomized Double-Blind Comparison of Duration of Anesthesia among Three Commonly Used Agents in Digital Nerve Block. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(2):429-432.  
*doi:10.1097/01.prs.0000227632.43606.12*
7. **Sonohata M, Nagamine S, Maeda K, et al.** Subcutaneous Single Injection Digital Block with Epinephrine. *Anesthesiol Res Pract.*

- 2012;2012:1-4.  
*doi:10.1155/2012/487650*
8. **Gómez C, Pacheco M LA, Centeno L, de Eusebio Murillo E.** Anestesia local en Atención Primaria. *Semer Fam.* 2002;28(3):132-135.
  9. **Andrades PR, Olguin FA.** Digital blocks with or without epinephrine. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(5):1769-1770.  
*doi:10.1097/00006534-200304150-00040*
  10. **Fitzcharles-Bowe C, Denkler K, Lalonde D.** Finger Injection with High-Dose (1:1.000) Epinephrine: Does it Cause Finger Necrosis and should it be Treated? *HAND.* 2007;2(1):5-11.  
*doi:10.1007/s11552-006-9012-4*
  11. **Barlow CJD.** Use of adrenaline in digital nerve blocks. *Med J Aust.* 2012;197(6):334-334.  
*doi:10.5694/mja12.10633*
  12. **De Freitas Novais Junior RA, Bacelar Costa JR, de Moraes Carmo JM.** Use of adrenalin with lidocaine in hand surgery. *Rev Bras Ortop (English Ed.* 2014;49(5):452-460.
  13. **Altinyazar CH, Demirel CB, Koca R, Hosnuter M.** Digital Block With and Without Epinephrine During Chemical Matricectomy with Phenol. *Dermatologic Surg.* 2010;36(10):1568-1571.  
*doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01681.x*
  14. **Vinycomb TI, Sahhar LJ.** Comparison of Local Anesthetics for Digital Nerve Blocks: A Systematic Review. *J Hand Surg Am.* 2014;39(4):744-751.  
*doi:10.1016/j.jhsa.2014.01.017*

15. **Collins JB, Song J, Mahabir RC.** Onset and duration of intradermal mixtures of bupivacaine and lidocaine with epinephrine. *Can J Plast Surg.* 2013;21(1):51-53.  
*doi:10.1177/229255031302100112*
16. **Calder K, Chung B, O'Brien C, Lalonde DH.** Bupivacaine Digital Blocks: How long is the pain relief and temperature elevation? *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(5):1098-1104.  
*doi:10.1097/PRS.0b013e3182865dbb*
17. **Keramidas EG, Rodopoulou SG.** Ropivacaine versus Lidocaine in Digital Nerve Blocks: A Prospective Study. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(7):2148-2152.  
*doi:10.1097/01.prs.0000260725.33655.88*
18. **Valvano MN, Leffler S.** Comparison of Bupivacaine and Lidocaine/Bupivacaine for Local Anesthesia/Digital Nerve Block. *Ann Emerg Med.* 1996;27(4):490-492.  
*doi:10.1016/S0196-0644(96)70239-1*
19. **Reichl M, Quinton D.** Comparison of 1% lignocaine with 0.5% bupivacaine in digital ring blocks. *J Hand Surg Br.* 1987;12(3):375-376.  
*doi:10.1016/0266-7681\_87\_90192-6*
20. **Jenerowicz D, Polańska A, Glińska O, Czarnecka-Operacz M, Schwartz RA.** Allergy to lidocaine injections: comparison of patient history with skin testing in five patients. *Adv Dermatology Allergol.* 2014;3(3):134-138.  
*doi:10.5114/pdia.2014.40937*
21. **Batinac T, Sotošek Tokmadžić V, Peharda V, Brajac I.** Adverse reactions and alleged allergy to local anesthetics: Analysis of 331 patients. *J Dermatol.* 2013;40(7):522-527.

- doi:10.1111/1346-8138.12168
22. **Specia SJ, Boynes SG, Cuddy MA.** Allergic Reactions to Local Anesthetic Formulations. *Dent Clin North Am.* 2010;54(4):655-664. doi:10.1016/j.cden.2010.06.006
23. **Sönmez A, Yaman M, Ersoy B, Numanodlu A.** Digital Blocks With and Without Adrenalin: a Randomised-Controlled Study of Capillary Blood Parameters. *J Hand Surg (European Vol.* 2008;33(4):515-518. doi:10.1177/1753193408090143
24. **Cepeda MS, Tzortzopoulou A, Thackrey M, Hudcova J, Arora Gandhi P, Schumann R.** Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. In: Tzortzopoulou A, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010:CD006581. doi:10.1002/14651858.CD006581.pub2
25. **Grekin RC, Auletta MJ.** Local anesthesia in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(4):599-614. doi:10.1016/S0190-9622(88)70213-3
26. **Aguilar JL, Mediola M, Sala-Blanch X.** Farmacología de los anestésicos locales y material en anestesia loco regional. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1999;46:453-459.
27. **De Carlos J.M; Viamote M.A.** Farmacología de los anestésicos locales. *Farmacol los anestésicos locales.* 1999:11-18.
28. **Mediavilla Bravo JJ.** Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *Semer - Med Fam.* 2001;27(3):132-145.
29. **Gironés-Muriel, Alberto; Villar-Pellit Á.** Anestésicos Locales (I). La

- estructura nerviosa. *Rev Electron anestesiaR*. 2010;2(8):2-15.
30. **Gironés-Muriel, Alberto; Villar-Pellit Á.** Anestésicos Locales (II). Estructura de los anestésicos locales. *Rev Electron anestesiaR*. 2010;2(8):31-42.
31. **Robinson J, Fernando R, Sun Wai WYS,** Reynolds F. Chemical stability of bupivacaine, lidocaine and epinephrine in pH-adjusted solutions. *Anaesthesia*. 2000;55(9):853-858.  
*doi:10.1046/j.1365-2044.2000.01471.x*
32. **Chow MYH, Sia ATH, Koay CK, Chan YW.** Alkalinization of Lidocaine Does not Hasten the Onset of Axillary Brachial Plexus Block. *Anesth Analg*. 1998;86(3):566-568.  
*doi:10.1097/00000539-199803000-00024*
33. **Tetzlaff JE, Yoon HJ, O'Hara J, Reaney J, Stein D, Grimes-Rice M.** Alkalinization of mepivacaine accelerates onset of interscalene block for shoulder surgery. *Reg Anesth*. 1990;15(5):242-244.
34. **Candido KD, Winnie AP, Covino BG, Raza SM, Vasireddy AR, Masters RW.** Addition of bicarbonate to plain bupivacaine does not significantly alter the onset or duration of plexus anesthesia. *Reg Anesth*. 1995;20(2):133-138.  
*doi:10.1136/rapm-00115550-199520020-00009*
35. **Bailard NS, Ortiz J, Flores RA.** Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: Evidence, limitations, and recommendations. *Am J Heal Pharm*. 2014;71(5):373-385.  
*doi:10.2146/ajhp130336*
36. **Jarbo K, Batra YK, Panda NB.** Brachial plexus block with midazolam and bupivacaine improves analgesia. *Can J Anaesth*. 2005;52(8):822-

826.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16189333>.
37. **Sanchez J.** Anestesia en cirugía dermatológica. In: Medica A, ed. *Cirugía Dermatológica*. Madrid; 1995:23-33.
38. **Hobeich P, Simon S, Schneiderman E, He J.** A Prospective, Randomized, Double-blind Comparison of the Injection Pain and Anesthetic Onset of 2% Lidocaine with 1:100.000 Epinephrine Buffered with 5% and 10% Sodium Bicarbonate in Maxillary Infiltrations. *J Endod.* 2013;39(5):597-599.  
[doi:10.1016/j.joen.2013.01.008](https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.01.008)
39. **Ribera M, Iñiguez L, Oropeza M.** Anestesia local en cirugía dermatológica(I). *Piel.* 1991;6:35-40.
40. **Ribera M, Iñiguez L, MR O.** Anestesia local en cirugía dermatológica(II). *Piel.* 1991;6:84-90.
41. **Bonet R.** Anestésicos Locales.Revisión. *Of Farmacoter.* 2011;30(5):42-46.
42. **Trepal MJ, Jules KT.** Local anesthetics in podiatric surgery. *Rev Int Ciencias Podol.* 2007;1:49-74.
43. **Takman BH.** The chemistry of local anaesthetic agents: classification of blocking agents. *Br J Anaesth.* 1975;47 suppl:183-190.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1148096>.
44. **Kumar S.** Anestésicos locales. In: *Anestesia. Secretos*. Vol 13. Tercera Ed. Elsevier; 2006:106-111.
45. **Nguyen HL.** Local Anesthetics. In: *Side Effects of Drugs Annual*. Vol

40. 1st ed. Elsevier B.V.; 2018:175-181.  
*doi:10.1016/bs.seda.2018.07.017*
46. **Whitcomb M, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M.** A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Anesthetic Efficacy of Sodium Bicarbonate Buffered 2% Lidocaine With 1 : 100,000 Epinephrine in Inferior Alveolar Nerve Blocks. *Anesth Prog.* 2010;57(2):59-66.  
*doi:10.2344/0003-3006-57.2.59*
47. **Aulestia-Viera P V., Braga MM, Borsatti MA.** The effect of adjusting the pH of local anaesthetics in dentistry: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2018;51(8):862-876.  
*doi:10.1111/iej.12899*
48. **Contreras-Dominguez V, Carbonell-Bellolio P, Salamanca ES, Ojeda-Greciet A.** Adición de bicarbonato de sodio y / o clonidina a la mepivacaína . Influencia sobre las características del bloqueo de plexo braquial por vía axilar. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2006;53:532-537.
49. **Moro L, Serino F-M, Ricci S, Abbruzzese G, Antonelli-Incalzi R.** Dilution of a mepivacaine-adrenaline solution in isotonic sodium bicarbonate for reducing subcutaneous infiltration pain in ambulatory phlebectomy procedures: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):960-963.  
*doi:10.1016/j.jaad.2014.06.018*
50. **Mckay W, Morris R.** Clinical Reports Sodium Bicarbonate Attenuates Pain on Skin Infiltration with Lidocaine, with or without Epinephrine. *Anesth analg.* 1987;66:572-574.
51. **Malamed SF, Tavana S, Falkel M.** Faster onset and more comfortable injection with alkalinized 2% lidocaine with epinephrine 1:100,000.

*Compend Contin Educ Dent.* 2013;34(1):10-20.

52. **Núñez-Barragán KIV-RKA.** Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37°C y 42°C. *Dominio las ciencias.* 2017;3(1):35-49.
53. **Laur JJ, Bayman EO, Foldes PJ, Rosenquist RW.** Triple-Blind Randomized Clinical Trial of Time Until Sensory Change Using 1.5% Mepivacaine With Epinephrine, 0.5% Bupivacaine, or an Equal Mixture of Both for Infraclavicular Block. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37(1):28-33.  
*doi:10.1097/AAP.0b013e318236bc30*
54. **Hamelin ND, St-Amand H, Lalonde DH, Harris PG, Brutus J.** Decreasing the Pain of Finger Block Injection: Level II Evidence. *HAND.* 2013;8(1):67-70.  
*doi:10.1007/s11552-012-9478-1*
55. **Srisurang S, Narit L, Prisana P.** Clinical efficacy of lidocaine, mepivacaine, and articaine for local infiltration. *J Investig Clin Dent.* 2011;2(1):23-28.  
*doi:10.1111/j.2041-1626.2010.00035.x*
56. **Gómez REV, Araque HFG.** Toxicidad por anestésicos locales. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2011;39(1):40-54.  
*doi:10.5554/rca.v39i1.160*
57. **Volcheck GW, Mertes PM.** Local and General Anesthetics Immediate Hypersensitivity Reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):525-546.  
*doi:10.1016/j.iac.2014.03.004*

58. **Malinovsky J, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P.** Allergy to local anesthetics: Reality or myth? *Presse Med.* 2016;45(9):753-757.  
*doi:10.1016/j.lpm.2016.05.011*
59. **Liu W, Yang X, Li C, Mo A.** Adverse drug reactions to local anesthetics: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(3):319-327.  
*doi:10.1016/j.oooo.2012.04.024*
60. **Waterbrook AL, Germann CA, Southall JC.** Is Epinephrine Harmful When Used With Anesthetics for Digital Nerve Blocks? *Ann Emerg Med.* 2007;50(4):472-475.  
*doi:10.1016/j.annemergmed.2007.03.004*
61. **Meshram VS.** An Unusual Complication with Use of Lignocaine: A Case Report. *J Clin DIAGNOSTIC Res.* 2015;9(6):14-15.  
*doi:10.7860/JCDR/2015/12757.6064*
62. **Duque S, Fernández L.** Delayed-type hypersensitivity to amide local anesthetics. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004;32(4):233-234.  
*doi:10.1016/S0301-0546(04)79245-9*
63. **Su N, Liu Y, Yang X, Shi Z, Huang Y.** Efficacy and safety of mepivacaine compared with lidocaine in local anaesthesia in dentistry: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Dent J.* 2014;64(2):96-107.  
*doi:10.1111/idj.12087*
64. **Ilicki J.** Safety of Epinephrine in Digital Nerve Blocks: A Literature Review. *J Emerg Med.* 2015;49(5):799-809.  
*doi:10.1016/j.jemermed.2015.05.038*

