

IQB-9302/JOB-041

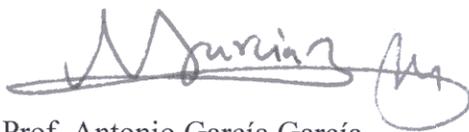
**ENSAYO CLÍNICO CRUZADO, ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO
DE COMPARACIÓN DE IQB-9302 Y BUPIVACAÍNA EN EL BLOQUEO
DEL NERVIO CUBITAL EN VOLUNTARIOS SANOS**

INFORME FINAL

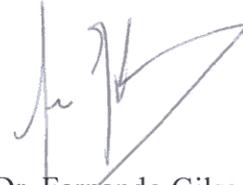
Madrid, 1 de Febrero de 2000

El ensayo clínico que lleva por título “Ensayo clínico cruzado aleatorizado y doble ciego de comparación de IQB-9302 y bupivacaina en el bloqueo del nervio cubital en voluntarios sanos” ha sido realizado por los investigadores abajo firmantes, siguiendo las normas de Buena Práctica Clínica, que certifican que han examinado el presente informe estando conformes con su contenido.

En Madrid, 16 de Febrero de 2.000



Prof. Antonio García García



Dr. Fernando Gilsanz



Dr. Francisco Abad



Dra. Mª Ángeles Santos



Jesús Novalbos



Sonia Gallego

1. PÁGINA DE TÍTULOS

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico cruzado, aleatorizado y doble ciego de comparación de IQB-9302 y bupivacaína en el bloqueo del nervio cubital en voluntarios sanos.

FÁRMACO EN ESTUDIO: IQB-9302, solución preparada al 0.25 y 0.5%.

INDICACIÓN ESTUDIADA: Bloqueo anestésico del nervio cubital.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico en fase I, cruzado, aleatorizado y doble ciego de comparación de los anestésicos locales IQB-9302 y bupivacaína para el bloqueo del nervio cubital.

PROMOTOR: Laboratorios Inibsa S.A.

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DEL PROTOCOLO: IQB-9302/JOB-041

FASE DE DESARROLLO DEL ESTUDIO: Estudio en voluntarios sanos. Fase I

FECHA DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL CEIC DEL HOSPITAL DE LA PRINCESA: 30 de abril de 1999

FECHA DE CONFORMIDAD DEL CENTRO: 3 de mayo de 1999

FECHA DE APROBACIÓN DEL ENSAYO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO: 25 de junio de 1999

FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO: 14 de septiembre de 1999 (fecha de la primera entrevista con los voluntarios)

FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO: 5 de noviembre de 1999 (fecha de recepción de los últimos análisis de seguridad)

INVESTIGADORES PRINCIPALES: Dr. Antonio García García y Dr. Fernando Gilsanz. Servicios de Farmacología Clínica y Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario de la Princesa, y Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

RESPONSABLE DE LA MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO: M^a Ángeles Gálvez Múgica. Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: El estudio y los procedimientos del mismo se han llevado a cabo ateniéndose a las normas de Buena Práctica Clínica. Existe un archivo de la documentación generada a lo largo del estudio, que se conservará íntegramente durante los quince años siguientes a la fecha de finalización del estudio.

FECHAS DEL INFORME: 1 de Febrero de 2.000

2. SINOPSIS

2.1. Título:

Ensayo clínico cruzado, aleatorizado y doble ciego de comparación de IQB-9302 y bupivacaína en el bloqueo del nervio cubital en voluntarios sanos.

Código: IQB-9302/JOB-041.

2.2. Objetivo:

El objetivo principal del estudio fue comparar la eficacia en cuanto a duración del bloqueo sensitivo, de IQB-9302 y bupivacaína utilizados para el bloqueo del nervio cubital.

Como objetivos secundarios se evaluaron la duración del bloqueo motor y el tiempo de latencia del bloqueo sensitivo y motor. También se midieron los cambios de temperatura producidos en la piel en el lugar de la infiltración del fármaco (secundarios al bloqueo autonómico y a la supuesta capacidad vasodilatadora intrínseca de los fármacos anestésicos locales). Se hizo, asimismo, una valoración de la tolerabilidad de ambos fármacos.

2.3. Diseño y Métodos:

Ensayo clínico en fase I, cruzado, aleatorizado (cuatro secuencias de tratamiento) y doble ciego de comparación de los anestésicos locales IQB-9302 y bupivacaína para el bloqueo del nervio cubital.

El primer día del ingreso se realizó el bloqueo con la dosis de IQB-9302 o bupivacaína al 0.25% (peso/volumen) en la muñeca izquierda, y 1'5 horas más tarde el otro fármaco en la muñeca derecha. Después de al menos 10 días de lavado, se repitió la administración del fármaco a la dosis de 0.50%. Todos los bloqueos fueron realizados por el mismo anestesista. La variable principal de evaluación fue la duración del bloqueo sensitivo, pero también se midió el bloqueo motor y la temperatura cutánea. El análisis estadístico se realizó con el test de Wilcoxon para muestras pareadas.

2.4. Voluntarios:

El estudio se realizó en 12