65. **Santos-Paul M, Neves I, Neves R, Ramires J.** Local anesthesia with epinephrine is safe and effective for oral surgery in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease: a prospective randomized study. *Clinics*. 2015;70(3):185-189.  
*doi:10.6061/clinics/2015(03)06*
66. **Sama C-B.** Post-traumatic digital gangrene associated with epinephrine use in primary Raynaud's phenomenon: Lesson for the future. *Ethiop J Health Sci*. 2016;26(4):401.  
*doi:10.4314/ejhs.v26i4.13*
67. **Ravindran V, Rajendran S.** Digital gangrene in a patient with primary Raynaud's phenomenon. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(1):24-26.  
*doi:10.4997/JRCPE.2012.106*
68. **De Monaco D, De Monaco A, Kammer E, Noever G.** Digital nerve block anaesthesia: historical development and two cases of finger-tip necrosis, a rare complication. *Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plast Chir*. 2002;34(1):59-64.  
*doi:10.1055/s-2002-22102*
69. **Dos Reis Júnior A, Quinto D.** Digital block with or without the addition of epinephrine in the anesthetic solution. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)*. 2016;66(1):63-71.  
*doi:10.1016/j.bjane.2013.12.004*
70. **Sardenberg T, Ribak S, Colenci R, Campos RB de, Varanda D, Cortopassi AC.** 488 hand surgeries with local anesthesia with epinephrine, without a tourniquet, without sedation, and without an anesthesiologist. *Rev Bras Ortop (English Ed)*. 2018;53(3):281-286.  
*doi:10.1016/j.rboe.2018.03.011*
71. **Solakovic N.** Level of sensory block and baricity of bupivacaine 0.5%

- in spinal anesthesia. *Med Arh.* 2010;64(3):158-160.
72. **Said Yekta-Michael S, Stein JM, Marioth-Wirtz E.** Evaluation of the anesthetic effect of epinephrine-free articaine and mepivacaine through quantitative sensory testing. *Head Face Med.* 2015;11(1):2-13. doi:10.1186/s13005-015-0061-1
73. **Thyssen JP, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD.** Hypersensitivity to local anaesthetics - update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis.* 2008;59(2):69-78. doi:10.1111/j.1600-0536.2008.01366.x
74. **Valdivielso Cortázar E, Oteiza Olaso J, Etxeberría Lekuona D, Fernández-Urién I.** Intoxicación aguda por anestésicos locales. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016;63(1):58-60. doi:10.1016/j.redar.2015.03.002
75. **Committee S, Society J.** Practical guide for the management of systemic toxicity caused by local anesthetics. *J Anesth.* 2019;33(1):1-8. doi:10.1007/s00540-018-2542-4
76. **Samii K, Auroy Y.** Quelles sont les complications susceptibles d'entraîner des problèmes médico-légaux? Comment les gérer? *Cah Anesthesiol.* 1995;43(6):521-524.
77. **Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF.** Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(6):564-575. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15635516>.
78. **Lalonde DH, Wong A.** Dosage of Local Anesthesia in Wide Awake Hand Surgery. *J Hand Surg Am.* 2013;38(10):2025-2028. doi:10.1016/j.jhsa.2013.07.017

79. **Errando CL, Freijo JJ, Vila M, Tardón L.** Toxicidad de los anestésicos locales. Prevención y tratamiento. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013;60(1):65-72.
80. **Buitrago KAA, Amador EMV.** Anatomía de la inervación del Hallux: nervio cutáneo dorsal interno y plantar interno. *Rev colomb ortop traumatol.* 2005;19(2):85-93.
81. **Blair JM, Botte MJ.** Surgical anatomy of the superficial peroneal nerve in the ankle and foot. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;305(305):229-238.
82. **Reina MA, López A, Villanueva MC, de Andrés JA, León GI.** Morphology of peripheral nerves, their sheaths, and their vascularization. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2000;47(10):464-475. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171467>.
83. **Sundeland S.** The connective tissues of peripheral nerves. *Brain.* 1965;88(4):841-854.  
*doi:10.1093/brain/88.4.841*
84. **Olsson Y.** Mast cells in human peripheral nerve. *Acta Neurol Scand.* 1971;47(3):357-368.  
*doi:10.1111/j.1600-0404.1971.tb07490.x*
85. **Osawa T, Ide C.** Changes in Thickness of Collagen Fibrils in the Endo- and Epineurium of the Mouse Sciatic Nerve during Development. *Cells Tissues Organs.* 1986;125(4):245-251.  
*doi:10.1159/000146171*
86. **Sunderland S.** The effect of rupture of the perineurium on the contained nerve-fibres. *Brain.* 1946;69(2):149-152.  
*doi:10.1093/brain/69.2.149*

87. **Low PA, Lagerlund TD, McManis PG.** Nerve Blood Flow and Oxygen Delivery In Normal, Diabetic, and Ischemic Neuropathy. In: *International Review of Neurobiology*. Vol 31. Elsevier; 1989:355-438.  
*doi:10.1016/S0074-7742(08)60283-4*
88. **Aggarwal V, Singla M, Miglani S, Kohli S.** Comparison of the anaesthetic efficacy of epinephrine concentrations (1 : 80 000 and 1 : 200 000) in 2% lidocaine for inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis: a randomized, double-blind clinical trial. *Int Endod J*. 2014;47(4):373-379.  
*doi:10.1111/iej.12157*
89. **Schnabl SM, Unglaub F, Leitz Z, Breuninger H, Häfner H-M.** Skin perfusion and pain evaluation with different local anaesthetics in a double blind randomized study following digital nerve block anaesthesia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55(2):241-253.  
*doi:10.3233/CH-2012-1629*
90. **Thomson CJ, Lalonde DH, Denkler K a, Feicht AJ.** A Critical Look at the Evidence for and against Elective Epinephrine Use in the Finger. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(1):260-266.  
*doi:10.1097/01.prs.0000237039.71227.11*
91. **Weinberg T, Solish M, Murray C.** Digital Anaesthesia and Relevant Digital Anatomy for the Dermatologist. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(5):467-471.  
*doi:10.1177/1203475417711125*
92. **Williams JG, Lalonde DH.** Randomized Comparison of the Single-Injection Volar Subcutaneous Block and the Two-Injection Dorsal Block for Digital Anesthesia. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(5):1195-1200.  
*doi:10.1097/01.prs.0000237016.00941.96*

93. **Bashir MM, Khan FA, Afzal S, Khan BA.** Comparison of traditional two injections dorsal digital block with volar block. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18(12):768-770.  
*doi:12.2008/JCPSP.768770*
94. **Martínez Martínez ML, Gómez-Sánchez M-E, García Martínez B, Escario Travesedo E.** Anestesia locorregional en cirugía dermatológica. Parte 1. *Piel.* 2016;31(6):429-437.
95. **Chale S, Singer AJ, Marchini S, McBride MJ, Kennedy D.** Digital versus Local Anesthesia for Finger Lacerations: A Randomized Controlled Trial. *Acad Emerg Med.* 2006;13(10):1046-1050.  
*doi:10.1197/j.aem.2006.06.048*
96. **Afridi RAK, Masood T, Ahmed E, Obaidullah AMJ, Alvi HF.** Comparison of the efficacy of single volar subcutaneous digital block and the dorsal two injections block. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014;26(1):88-91.
97. **Kasmaei VM, Talebian MT, Akhtari AS, Keykhah S.** Comparison of the single-injection volar subcutaneous block and the two-injection dorsal block for digital anesthesia. *Health (Irvine Calif).* 2013;05(11):12-15.  
*doi:10.4236/health.2013.511A1003*
98. **Cannon B, Chan L, Rowlinson JS, Baker M, Clancy M.** Digital anaesthesia: one injection or two? *Emerg Med J.* 2010;27(7):533-536.  
*doi:10.1136/emj.2009.072850*
99. **Okur OM, Şener A, Kavakli HŞ, et al.** Two injection digital block versus single subcutaneous palmar injection block for finger lacerations. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2017;43(6):863-868.

doi:10.1007/s00068-016-0727-9

100. **Strazar AR, Leynes PG, Lalonde DH.** Minimizing the Pain of Local Anesthesia Injection. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(3):675-684. doi:10.1097/PRS.0b013e31829ad1e2
101. **Tzeng Y-S, Chen S-G.** Tumescence technique in digits: a subcutaneous single-injection digital block. *Am J Emerg Med.* 2012;30(4):592-596. doi:10.1016/j.ajem.2011.02.009
102. **Klein SM, Evans H, Nielsen KC, Tucker MS, Warner DS, Steele SM.** Peripheral Nerve Block Techniques for Ambulatory Surgery. *Anesth Analg.* 2005;101(6):1663-1676. doi:10.1213/01.ANE.0000184187.02887.24
103. **Yin ZG, Zhang JB, Kan SL, Wang P.** A Comparison of Traditional Digital Blocks and Single Subcutaneous Palmar Injection Blocks at the Base of the Finger and a Meta-Analysis of the Digital Block Trials. *J Hand Surg Am.* 2006;31(5):547-555. doi:10.1016/J.JHSB.2006.06.001
104. **Hung VS, Bodavula VKR, Dubin NH.** Digital Anaesthesia: Comparison of the Efficacy and Pain Associated with Three Digital Nerve Block Techniques. *J Hand Surg Am.* 2005;30(6):581-584. doi:10.1016/J.JHSB.2005.06.014
105. **Martin SP, Chu KH, Mahmoud I, Greenslade JH, Brown AF.** Double-dorsal versus single-volar digital subcutaneous anaesthetic injection for finger injuries in the emergency department: A randomised controlled trial. *Emerg Med Australas.* 2016;28(2):193-198. doi:10.1111/1742-6723.12559
106. **Yoshiya I, Shimada Y, Tanaka K.** Spectrophotometric monitoring of

- arterial oxygen saturation in the fingertip. *Med Biol Eng Comput.* 1980;18(1):27-32.  
*doi:10.1007/BF02442476*
- 107. Jubran A.** Pulse oximetry. *Crit Care.* 2015;19(1):272.  
*doi:10.1186/s13054-015-0984-8*
- 108. Jubran A, Tobin MJ.** Reliability of Pulse Oximetry in Titrating Supplemental Oxygen Therapy in Ventilator-Dependent Patients. *Chest.* 1990;97(6):1420-1425. *doi:10.1378/chest.97.6.1420*
- 109. Nitzan M, Romem A, Koppel R.** Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices Evid Res.* 2014;7:231-239.  
*doi:10.2147/MDER.S47319*
- 110. Kelleher JF.** Pulse oximetry. *J Clin Monit.* 1989;5(1):37-62.  
*doi:10.1007/BF01618369*
- 111. Sinex JE.** Pulse oximetry: Principles and limitations. *Am J Emerg Med.* 1999;17(1):59-66.  
*doi:10.1016/S0735-6757(99)90019-0*
- 112. Severinghaus JW, Koh SO.** Effect of anemia on pulse oximeter accuracy at low saturation. *J Clin Monit.* 1990;6(2):85-88.  
*doi:10.1007/BF02828282*
- 113. Foglia EE, Whyte RK, Chaudhary A, et al.** The Effect of Skin Pigmentation on the Accuracy of Pulse Oximetry in Infants with Hypoxemia. *J Pediatr.* 2017;182(2):375-377.  
*doi:10.1016/j.jpeds.2016.11.043*
- 114. Yeganehkhah M, Dadkhahtehrani T, Bagheri A, Kachoei A.** Effect of glittered nail polish on pulse oximetry measurements in healthy

- subjects. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2019;24(1):25.  
*doi:10.4103/ijnmr.IJNMR\_176\_17*
115. **Trujillo-Mejia P, Guzman-Pruneda E.** Efecto de la alcalinización y calentamiento sobre periodo de latencia. *Rev mex anestesiología.* 1993;16:209-213.
116. **Severinghaus JW.** History and recent developments in pulse oximetry. *Scand J Clin Lab Invest.* 1993;53(sup214):105-111.  
*doi:10.1080/00365519309090686*
117. **Sreekumar K, Bhargava D.** Comparison of onset and duration of action of soft tissue and pulpal anesthesia with three volumes of 4% articaine with 1:100.000 epinephrine in maxillary infiltration anesthesia. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15(4):195-199.  
*doi:10.1007/s10006-011-0275-8*
118. **Habibian S, Bigham AS, Aali E.** Comparison of lidocaine, tramadol, and lidocaine–tramadol for epidural analgesia in lambs. *Res Vet Sci.* 2011;91(3):434-438.  
*doi:10.1016/j.rvsc.2010.09.023*
119. **Viadé J.** *Pie Diabético: Guía Práctica Para La Prevención, Evaluación y Tratamiento.* Ed. Médica Panamericana; 2006.
120. **Sánchez-Caro J, Abellán F.** *Derechos y Deberes de Los Pacientes:(Ley 41/2002, de 14 de Noviembre: Consentimiento Informado, Historia Clínica, Intimidad e Instrucciones Previas).* Comares Granada; 2003.
121. **Boletín Oficial del Estado.** Ley 14/1986 de 25 de abril, General de Sanidad. *BOE.* 1986;29(4).

122. **Informe Belmont.** Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento. El informe Belmont, Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. In: ; 1979.
123. **Prabhakar H, Rath S, Kalaivani M, Bhanderi N.** Adrenaline with lidocaine for digital nerve blocks. Rath S, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3(3):10645.  
*doi:10.1002/14651858.CD010645.pub2*
124. **Dabarakis N, Tsirlis A, Parisis N, Tsoukalas D.** The role of temperature in the action of mepivacaine. *Anesth Prog.* 2006;53(3):91-94.  
*doi:10.2344/0003-3006*
125. **SYLAIDIS P, LOGAN A.** Digital Blocks with Adrenaline. *J Hand Surg Am.* 1998;23(1):17-19.  
*doi:10.1016/S0266-7681(98)80210-6*
126. **Altinyazar HC, Ozdemir H, Koca R, Hosnuter M, Demirel CB, Gundogdu S.** Epinephrine in Digital Block: Color Doppler Flow Imaging. *Dermatologic Surg.* 2004;30(4):508-511.  
*doi:10.1111/j.1524-4725.2004.30165.x*
127. **Kuang M, Du Y, Ma J, He W, Fu L, Ma X.** The Efficacy of Liposomal Bupivacaine Using Periarticular Injection in Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2017;32(4):1395-1402.  
*doi:10.1016/j.arth.2016.12.025*
128. **Prasetyono TOH, Lestari PA.** The Onset and Duration of Action of 0.2% Lidocaine in a One-per-Mil Tumescent Solution for Hand Surgery. *Arch Plast Surg.* 2016;43(3):272-277.

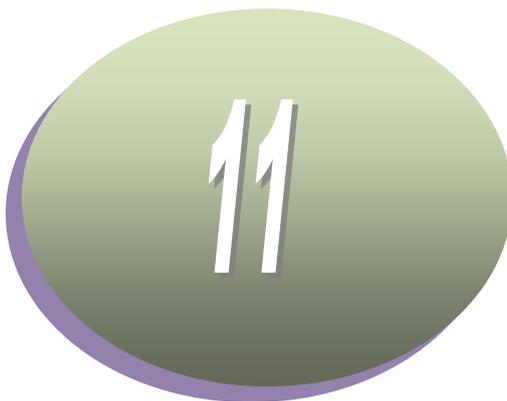
*doi:10.5999/aps.2016.43.3.272*

- 129. Prasetyono TOH, Kusumastuti N.** Optimal Time Delay of Epinephrine in One-Per-Mil Solution to Visualize Operation Field. *J Surg Res.* 2019;236:166-171.

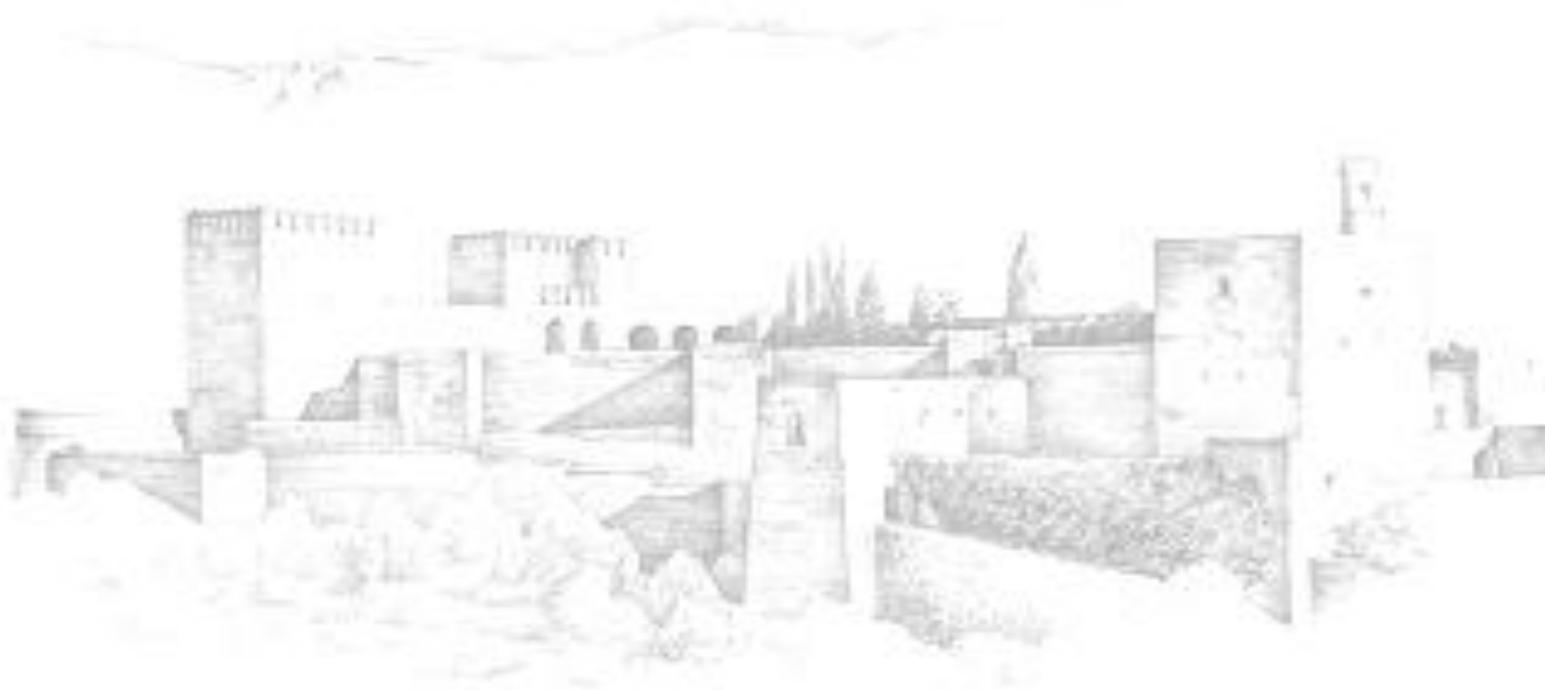
*doi:10.1016/j.jss.2018.11.024*

- 130. Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG.** A comparison of the efficacy of 4% articaine with 1:100.000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:80.000 epinephrine in achieving pulpal anesthesia in maxillary teeth with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2012;38(3):279-282.

*doi:10.1016/j.joen.2011.11.010*



# ANEXOS



**ANEXO I. RESOLUCION AEMPS**

DIRECCIÓN DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y  
PRODUCTOS SANITARIOS

**RESOLUCIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS POR LA QUE SE ESTABLECE EL LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE PUEDEN VENDERSE DIRECTAMENTE A LOS PROFESIONALES DE LA MEDICINA, ODONTOLOGÍA, Y PODOLOGÍA PARA EL EJERCICIO DE SU ACTIVIDAD PROFESIONAL.**

De acuerdo con lo previsto en el artículo 2.5 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la normativa de desarrollo establecerá los requisitos para que puedan venderse directamente a profesionales de la medicina, odontología, veterinaria y podología exclusivamente los medicamentos necesarios para el ejercicio de su actividad profesional.

El citado desarrollo se ha llevado a cabo a través de la disposición adicional tercera del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano.

Al respecto, esta disposición adicional tercera del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, además de regular en su apartado 1 el régimen general de venta directa a profesionales por las oficinas de farmacia, faculta en su apartado 2 a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para emitir una resolución con la lista de los medicamentos que podrán venderse directamente desde los laboratorios o entidades de distribución a los profesionales de la medicina, odontología, veterinaria y podología para el ejercicio de su actividad profesional. Esta resolución será objeto de publicación en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

A la vista de la habilitación referida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha procedido a la elaboración de un listado de medicamentos de uso humano, anexo a la presente resolución, los cuales han sido seleccionados teniendo en cuenta sus características particulares de uso por los profesionales sanitarios en sus clínicas o centros sanitarios. Este es el caso de los anestésicos locales, comercializados mayoritariamente en envases clínicos, que se utilizan, entre otros en las clínicas donde prestan sus servicios los odontólogos.

Para la selección de estos medicamentos se ha tenido en cuenta tanto el uso mayoritario en dichas clínicas como la necesidad de la tramitación de las correspondientes autorizaciones como depósitos de medicamentos, de acuerdo con la normativa autonómica correspondiente, si no se autoriza la venta directa. Es preciso puntualizar que la venta directa desde los laboratorios farmacéuticos o entidades de distribución supone una importante reducción de la carga administrativa que su tramitación pueda conllevar para los interesados, así como una reducción en el gravamen que pueda suponer ésta para las propias administraciones autonómicas.

CORREO ELECTRONICO

sdaem@aemps.es

Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 50 28  
FAX: 91 822 50 10



Por todo ello y en base a la disposición adicional tercera del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, esta Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios,

**RESUELVE:**

Aprobar la lista con los grupos terapéuticos de medicamentos que podrán venderse directamente a los profesionales de la medicina, odontología, y podología para el ejercicio de su actividad profesional, la cual figura adjunta como anexo a la presente resolución.

Este listado anexo, siempre que resulte justificado, podrá ser objeto de modificación mediante la incorporación al listado de otros medicamentos o bien mediante la posible eliminación de los actualmente incluidos.

Estos medicamentos podrán venderse directamente desde los laboratorios o entidades de distribución a los profesionales sanitarios en las condiciones establecidas en la disposición adicional tercera del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre.

En Madrid, a 2 de marzo de 2015

La Directora,

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

## ANEXO II. APROBACION REGISTRO ECA

Your ACTRN (registration number): ACTRN12616001610426

info@actr.org.au

Para\_jesus@yahoo.es

11/21/16 a las 5:01 AM

Dear JESUS GONZALEZ BENITEZ,

Re: Comparison of latency time of local anesthetics among four Commonly Used Agents in Digital Nerve Block

Thank you for submitting the above trial for inclusion in the Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR).

Your trial has now been successfully registered and allocated the ACTRN: ACTRN12616001610426

**Web address of your trial:** <http://www.ANZCTR.org.au/ACTRN12616001610426.aspx>

**Date submitted:** 22/10/2016 8:54:38 PM

**Date registered:** 21/11/2016 3:01:45 PM

**Registered by:** JESUS GONZALEZ BENITEZ

**Principal Investigator:** JESUS GONZALEZ BENITEZ

**\*\*Please note that as your trial was registered after the first participant was enrolled, it does not fulfil the criteria for prospective registration and will therefore be marked as being Retrospectively Registered on our website.\*\***

If you have already obtained Ethics approval for your trial, please send a copy of at least one Ethics Committee approval letter to info@actr.org.au or by fax to (+61 2) 9565 1863, attention to ANZCTR.

**Note that updates should be made to the registration record as soon as any trial information changes or new information becomes available. Updates can be made at any time and the quality and accuracy of the information provided is the responsibility of the trial's primary sponsor or their representative (the registrant).** For instructions on how to update please see <http://www.anzctr.org.au/Support/HowToUpdate.aspx>.

Please also note that the original data lodged at the time of trial registration and the tracked history of any changes made as updates will remain publicly available on the ANZCTR website.

The ANZCTR is recognised as an ICMJE acceptable registry (<http://www.icmje.org/faq.pdf>) and a Primary Registry in the WHO registry network (<http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>).

If you have any enquiries please send a message to info@actr.org.au or telephone +61 2 9562 5333.

Kind regards,

ANZCTR Staff

T: +61 2 9562 5333

F: +61 2 9565 1863

E: info@actr.org.au

W: www.ANZCTR.org.au



## ANEXO III. PERMISO COMITÉ ÉTICO



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. TFM TIEMPO LATENCIA 2014 - C.I. 0725-N-14

23 de febrero de 2016

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

### CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 01/02/2016, acta 01/2016 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** ESTUDIO SOBRE TIEMPO DE LATENCIA TRAS BLOQUEO DIGITAL CON ANESTESIA LOCAL CON Y SIN VASOCONSTRICTOR

**Código Promotor:** TFM TIEMPO LATENCIA 2014 **Código Interno:** 0725-N-14

**Promotor:** Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Antonio Cordoba Fernández  
*Universidad de Sevilla*

Lo que firmo en Sevilla, a 23 de febrero de 2016

Fdo: NOMBRE  
SANCHEZ  
MARGALET  
VICTOR MANUEL  
- NIF 28691159Q

Firmado digitalmente por NOMBRE  
SANCHEZ MARGALET VICTOR  
MANUEL - NIF 28691159Q  
Fecha: 2016.02.23 18:30:36 +01'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena - Virgen del Rocío de Sevilla

Página 1 de 2

Avda. Manuel Siurot, s/n Edificio de Laboratorios, 6ª planta Sevilla 41013 Sevilla España

Tel. 600 162 458 Fax. 955 00 80 15 Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

**Informe Dictamen Favorable**  
**Proyecto Investigación Biomédica**  
C.P. TFM TIEMPO LATENCIA 2014 - C.I. 0725-N-14  
23 de febrero de 2016

**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

**ANEXO IV.COMPROMISO INVESTIGADOR****JUNTA DE ANDALUCIA**CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación  
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía**COMPROMISO DEL/DE LA INVESTIGADOR/A PRINCIPAL**

D/D<sup>o</sup>: **JESUS GONZALEZ BENITEZ** con NIF: 32052765B  
Centro: **UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
Servicio:

Hace constar:

Que ha evaluado el protocolo del proyecto de investigación, titulado: **ESTUDIO SOBRE TIEMPO DE LATENCIA TRAS BLOQUEO DIGITAL CON ANESTESIA LOCAL CON Y SIN VASOCONSTRICTOR .**

Que el protocolo respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que acepta participar como investigador/a principal en este proyecto de investigación.

Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el proyecto de investigación, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

Que los colaboradores que necesita para realizar el proyecto de investigación propuesto son idóneos.

En SEVILLA , a 28/09/2014

Firmado: **JESUS GONZALEZ BENITEZ**



## ANEXO V. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación  
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

### IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES

Centro: **UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
Investigadores/as principales : **ANTONIO CORDOBA FERNANDEZ**

Para su participación en el estudio de Investigación:

Código del protocolo: **TFM TIEMPO LATENCIA 2014**  
Título del protocolo: **ESTUDIO SOBRE TIEMPO DE LATENCIA TRAS BLOQUEO DIGITAL CON ANESTESIA LOCAL CON Y SIN VASOCONSTRICTOR**

Se hace constar:

Que tras evaluar los procedimientos necesarios para la realización del estudio de investigación se han considerado idóneas las instalaciones del Centro que se detallan a continuación: (texto libre opcional)

(El/La promotor/a deberá relacionar los recursos e instalaciones necesarias para el desarrollo del estudio de investigación)

CONFORME

NO CONFORME

En SEVILLA , a 13/09/2016  
Firmado por:  
PROMOTOR/A

**JESUS GONZALEZ BENITEZ**

(El informe deberá ser firmado por el/la Promotor/a y/o en todo caso, por el responsable del Centro en el que se realiza la investigación)



## ANEXO VI. IDONEIDAD DEL INVESTIGADOR

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación  
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

### IDONEIDAD DEL/DE LA INVESTIGADOR/A PRINCIPAL Y SUS COLABORADORES

Centro: UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
Investigadores/as principales : ANTONIO CORDOBA FERNANDEZ  
Código del protocolo:  
Título del protocolo:

Se hace constar:

- Que el/la investigador/a principal reúne los requisitos de formación y experiencia para llevar a cabo el estudio de investigación arriba referenciado.
- Que el equipo de colaboradores investigador que se necesita para realizar el estudio de investigación es el propuesto a continuación y tras su evaluación será considerado idóneo.

No hay investigadores/as de estas características asociados/as a este estudio

En SEVILLA , a 13/09/2016

Promotor/a y/o  
Responsable Asistencial del  
centro



**ANEXO VII. PERMISO ÁREA CLÍNICA DPTO. DE PODOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**— ÁREA CLÍNICA DE PODOLOGÍA**  
C/. Avicena, s/n 41009-SEVILLA Tfno: 954901750-954486552 Fax: 954486550

Sevilla, 12 de Septiembre de 2014

Apreciados compañeros:

Por la presente me complace comunicaros que la Dirección del Área Clínica de Podología, una vez revisada la petición, autoriza la realización del proyecto de investigación presentado en fecha 10 de septiembre de 2014, titulado *“Estudio sobre tiempo de latencia tras bloqueo digital con y sin vasoconstrictor”*.

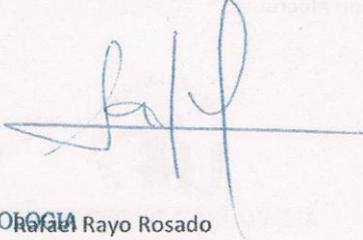
En los próximos días el personal del Área Clínica se pondrá en contacto con vosotros para coordinar las necesidades solicitadas en la petición, asimismo cualquier otra que pueda precisar el desarrollo del trabajo.

Además os invitamos, al finalizar el proyecto, a rellenar el cuestionario de satisfacción que nos permite conocer vuestras necesidades y expectativas para mejorar la calidad de los servicios que prestamos.

Por último, os recordamos la normativa existente en el Área Clínica, conforme a la cual debéis hacer constar la contribución del Área Clínica en las publicaciones derivadas del trabajo. Asimismo, remitirnos una separata o copia de las publicaciones.

Es una satisfacción del Área Clínica contribuir a hacer realidad este proyecto. Si surge algún problema, no dudéis en contactar conmigo.

Un saludo afectuoso

  
  
**ÁREA CLÍNICA DE PODOLOGÍA**  
Rafael Rayo Rosado  
Director Técnico

Mod. 00-feb/10 Cont.inv.  
(0053-CINV-00)

## ANEXO VIII. CUESTIONARIO DE SALUD

## ANÁLISIS DE LATENCIA Y SEGURIDAD TRAS BLOQUEO ANESTÉSICO EN SEGUNDO DEDO DEL PIE CON ANESTÉSICOS LOCALES CON Y SIN VASOCONSTRUCTOR

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_ / \_\_\_\_\_ / 201

Sexo:  H  M

		SI	NO
1.	¿Padece alguna alteración o enfermedad cardiaca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	¿Está embarazada o tiene posibilidades de estarlo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Si es mujer ¿Está dando lactancia materna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	¿Es alérgico a algún medicamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	¿Toma algún medicamento en la actualidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	¿Ha acudido al dentista o cualquier otro profesional sanitario y ha sido infiltrado con anestésico local?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Si la pregunta anterior es afirmativa, ¿Ha tenido alguna reacción de hipersensibilidad al anestésico local?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	¿Padece alguna alteración renal, hepática o tiroidea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	¿Es diabético?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Si la respuesta anterior es afirmativa ¿Tiene alteraciones neuropáticas en la sensibilidad del pie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	¿Tiene usted o sospecha que tiene la enfermedad de Raynaud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	¿Tiene diagnosticada alguna enfermedad autoinmune tipo Lupus, Enfermedad inflamatoria intestinal....?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Actualmente, ¿tiene alguna fractura en el dedo que va a ser sometido a la anestesia local?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	¿Tiene enfermedad vascular periférica o compromiso de la circulación periférica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	¿Fuma al menos 10 cigarrillos al día?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	¿Está en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o IMAO?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A RELLENAR POR EL INVESTIGADOR (márquese la que proceda)

Catalogación paciente	<input type="checkbox"/> ASA I	<input type="checkbox"/> ASA II	<input type="checkbox"/> ASA III	<input type="checkbox"/> ASA IV
-----------------------	--------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------------------

Firma del paciente:
---------------------

<input type="checkbox"/> APTO	<input type="checkbox"/>
-------------------------------	--------------------------

<input type="checkbox"/> NO APTO	<input type="checkbox"/>
----------------------------------	--------------------------

## ANEXO IX. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### ANÁLISIS DE LATENCIA Y SEGURIDAD TRAS BLOQUEO ANESTÉSICO EN SEGUNDO DEDO DEL PIE CON ANESTÉSICOS LOCALES CON Y SIN VASOCONSTRICCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la investigación biomédica de la Junta de Andalucía

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención, de manera que si lo firma significa que desea participar en el estudio y nos autoriza a realizar los procedimientos necesarios encaminados a culminar nuestro estudio.

**Nuestra intención es que usted reciba información suficiente y comprensiva para que pueda evaluar, juzgar y decidir si quiere participar o no en este estudio. Para ello, por favor lea cuidadosa y atentamente este documento, asegurándose de haber comprendido toda la información que se le ofrece. En caso de tener alguna duda, comuníquelo y se le dará toda la información que precise hasta la total comprensión del estudio. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.**

#### 1.1 PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con el profesional que le atiende ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento

#### 1.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Los bloqueos anestésicos son una técnica muy empleada en cirugía ungueal, siendo un procedimiento rutinario en la misma. El bloqueo anestésico consiste en la infiltración de AL en el dorso del dedo en que se requiere la intervención, de manera que se bloqueen los nervios de ese dedo y el procedimiento se realice de forma indolora.

Con este estudio pretendemos demostrar que en infiltraciones con AL encaminadas al bloqueo nervioso digital (BND), el uso de vasoconstrictor junto con el anestésico local produce una latencia (tiempo que tarda en hacer efecto) menor que si el mismo anestésico es empleado sin vasoconstrictor. Para ello emplearemos AL del grupo amida.

En el estudio de investigación habrá 4 grupos. Al primer grupo (G1) se le aplicará lidocaína 2% con vasoconstrictor (adrenalina 1/100.000) el empleo de este anestésico es seguro y está recogido en la literatura científica como tal. El segundo grupo (G2) se le aplicará lidocaína 2% sin vasoconstrictor mientras que al tercer grupo (G3) se le aplicará bupivacaína 0.5% sin vasoconstrictor. Al grupo cuarto (G4) se le aplicara bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor (adrenalina 1:200.000) El resto del procedimiento es el mismo, cambiando solo el anestésico en función de a qué grupo pertenezca.

El que usted sea asignado a un grupo o a otro se realizará de forma aleatoria y se decidirá tras un sorteo al azar en que a usted le será asignado un numero aleatorio y que se corresponderá con un grupo de los tres existentes a partir de una hoja documento realizado al azar para el estudio y que es custodiado por los colaboradores del estudio clínico. Ni el investigador, ni usted sabrá qué grupo le ha otorgado el azar, conociendo el mismo solo uno de los investigadores que se encargará de hacer la preparación anestésica. Si es fumador, deben haber pasado al menos 2 horas desde su ultimo cigarrillo.

### 1.3 QUE EFECTO LE PRODUCIRA

- Adormecimiento y anestesia en el segundo dedo del pie.

### 1.4 QUE RIESGOS TIENE LA INFILTRACION

#### LOS MÁS FRECUENTES.

*Parestesia en el miembro bloqueado y dolor o molestias en la zona de inyección*

#### LOS MÁS GRAVES:

- *Reacción anafiláctica a los AL: esta complicación tratara de ser controlada al haber cumplimentado el cuestionario de salud y recoger si existe antecedente de reacciones a los AL.*

- *Infeción La infección puede ser superficial (localizada justo bajo la piel), que se resolverá con tratamiento antibiótico y limpieza local, o profunda (afecta a músculos y hueso) y que además de los antibióticos requerirá de la apertura de la herida y el drenaje de la misma.*

- *Necrosis de los tejidos: El uso de vasoconstrictor junto con AL tiene un uso seguro recogido ampliamente por la literatura científica, pero la idiosincrasia de la zona a anestesiar y las características propias de los pacientes pueden hacer que se produzca necrosis en los mismos, aunque la literatura científica la recoge en muy contadas*

ocasiones.

## LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD

### 1.5 CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal.

### 1.6 OTRA INFORMACION RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el investigador lo considera oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto

### 2.1 DATOS DEL PACIENTE Y/O REPRESENTANTE (Solo en caso de incapacidad)

APELLIDOS Y NOMBRE DEL PACIENTE	DNI
APELLIDOS Y NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL	DNI

### 2.2 PROFESIONAL QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACION Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
--------------------	-------	-------

### 2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. .... con DNI....., manifiesto que estoy conforme con la participación en el estudio “ANÁLISIS DE LATENCIA Y SEGURIDAD TRAS BLOQUEO ANESTESICO EN SEGUNDO DEDO DEL PIE CON ANESTESICOS LOCALES CON Y SIN

**VASOCONSTRICTOR** ". He leído y comprendido la información anterior así como las explicaciones facilitadas por el podólogo. He podido aclarar y preguntar mis dudas, habiéndome permitido realizar todas las observaciones y aclarado todas las dudas y preguntas que le he planteado. Por todo ello he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuna. Por tanto,

SI	NO
----	----

**Autorizo:**

1. A que se me realice la infiltración de anestésico local encaminado al bloqueo nervioso del segundo dedo del pie.
2. A la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico, preservando siempre mi identidad.

SI	NO
----	----

A que me sean infiltrados los segundos dedos de ambos pies

En caso de que el la respuesta anterior sea NO

SI	NO
----	----

A que me sea infiltrado SOLO UNO de los segundos dedos

En SEVILLA a      de      de 201

EL /LA PACIENTE Y/O EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

FDO:

FDO:

**2.4 | REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO**

Yo, D/Dña. .... , con DNI ..... de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para el estudio clínico citado anteriormente.

En SEVILLA a      de      de 201

EL/LA PACIENTE EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo:

Fdo:

**ANEXO X. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS****ANÁLISIS DE LATENCIA Y SEGURIDAD TRAS BDN**

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_/\_\_\_\_\_/201\_\_

Nº aleatorio asignado<sup>(1-56)</sup>:  Grupo al que pertenece <sup>(1-4)</sup>:

Fumador:  SI  NO Diabético:  SI  NO

**CONTROL DEL ESTADO VASCULAR**

	Valores sistólicos (mm HG)	INDICE DE YAO
TA SISTOLICA BRAZO (homolateral al de inyección)		
TA SISTOLICA PIE (homolateral al de inyección)		

Hora de inicio: \_\_\_\_\_

SATURACION PRE INFILTRACION  %**CONTROL DEL PINPRICK TEST**

	SENSIBILIDAD	
	SI	NO
<b>Pre-inyección del anestésico</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Al finalizar la inyección</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Rellénesse con X o ✓

CONTROL DEL PINPRICK TEST (II) Rellénesse con X o ✓

TIEMPO EXPRESADO A PARTIR DE FINALIZACION DE INYECCION					
	SENSIBILIDAD			SENSIBILIDAD	
	SI	NO		SI	NO
10 SEG.			190 SEG.		
20 SEG.			200 SEG.		
30 SEG.			210 SEG.		
40 SEG.			220 SEG.		
50 SEG.			230 SEG.		
60 SEG.			240 SEG.		
70 SEG.			250 SEG.		
80 SEG.			260 SEG.		
90 SEG.			270 SEG.		
100 SEG.			280 SEG.		
110 SEG.			290 SEG.		
120 SEG.			300 SEG.		
130 SEG.			310 SEG.		
140 SEG.			320 SEG.		
150 SEG.			330 SEG.		
160 SEG.			340 SEG.		
170 SEG.			350 SEG.		
180 SEG.			360 SEG.		

**CONTROL DEL PINPRICK TEST (III)** Rellénesse con X o ✓

TIEMPO EXPRESADO A PARTIR DE FINALIZACION DE INYECCION					
	SENSIBILIDAD			SENSIBILIDAD	
	SI	NO		SI	NO
380SEG.			520SEG.		
400 SEG.			540SEG.		
420 SEG.			560 SEG.		
440SEG.			580SEG.		
460 SEG.			600 SEG.		
480 SEG.			620 SEG.		
500 SEG.			640 SEG.		

Tiempo colaborador:

LATENCIA:

(Expresada en segundos)

**CONTROL DE LA SATURACION DURANTE EL ENSAYO**

TIEMPO	30 s.	1min	3min	5min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
SAT. O <sub>2</sub>										

**ANEXO XI. HOJA ALEATORIZACION DEL ESTUDIO. GRUPO  
HOMBRES**

**001:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000

**002:** Lidocaína 2%

**003:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000

**004:** Bupivacaína 0.5%

**005:** Bupivacaína 0.5%

**006:** Lidocaína 2%

**007:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000

**008:** Bupivacaína 0.5%

**009:** Bupivacaína 0.5%

**010:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000

**011:** Bupivacaína 0.5%

**012:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000

**013:** Bupivacaína 0.5%

**014:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000

**015:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000

**016:** Lidocaína 2%

**017:** Lidocaína 2%

**018:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000

**019:** Bupivacaína 0.5%

**020:** Lidocaína 2%

**021:** Bupivacaína 0.5%

**022:** Bupivacaína 0.5%

**023:** Lidocaína 2%

- 024:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 025:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 026:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 027:** Lidocaína 2%
- 028:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 029:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 030:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 031:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 032:** Bupivacaína 0.5%
- 033:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 034:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 035:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 036:** Lidocaína 2%
- 037:** Bupivacaína 0.5%
- 038:** Bupivacaína 0.5%
- 039:** Lidocaína 2%
- 040:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 041:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 042:** Bupivacaína 0.5%
- 043:** Lidocaína 2%
- 044:** Bupivacaína 0.5%
- 045:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 046:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 047:** Lidocaína 2%
- 048:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 049:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 050:** Lidocaína 2%

**051:** Lidocaína 2%

**052:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000

**053:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000

**054:** Lidocaína 2%

**055:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000

**056:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000

=====

## **ANEXO XII. HOJA ALEATORIZACION DEL ESTUDIO. GRUPO MUJERES**

- 001:** Bupivacaína 0.5%
- 002:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 003:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 004:** Lidocaína 2%
- 005:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 006:** Bupivacaína 0.5%
- 007:** Bupivacaína 0.5%
- 008:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 009:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 010:** Bupivacaína 0.5%
- 011:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 012:** Bupivacaína 0.5%
- 013:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 014:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 015:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 016:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 017:** Lidocaína 2%
- 018:** Bupivacaína 0.5%
- 019:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 020:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 021:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 022:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 023:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 024:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000

- 025:** Bupivacaína 0.5%
- 026:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 027:** Lidocaína 2%
- 028:** Bupivacaína 0.5%
- 029:** Lidocaína 2%
- 030:** Lidocaína 2%
- 031:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 032:** Lidocaína 2%
- 033:** Bupivacaína 0.5%
- 034:** Lidocaína 2%
- 035:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 036:** Bupivacaína 0.5%
- 037:** Lidocaína 2%
- 038:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 039:** Lidocaína 2%
- 040:** Bupivacaína 0.5%
- 041:** Bupivacaína 0.5%
- 042:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 043:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 044:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 045:** Lidocaína 2%
- 046:** Lidocaína 2%
- 047:** Bupivacaína 0.5%
- 048:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 049:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000
- 050:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000
- 051:** Lidocaína 2%

---

**052:** Bupivacaína 0.5% con epinefrina 1:200.000

**053:** Lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000

**054:** Bupivacaína 0.5%

**055:** Lidocaína 2%

**056:** Lidocaína 2%

=====

**ANEXO XIII. LISTA DE COMPROBACION****ANÁLISIS DE LATENCIA Y SEGURIDAD TRAS BLOQUEO NERVIOSO DIGITAL  
CON ANESTÉSICO LOCAL CON Y SIN VASOCONSTRUCTOR EN SEGUNDO  
DEDO DEL PIE**

	SI	NO	NO PROCEDE
<b>VALORACIÓN</b>			
Explicación del procedimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consentimiento informado (firma)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cuestionario de salud (firma)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verificación adecuación al ECA (apto)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asignación número aleatorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asignación grupo de estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANTES DE LA INFILTRACIÓN</b>			
Preparación solución inyectable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entrega al paciente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Calculo índice tobillo/brazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Limpieza dedo con solución alcohólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pulsioximetría pre-infiltración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DESPUES DE LA INFILTRACIÓN</b>			
Infiltración solución anestésica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verificar dolor cada 10 seg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 Segundos. Verificar pulsioximetría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pinprick cada 10 seg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 min. Verificar pulsioximetría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pinprick	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 min. Verificar pulsioximetría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pinprick cada 10 seg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 min. Verificar pulsioximetría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pinprick cada 10 seg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 min. Pinprick cada 20 seg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 min. Verificar pulsioximetría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

20 min. Verificar pulsioximetría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 min. Verificar pulsioximetría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60 min. Verificar pulsioximetría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ANEXO XIV: ACLARACIONES MAYORES PERMISO ETICO



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

**Informe Solicitud Aclaraciones  
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. TFM TIEMPO LATENCIA 2014 - C.I. 0725-N-14

25 de noviembre de 2015

**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

**HACE CONSTAR QUE:**

**1º.** El CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 30/10/2015, acta 09/2015 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** ESTUDIO SOBRE TIEMPO DE LATENCIA TRAS BLOQUEO DIGITAL CON ANESTESIA LOCAL CON Y SIN VASOCONSTRICTOR

**Código Promotor:** TFM TIEMPO LATENCIA 2014 **Código Interno:** 0725-N-14

**Promotor:** Investigador

**2º.** Este CEI ha decidido emitir un dictamen de: **Aclaraciones Mayores.**

**3º.** Se solicita al promotor que responda a las siguientes aclaraciones:

ACLARACIONES GENERALES:

- Se plantea como ensayo clínico estructurado en tres brazos de asignación aleatorizada de individuos sanos para determinar el efecto de latencia de anestésicos locales sobre los dedos del pie, administrados conjuntamente con un vasoconstrictor (lidocaína + adrenalina) vs lidocaína vs bupivacaina. Se omite cualquier referencia al tratamiento estadístico de los datos para verificar la significación de los resultados. El consentimiento informado es completo pero se omite toda referencia al seguro que debería de suscribir el promotor.

Lo que firmo en Sevilla, a 25 de noviembre de 2015

Fdo:

NOMBRE  
SANCHEZ  
MARGALET  
VICTOR MANUEL  
- NIF 28691159Q

Firmado digitalmente por NOMBRE  
SANCHEZ MARGALET VICTOR  
MANUEL - NIF 28691159Q  
Nombre de reconocimiento (DN):  
c=es, o=FNMT, ou=fnmt clase 2 ca,  
ou=703002447, cn=NOMBRE  
SANCHEZ MARGALET VICTOR  
MANUEL - NIF 28691159Q  
Fecha: 2015.11.25 10:48:12 +01'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

## ANEXO XV. INDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Estructura anatómica de los AL: esterres y amidas .....	16
Fig. 2. Mecanismo de acción de los anestésicos locales .....	29
Fig. 3. Secuencia bloqueo de los anestésicos locales .....	30
Fig. 4. Vascularización arterial del pie y dedos .....	47
Fig. 5. Cubiertas nerviosas .....	48
Fig. 6. Inervación del pie .....	51
Fig. 7. Vascularización miembro inferior .....	52
Fig. 8 . Detalle aguja y zona de infiltración .....	54
Fig. 9. Detalle de infiltración dorsal única .....	55
Fig. 10. Infiltración dorsal (cara lateral) .....	55
Fig. 11. Curva de extinción de oxihemoglobina (HbO <sub>2</sub> ) y hemoglobina reducida (Hb). .....	58
Fig. 12. AL empleados en el estudio .....	67
Fig. 13. Material empleado en ECA .....	68
Fig. 14. Evolución del tamaño muestral en función de la potencia estadística .....	71
Fig. 15. Detalle calculo tamaño muestral .....	72
Fig. 16. Protocolo de análisis .....	73
Fig. 17. Elaboración de los grupos .....	74
Fig. 18. Opciones programa aleatorización .....	75
Fig. 19. Opciones programa aleatorización .....	75
Fig. 21. Ejemplo simulación hoja aleatorización (Grupo Hombres) .....	76
Fig. 20. Opción formato Programa aleatorización .....	76

Fig. 22. Detalle formula de aleatorización en Ms Excel 2007 ® .....	77
Fig. 23. Detalle jeringa con AL .....	84
Fig. 24. Detalle aspecto similar de las cuatro soluciones anestésicas .....	85
Fig. 25. Información sobre sensación dolorosa .....	86
Fig. 26. Información sobre sensación tacto-presión .....	86
Fig. 27. Control de la pulsioximetría .....	86
Fig. 28. Limpieza de la zona con antiséptico .....	86
Fig. 29. Infiltración solución anestésica .....	87
Fig. 30. <i>Pinprick</i> test .....	88
Fig. 31. Detalle Neuropen ® .....	89
Fig. 32. Pulsioximetría post-inyección .....	90
Fig. 33. Diagrama de flujo del estudio .....	94
Fig. 34. Prueba de contraste Bupivacaína 0.5% vs Bupivacaína 0.5% con epinefrina .....	114
Fig. 35. Simulación de la prueba estadística .....	116
Fig. 36. Resultados de la prueba con la variable sexo .....	117
Fig. 37. Halo isquemico vasoconstrictor .....	117

**ANEXO XVI. INDICE TABLAS**

Tabla 1. Latencias. Vinycomb y Cols. 2014 .....	10
Tabla 2. Resultados estudios individuales.....	11
Tabla 3. Clasificación de las fibras nerviosas. Cinesi-Gomez y Cols.....	14
Tabla 4. Características de los AL. Cinesi Gómez .....	20
Tabla 5. Propiedades farmacológicas de los AL. Potencia y toxicidad .....	24
Tabla 6. Propiedades farmacológicas de los AL. Latencia y dosis máxima .....	24
Tabla 7. Secuencia de acción de los AL .....	30
Tabla 8. Tipos y características de los AL .....	34
Tabla 9. Dosis máximas recomendadas de AL (dosis en mg) .....	45
Tabla 10. Medias de edad según sexo .....	95
Tabla 11. Fumadores en función del sexo .....	97
Tabla 12. Distribución de individuos por grupo y sexo .....	97
Tabla 13. Valores variable ITB .....	97
Tabla 14. Medias de edad en función de Grupo al que pertenece .....	99
Tabla 15. Resumen medias de edad según grupo .....	99
Tabla 16. Datos demográficos y clínicos de la muestra estudiada .....	101
Tabla 17. Latencia por grupo anestésico .....	102
Tabla 18. Pruebas de normalidad Latencia .....	104
Tabla 19. Pruebas de homogeneidad de varianzas .....	107
Tabla 20. Test de ANOVA .....	108
Tabla 21. Latencias medias. IC95% .....	108
Tabla 22. T-Student lidocaína2% con y sin vasoconstrictor .....	112
Tabla 23. Prueba U de Mann-Whitney .....	113

Tabla 24. Tiempos de latencia en función del género .....	114
Tabla 25. T-Student .....	115
Tabla 26. Detalle estadística grupo Bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor .....	115
Tabla 27. Resumen de prueba de hipótesis .....	116
Tabla 28. Saturación por AL y sexo (I) .....	117
Tabla 29. Saturación por AL y sexo (II) .....	118
Tabla 30. Saturaciones del conjunto del estudio por grupo de AL .....	118
Tabla 31. Significación saturación total por grupo .....	119
Tabla 32. Pruebas paramétricas saturación 10 min en función del grupo.....	121
Tabla 33. Medias de saturaciones en grupo lidocaína 2% .....	122
Tabla 34. Contraste de género en grupo lidocaína 2% .....	122
Tabla 35. Medias de saturaciones en grupo lidocaína 2% con vasoconstrictor .....	123
Tabla 36 .Contraste de género en grupo lidocaína 2% con vasoconstrictor .....	123
Tabla 37. Contraste por género en grupo Bupivacaína .....	124
Tabla 38. Prueba de muestras independientes .....	125
Tabla 39. Saturaciones medias .....	125

**ANEXO XVII. INDICE DE GRAFICOS**

Grafico 1. Distribución de pacientes por sexo .....	96
Grafico 2. Frecuencias de edad. Con curva de normalidad .....	96
Grafico 3. Normalidad lidocaína 2% .....	105
Grafico 4. Normalidad lidocaína 2% con epinefrina .....	106
Grafico 5. Normalidad Bupivacaína 0.5% con epinefrina .....	106
Grafico 6. Normalidad Bupivacaína 0.5% .....	107
Grafico 7. Detalle media y DS Grupo Lidocaína .....	109
Grafico 8. Detalle media y DS Grupo Lidocaína con epinefrina .....	109
Grafico 9. Detalle media y DS Grupo Bupivacaína 0.5% .....	110
Grafico 10. Detalle media y DS Grupo Bupivacaína con epinefrina .....	110
Grafico 11. Tiempos de latencia .....	111
Grafico 12. Evolución saturación en Lidocaína 2% .....	119
Grafico 14. Evolución saturación Bupivacaína 0.5% .....	120
Grafico 13. Evolución saturación en Lidocaína 2% con epinefrina .....	120
Grafico 15. Evolución saturación Bupivacaína 0.5% con vasoconstrictor .....	121

## PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DOCTORAL

El trabajo doctoral ha dado lugar una publicación JCR de cuartil 3 en la revista Journal of perianesthesia nursing y con factor de impacto 0.748 en 2017

**AUTORES: Antonio Córdoba-Fernández, Jesús González-Benítez, Adrián Lobo-Martin**

**TITULO:** Onset Time of Local Anesthesia after Single Injection in Toe Nerve Blocks: A Randomized Double-Blind Trial.

**REVISTA:** Journal of perianesthesia nursing

**DOI:** 10.1016/j.jopan.2018.09.014

Las publicaciones han sido citadas en:

- ✓ de Araújo Costa, P., Veloso, F. S., Kassar, S. B., & Sampaio, D. L. Effects of vasoconstrictor use on digital nerve block: systematic review with meta-analysis. 2019
- ✓ Abrão, J., Antunes, M., & Garcia, L. V. (2019). Local Anesthetics Infiltration and Wound Healing Process. In *Local Anesthetics*. IntechOpen. 2019

# Onset Time of Local Anesthesia After Single Injection in Toe Nerve Blocks: A Randomized Double-Blind Trial

Antonio Córdoba-Fernández, PhD, DP, RN, Jesús González-Benítez, DP, RN, Adrián Lobo-Martín, DP

**Purpose:** *The study was conducted to investigate the onset time and safety profile of four different local anesthetic solutions.*

**Design:** *Randomized controlled clinical trial study.*

**Methods:** *One hundred twelve healthy volunteers were assigned to receive digital block on their second toe. Individuals were randomly assigned to one of the following groups: lidocaine 2%, lidocaine 2% with epinephrine, bupivacaine 0.5%, or bupivacaine 0.5% with epinephrine. Onset time was measured until detecting the absence of pinprick sensation. Oxygen saturation was measured in the infiltrated toe up to 60 minutes.*

**Findings:** *The subjects in the groups of anesthetics with epinephrine had a significantly lower mean onset time. There were no significant differences regarding oxygen saturation between the groups and no adverse effects were recorded.*

**Conclusions:** *The use of anesthetics with epinephrine can be an effective form of local anesthetic for digital blocks when a rapid onset of action, prolonged duration of anesthesia, and vasoconstrictive action are required.*

**Keywords:** *local anesthesia, digital nerve block, onset time, epinephrine.*

© 2018 by American Society of PeriAnesthesia Nurses

**DIGITAL NERVE BLOCK (DNB)** is shown to be an effective procedure in elective or traumatic foot and hand ambulatory surgery. Digital blocks are superior to local infiltration and usually require smaller doses of anesthetic, avoid physical

distortion of the tissue to be treated, and reduce the risk of bleeding during surgery with addition of epinephrine to the anesthetic agent.<sup>1,2</sup> Digital blocks are commonly performed in patients with injured digits where the use of a tourniquet is inappropriate, as in tendon repairs where active testing may be required. In certain settings, especially in emergency departments, it is beneficial for the anesthetic agent to have a rapid onset of action, vasoconstrictive properties, and adequate duration of anesthesia. All this allows the surgical procedure to start in a short period of time, be carried out without unnecessary haste, with little bleeding, and without the need for additional infiltrations. Prolonged duration of anesthesia after DNB may also present the advantage of reducing the patient's requirement for continuing analgesics.<sup>3</sup> The most frequently used anesthetics for DNB are lidocaine and bupivacaine, which are available

Antonio Córdoba-Fernández, PhD, DP, RN, Departamento de Podología, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain; Jesús González-Benítez, DP, RN, Departamento de Podología, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain; and Adrián Lobo-Martín, DP, Departamento de Podología, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain.

Conflict of interest: none to report.

Address correspondence to Antonio Córdoba-Fernández, Departamento de Podología, Universidad de Sevilla, Calle Avicena s/n, Sevilla 41009, Spain; e-mail address: [acordoba@us.es](mailto:acordoba@us.es).

© 2018 by American Society of PeriAnesthesia Nurses

1089-9472/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.jopan.2018.09.014>

for use with or without epinephrine. The available evidence indicates that average onset time after DNB with lidocaine 1% is about half that achieved with bupivacaine 0.5% but with shortest mean duration of anesthesia.<sup>4</sup> Existing studies seem to show that the addition of vasoconstrictor to the lidocaine solution reduces the time to onset anesthesia for DNB and increases the anesthetic effect almost twice as long.<sup>5,6</sup> However, adding epinephrine to bupivacaine does not seem to add a clinically significant length of time to pain relief.<sup>7</sup>

For decades, the convenience of using local anesthetic solutions with vasoconstrictors in DNB has been questioned, and currently no concrete and definitive evidence of the absence of danger or significant advantages of this approach has been substantiated. However, a lack of reported complications suggests that the risk of epinephrine-induced vasoconstriction to digits may be overstated.<sup>8,9</sup>

Clinical trials that have clinically evaluated the onset time and the duration of anesthetic effect of different solutions with or without epinephrine in DNB show contradictory results and limited applicability to the current practice. The systematic reviews on this topic show that there is no consensus on which anesthetic agent is the most appropriate for DNB and conclude that more prospective studies are necessary that focus on outcomes such as onset time, adverse events, and duration of postoperative pain relief.<sup>10,11</sup> On the other hand, no prospective study has previously analyzed the ability of epinephrine to accelerate anesthesia onset in DNB. We hypothesized that the presence of a vasoconstrictor increases the anesthetic effect, thus reducing the onset time. The primary outcome of this study was to evaluate the onset time of anesthesia among four groups of anesthetic solutions with or without epinephrine after DNB of the toes. Secondarily, the oxygen saturation (SO<sub>2</sub>) in the infiltrated toes was evaluated.

## Methods

### *Study Design and Sitting*

This was a prospective single-center, randomized, double-blind clinical trial study with four parallel

groups. The study was conducted at Área Clínica de Podología of the Universidad de Sevilla between February 2016 and July 2017.

### *Sample and Data Collection*

The sample size necessary to estimate the difference in regard to the main study variable (onset time) was calculated assuming an alpha error probability of 5% and a power of 95%. G\*Power 3.1.9 software (free software, Kiel University, Germany, 2014) was used to estimate the sample size. Initially 123 healthy volunteers among students of the podiatry degree and patients from the Área Clínica de Podología were recruited. Eleven subjects were excluded for different reasons. Finally, 112 participants were randomly assigned to one of the four study groups using random number generation with a 1:1 allocation using only one random block (Random Allocation Software 1.0 (M. Saghaei, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran)). The subjects were assigned to one of the groups to receive DNB with dorsal approach in the selected second toe using 2 mL of four different injectable solutions: 2% lidocaine (group lidocaine), 2% lidocaine with epinephrine 1:100.000 (group lidocaine with epinephrine), 0.5% bupivacaine (bupivacaine group), or 0.5% bupivacaine with epinephrine 1:200.000 (bupivacaine group with epinephrine). The staff member generating the randomization sequence was not involved in patient recruitment or local anesthetic infiltration (Figure 1).

An independent assistant who was not involved in the study design, data collection, or analysis prepared the colorless codes for anesthetic solutions in transparent syringes and gave the preparation to the principal investigator, who then infiltrated the subject and made the pin-prick test. The codes were kept confidential by the technician until completion of the study. The staff member, independent assistant, and technician were not the same person. The participant, the principal investigator, and the technician in charge of chronometer were blind to the type of local anesthesia.

### *Study Protocol*

The inclusion criteria were adult subjects with American Society of Anesthesiologists physical

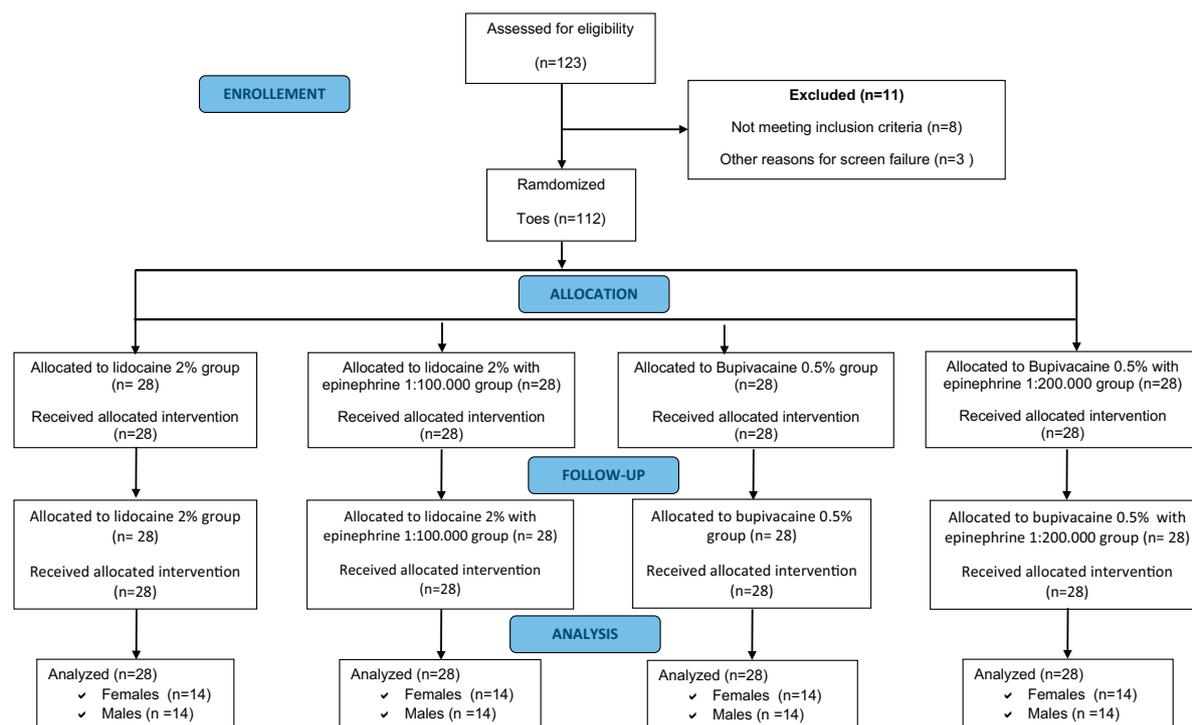


Figure 1. CONSORT flow diagram. This figure is available in color online at [www.jopan.org](http://www.jopan.org).

status I or II and normal ankle-brachial index (0.9 to 1.2). Patients with a history of sensitivity to local anesthesia, peripheral vascular disease, diabetes mellitus, Raynaud's syndrome, systemic sclerosis, CREST syndrome or patients with any vasospastic disorder, cardiovascular diseases, or pregnancy were excluded.

The assistant took samples of each solution used during the preparation and with a calibrated pH meter (Crison 507, Barcelona, Spain) the pH of each of the anesthetic solutions used was measured. The procedure consisted of local anesthetic infiltration in the root of the selected second toe with "inverse V" single dorsal approach. Using a 2 mL syringe and 27G dorsal ½ inch needle, 2 mL of the corresponding anesthetic solution previously prepared by an assistant was administered by the blinded investigator. All DNBs were performed in a standard manner in a maximum time of 20 seconds. The assistant started the chronometer after administration and stopped it when the patient had no pain after a pin-prick test under the nail matrix of the toe chosen. We used Neuropen (Owen Mumford), which is a pocket-sized device designed to provide a safe and reliable test that features a calibrated spring mechanism to deliver a 40 g sharp-

ness test using Neurotips single use neurologic examination pins to assess reduced sensation to sharpness or pain in small nerve fibers. After anesthetic infiltration with 10-second intervals, the test was performed until the participant had no pain manifestation. This test is normally used to test pain for screening diabetic peripheral neuropathy and has been used in several studies to determine onset time after local anesthesia.<sup>5</sup>

Oxygen saturation (SO<sub>2</sub>) was measured in the infiltrated toe with a blood oxygen monitor NPB-40 (Covidien Spain Co, Ltd, Spain) and compared among groups. SO<sub>2</sub> was measured at 1, 3, 5, 10, 20, 30, and 60 minutes after anesthetic administration. The appearance of adverse effects was assessed for 60 minutes and was collected by an assistant on an individual control chart. We considered a DNB infiltration safe when the SO<sub>2</sub> was over 90%.

#### **Ethical Consideration**

This study was approved by Andalusian Biomedical Investigation Ethical Committee and was retrospectively registered to patient enrollment at ACTRN12616001610426. After information was

given, written informed consent was obtained from all participants in keeping with the principles of the Declaration of Helsinki and monitored by the Good Clinical Practice Unit at the Universidad de Sevilla Hospitals (Sevilla, Spain).

### Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS statistics software (version 24; IBM Corporation Inc, Chicago IL). The Shapiro-Wilk test showed that the data were normally distributed. The primary outcome measure (onset time) was assessed using the difference in the mean value and confidence intervals between the four groups. To analyze the results of this variable, a contingency table and analysis of variance (ANOVA) test for four groups were used. To corroborate whether there were statistically significant differences between the local anesthetics with or without epinephrine, Student's *t* test was used. The secondary outcome measure (SO<sub>2</sub>) was assessed with ANOVA test, comparing the mean of the four groups in nine control points (preinjection, 30 seconds, 1, 3, 5, 10, 20, 30, and 60 minutes); likewise, we compared the differences between genders to determine statistically significant differences.  $P < .05$  was considered statistically significant.

### Results

From February 23, 2016 to July 7, 2017 a total of 123 subjects were recruited and randomly allocated to each one of the four equal study groups.

Among these, eight subjects were excluded because they did not meet the inclusion criteria, and three subjects because of screen-failure. Likewise 27 subjects declined to participate in the study. Ultimately, a total of 112 participants were included, 28 in each group; all subjects completed the process according to the research protocol (Figure 1). The demographic characteristics and distribution of the study population are summarized in Table 1. There were statistically significant differences in onset time of anesthesia between study groups. The analysis showed that the onset time of anesthesia in the local anesthetics with epinephrine was shorter than that of the local anesthetics without epinephrine with significant differences (Table 2). There were no statistically significant differences in onset time in terms of gender.

With a confidence interval of 95%, we can affirm that the distribution of the variable (SO<sub>2</sub>) is the same for both categories ( $P = .126$ ). The ANOVA test was not significant for any of the control tests (Table 3). There were significant differences in SO<sub>2</sub> in the two groups with epinephrine in terms of gender at 5 and 10 minutes ( $P = .021$ ). In the male group, SO<sub>2</sub> remained stable during the study among the four groups (Figure 2); however, in two female epinephrine groups, SO<sub>2</sub> descended to 94% 10 minutes after the injection and a punctual decrease took place at 20 minutes after the injection ( $P = .039$  for lidocaine 2% with epinephrine group and  $P = .001$  for bupivacaine 0.5% with epinephrine group) (Tables 4 and 5). No adverse

**Table 1. Baseline Demographic and Clinical Subjects Characteristics**

	Lidocaine 2% Group	Lidocaine 2% With Adrenaline Group	Bupivacaine 0.5% Group	Bupivacaine 0.5% With Adrenaline Group	Total Analyzed	<i>P</i> Value
Patients	n = 28 (25%)	n = 28 (25%)	n = 28 (25%)	n = 28 (25%)	112	
Male	14	14	14	14	56	.773
Female	14	14	14	14	56	.699
Age	24.46 ± 6.29	24.57 ± 6.94	25.54 ± 9.11	23.11 ± 4.22	24.42 ± 6.53	.676
Ankle-brachial index	1.014 (1.011-1.027)	1.023 (1.011-1.023)	1.017 (1.014-1.03)	1.051 (1.03-1.06)	1.023 (1.013-1.032)	.599
Temperature anesthetic (°C)	26 ± 0.3	26.1 ± 0.2	25.8 ± 0.2	26.2 ± 0.1	26 ± 0.3	.608
pH	6.1 ± 0.3	4.4 ± 0.7	6.0 ± 0.4	4.5 ± 0.8	5.3 ± 0.8	.000

Values are represented as the mean ± SD, number of patients n (%), or median (interquartile range).

**Table 2. Comparison of Different Onset Times of Anesthetic Effect Between Study Groups**

Latency Time (s)	Lidocaine 2% Group	Lidocaine 2% With Adrenaline Group	Bupivacaine 0.5% Group	Bupivacaine 0.5% With Adrenaline Group	P Value
Median	137.50	90	152.50	130.00	—
Mean $\pm$ SD (bupivacaine 0.5% with or without adrenaline groups)	—	—	174.11 $\pm$ 81.17	138.71 $\pm$ 49.51	.040*
Mean $\pm$ SD (lidocaine 2% with or without adrenaline group)	135 $\pm$ 39.05	94 $\pm$ 25.08	—	—	.000*
Typical mean error	6.359	4.272	15.860	9.358	—
95% CI (lower limit-upper limit)	119.81-145.90	81.23-98.77	141.57-206.65	119.51-157.91	—

CI, confidence interval.

Values are represented as the mean  $\pm$  SD in seconds.

\**t* test (CI 95%),  $P < .05$ .

effects were recorded in any of the groups in our study.

## Discussion

Currently, several local anesthetic options are available for DNB; however, little consensus exists as to which agent is most appropriate. The available evidence indicates that addition of epinephrine to lidocaine provides good long-term anesthesia and may reduce the need for postoperative analgesia.<sup>6,10,11</sup> No prospective study has analyzed as the main aim the ability of the vasoconstrictor to accelerate anesthesia onset in

DNB. The results of the present study show that the addition of epinephrine significantly reduces the onset time of the anesthetic solution used. Significant differences were found between all four groups for the main variable, with shorter onset time in anesthetic solutions with vasoconstrictor. This is probably because the presence of vasoconstrictor increases the anesthetic effect, reducing the onset time, and prolonging duration. In the present study, this reduction was more than one-third part for lidocaine with epinephrine group, being significantly lower for bupivacaine with epinephrine group. This reduction could be considered clinically

**Table 3. Characteristics of SO<sub>2</sub> With Lidocaine 2% Groups (With or Without Adrenaline) or Bupivacaine 0.5% groups (With or Without Adrenaline) Undergoing Digital Block**

	Lidocaine 2% Group (n = 28)	Lidocaine 2% With Adrenaline Group (n = 28)	Bupivacaine 0.5% Group (n = 28)	Bupivacaine 0.5% With Adrenaline Group (n = 28)	P Value
Preinfiltration	98.69 $\pm$ 1.38%	98.39 $\pm$ 1.34%	98.35 $\pm$ 1.14%	98.25 $\pm$ 1.10%	.111*
30 s	98.80 $\pm$ 1.38%	97.86 $\pm$ 1.68%	98.75 $\pm$ 1.04%	97.28 $\pm$ 1.36%	.125*
1 min	98.79 $\pm$ 1.43%	97.14 $\pm$ 1.11%	97.96 $\pm$ 1.13%	95.96% $\pm$ 1.24%	.226*
3 min	97.95 $\pm$ 0.67%	96.47 $\pm$ 1.02%	97.86 $\pm$ 0.98%	94.71 $\pm$ 1.01%	.066*
5 min	97.90 $\pm$ 1.23%	95.32 $\pm$ 0.98%	98.03 $\pm$ 0.89%	94.75 $\pm$ 1.23%	.041*
10 min	98.10 $\pm$ 1.57%	95.90 $\pm$ 1.33%	97.82 $\pm$ 1.23%	95.89 $\pm$ 1.27%	.043*
20 min	98.28 $\pm$ 0.98%	97.32 $\pm$ 1.00%	98.15 $\pm$ 1.03%	97.25 $\pm$ 1.14%	.124*
30 min	98.43 $\pm$ 1.09%	97.90 $\pm$ 0.67%	98.29 $\pm$ 1.13%	97.64 $\pm$ 0.94%	.116*
60 min	98.29 $\pm$ 1.11%	98.43 $\pm$ 0.99%	98.54 $\pm$ 0.96%	98.18 $\pm$ 1.48%	.119*
Mean	97.34 $\pm$ 2.34%	98.23 $\pm$ 0.86%	98.16 $\pm$ 1.04%	96.65 $\pm$ 1.5%	.126*

Values are represented as the mean  $\pm$  SD.

\*One way analysis,  $P < .05$ .

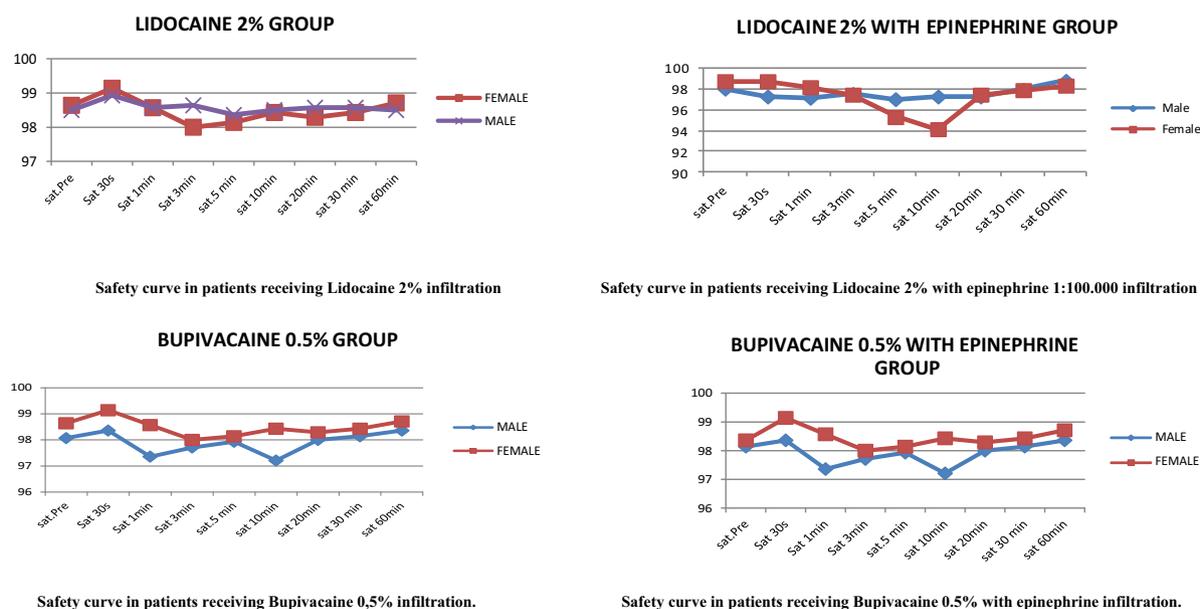


Figure 2. Comparison of  $SO_2$  curve in study patients. This figure is available in color online at [www.jopan.org](http://www.jopan.org).

significant for lidocaine with epinephrine blocks, especially in the emergency department. However, this observation has shown contradictory results in other clinical trial that compared anesthetics with or without a vasoconstrictor in DNB using pin-prick sensation loss.<sup>5,12,13</sup> Sonohata et al analyzed the onset time in 9 healthy subjects (18 fingers) who were injected with 3 mL of lidocaine 1% in the middle point of the digital palmar space of the third finger, and lidocaine 1% with epinephrine 1:100.000 in the same finger of the other hand. The mean onset time obtained was also significantly shorter for the anesthetic solution with vasoconstrictor ( $4 \pm 0.85$  vs  $2.8 \pm 0.83$  minutes;  $P < .05$ ).<sup>5</sup> The registered differences in onset time may be because of a lower concentration of lidocaine used compared with our study. Other studies with the same methodology using bupivacaine and lidocaine with or without vasoconstriction or a mixture of both at different concentrations did not show significant differences with respect to the onset of action.<sup>12</sup> Only one study compared the effect of three of the four anesthetic solutions used in our study, unfortunately it was not possible to establish any comparison because they only analyzed the mean time of anesthesia in each of the groups, without determining the onset time.<sup>6</sup>

There are others factors that can condition the pharmacokinetics of local anesthetics and therefore its onset time. These factors depend on the one hand, on the chemical structure of the molecule, volume, and concentration infused, and on the other hand, on characteristics of the medium (tissue pH) and the anatomic location where it is administered. With respect to chemical structure, the amine group is the one that conditions the  $pK_a$  of the anesthetic base (pH at which the anesthetic solution is in 50% dissociation). Thereby, the closer the  $pK_a$  of the anesthetics is to physiological pH, the greater its speed of action will be. The  $pK_a$  of the anesthetic bases used in this study was 7.9 for lidocaine and 8.1 for bupivacaine, which explains why bupivacaine had a significantly longer onset time than lidocaine.

The pH of the solution and the medium in which the anesthetics is infiltrated may also condition the onset time in a way that the more acidic the solution is, more difficult it is for the anesthetics to be absorbed. The pH of anesthetic solutions ranges between 5.5 and 7.0, and it is lower for solutions with a vasoconstrictor, because the sodium bisulfite used to make the solution with epinephrine stable decreases the pH. The mean pH values recorded for the solutions used in our study were

Table 4. SO<sub>2</sub> in Lidocaine 2% With Adrenaline 1:100.000 Group

Sex	Preinfiltration	30 s	1 min	3 min	5 min	10 min	30 min	60 min	Mean
Male	98.29 ± 1.18%	96.93 ± 1.21%	95.86 ± 1.85%	96.64 ± 1.64%	96.79 ± 2.05%	97.36 ± 1.35%	97.43 ± 2.68%	98.43 ± 1.48%	97.21 ± 2.21%
95% CI; (%)	98.13-98.64	96.70-97.26	95.50-96.47	96.15-97.03	96.13-97.59	97.00-97.03	96.91-97.67	98.11-98.90	
Female	98.50 ± 1.36%	98.79 ± 1.01%	98.43 ± 0.75%	96.29 ± 2.05%	93.86 ± 1.07%	94.43 ± 1.55%	97.21 ± 2.30%	98.43 ± 1.40%	96.99 ± 1.17%
95% CI; (%)	98.25-98.72	98.67-98.99	98.01-98.77	96.10-97.01	93.51-93.90	94.27-94.89	96.61-97.73	98.11-98.90	
P value	.212*	.175*	.143*	.232*	.003*	.039*	.814*	.650*	.142*

Values are represented as the mean ± SD in percentage.

\*t test (CI 95%),  $P < .05$ .

6.1 ± 0.3 for lidocaine, 4.4 ± 0.7 for lidocaine with vasoconstrictor, 6.0 ± 0.4 for bupivacaine, and 4.5 ± 0.8 for bupivacaine with vasoconstrictor. Despite these differences, the onset time from the clinical point of view was not considerably different between the groups. Another interesting aspect is that although the anesthetic solutions with vasoconstrictor have a pH more acidic than solutions without vasoconstrictor used, these were the ones that showed a shortest mean onset time.

Another aspect that conditions the differences recorded in the different studies regarding the onset time after DNB could be because of anatomic characteristics of the location where the anesthetic solution is infiltrated. Fingers and toes have nerve fibers of small diameter, which explains why in DNB, the A $\delta$  and unmyelinated C-fibers, whose role is to transmit the pain and thermal stimuli, become blocked in a short period of time compared with the onset time reached after regional or trunk blocks (major nerve blocks). On the other hand, the method used in the different studies that analyzed the onset time of anesthetics was the pin-prick or needle-prick test, and in some cases there are no details of the characteristics of the device used; in other cases, it was the patient or participant who conducted the test, with the consequent bias in the results.

Regarding peripheral SO<sub>2</sub>, and as in similar studies that have used this parameter, there were no significant differences between any of the groups analyzed.<sup>5,14</sup> SO<sub>2</sub> does not seem to be considerably modified by the effect of the vasoconstrictor, which would be explained by the fact that local amide anesthetics in general, and lidocaine in particular, have a sympatholytic effect that partially counteracts the vasoconstrictor effect of epinephrine, maintaining the SO<sub>2</sub> within normal levels. The results of some prospective studies suggest that even at higher concentrations of epinephrine (1:80.000), the digital arterial blood flow was not considerably modified and the vascularization of the finger was not jeopardized.<sup>14</sup> Likewise, in the studies that analyzed the fingertip capillary blood parameters as oxygen partial pressure (PO<sub>2</sub>) and SO<sub>2</sub> after anesthetic blocks with vasoconstrictor, the subjects did not experience any problems with perfusion of the digits.<sup>14</sup> In terms of gender,

Table 5. SO<sub>2</sub> in Bupivacaine 2% With Adrenaline 1:200.000 Group

Sex	Preinfiltration	30 s	1 min	3 min	5 min	10 min	30 min	60 min	Mean
Male	98.14 ± 1.26%	97.86 ± 1.65%	97.00 ± 0.85%	96.93 ± 1.25%	97.29 ± 1.58%	97.50 ± 0.85%	98.00 ± 1.35%	98.14 ± 1.56%	97.60 ± 1.14%
95% CI; (%)	97.18-98.63	97.30-97.96	96.50-97.47	96.47-97.03	96.13-97.59	97.06-97.83	97.61-98.67	98.01-98.79	
Female	98.36 ± 1.11%	96.71 ± 1.33%	94.93 ± 0.99%	92.50 ± 0.89%	92.21 ± 1.06%	94.29 ± 0.69%	97.29 ± 1.12%	98.21 ± 0.98%	95.56 ± 3.56%
95% CI; (%)	98.03-98.74	96.17-97.09	94.51-95.26	26.15-92.73	92.03-92.53	94.00-94.32	96.91-97.67	98.11-98.60	
P value	.137*	.125*	.015*	.000*	.000*	.000*	.080*	.121*	.043*

Values are represented as the mean ± SD in percentage.

\*t test (CI 95%),  $P < .05$ .

we have not registered differences in SO<sub>2</sub> recorded in the lidocaine 2% with epinephrine group with respect to the other groups. In the male group, SO<sub>2</sub> remained stable during the study among the groups; however, two females in the lidocaine 2% with epinephrine group showed a decrease in SO<sub>2</sub> at 10 minutes after injection to 94% with a punctual decrease at 20 minutes. Similar studies have shown that between 10 and 20 minutes after administration of 1% lidocaine with vasoconstrictor (1:100.000), PO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, or digital artery blood flow decreased transiently within 60 to 90 minutes in digits infiltrated.<sup>5,14-16</sup> We consider that this nonsignificant decrease in SO<sub>2</sub> in 2% lidocaine with epinephrine group is not gender related and could be because of personal variations such as more sensitivity to epinephrine.

In the emergency department, patients often present with injured digits that may require DNB. In certain settings, it may be beneficial for the anesthetic solutions to have a rapid onset of action, vasoconstrictive properties, and adequate duration of anesthesia. In view of the results of the present study, we consider that in patients with injured digits, DNB with lidocaine with epinephrine (1:100.000) provides a short onset time and can be the ideal option. In the same way in elective ambulatory surgery, when it is necessary to increase the length of time to pain relief, bupivacaine with epinephrine (1:200.000) may be the best option. In the present study, SO<sub>2</sub> remained within normal values after DNB and no adverse effects were recorded for any of the anesthetic solutions. So we consider that in healthy subjects, the use of anesthetic solutions with epinephrine for DNB can be considered safe.

### Limitations of the Study

Undoubtedly, our research has some limitations. It is important to take into account that the abolition of discontinuous pain stimuli as the ones produced by pin prick takes place earlier than the abolition of continuous pain stimuli, such as a needle prick or the one generated by a cut with a scalpel. Thereby, we consider that the anesthetic onset time obtained with the pin-prick test is slightly shorter than the time needed to perform invasive procedures with complete pain abolition.

## Conclusions

The addition of epinephrine for DNB significantly reduced the onset time of the anesthetic solutions used in the present study. This reduction could be considered clinically significant especially for lidocaine with epinephrine 1:100.000. Both anesthetic solutions with vasoconstrictor effect can provide benefits and can be an effective alternative when vasoconstrictive action or prolonged duration of anesthesia be required. However, it is likely that the anesthetic

onset time obtained with the pin-prick test is slightly shorter than the time needed to perform invasive procedures. The normal values of  $SO_2$  registered after DNB with the anesthetic solutions used show that its use can be considered safe.

## Acknowledgment

The authors give special thanks to the Area Clínica de Podología of the Universidad de Sevilla for its logistic support.

## References

1. Andrades PR, Olguin FA. Digital blocks with or without epinephrine. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111:1769-1770.
2. Wilhelmi BJ, Blackwell SJ, Miller JH, et al. Do not use epinephrine in digital blocks: Myth or truth? *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:393-397.
3. Córdoba-Fernández A, Rodríguez-Delgado FJ. Anaesthetic digital block with epinephrine vs. tourniquet in ingrown toenail surgery: A clinical trial on efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015;29:985-990.
4. Reichl M, Quinton D. Comparison of 1% lignocaine with 0.5 bupivacaine in digital ring block. *J Hand Surg Br.* 1987;12:375-376.
5. Sonohata M, Nagamine S, Maeda K, et al. Subcutaneous single injection digital block with epinephrine. *Anesthesiol Res Pract.* 2012;2012:1-4.
6. Thomson CJ, Lalonde DH. Randomized double-blind comparison of duration of anesthesia among three commonly used agents in digital nerve block. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:429-432.
7. Calder K, Chung B, O'Brien C, Lalonde DH. Bupivacaine digital blocks: How long is the pain relief and temperature elevation? *Plast Reconstr Surg.* 2013;131:1098-1104.
8. dos Reis Júnior A, Quinto D. Digital block with or without the addition of epinephrine in the anesthetic solutions. *Braz J Anesthesiol.* 2016;66:63-71.
9. Llicki J. Safety of epinephrine in digital nerve blocks: A literature review. *J Emerg Med.* 2015;49:799-809.
10. Prabhakar H, Rath S, Kalaivani M, Bhandari N. Adrenaline with lidocaine for digital nerve blocks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD10645. Rath S, ed.
11. Vinycomb TI, Sahhar LJ. Comparison of local anesthetics for digital nerve blocks: A systematic review. *J Hand Surg Am.* 2014;39:744-751.
12. Alhelail M, Al-Salamah M, Al-Mulhim M, Al-Hamid S. Comparison of bupivacaine and lidocaine with epinephrine for digital nerve blocks. *Emerg Med J.* 2009;26:347-350.
13. Keramidas EG, Rodopoulou SG. Ropivacaine versus lidocaine in digital nerve: A prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:2148-2152.
14. Sonmez A, Yaman M, Ersoy B, Numanodlu A. Digital blocks with and without adrenalin: A randomised-controlled study of capillary blood parameters. *J Hand Surg EurVol.* 2008;33:515-518.
15. Sylaidis P, Logan A. Digital blocks with adrenaline. An old dogma refuted. *J Hand Surg Br.* 1998;23:17-19.
16. Altinyazar HC, Özdemir H, Koca R, Hoşnüter M, Demirel CB, Gündoğdu S. Epinephrine in digital block: Color Doppler flow imaging. *Dermatol Surg.* 2004;30:508-511.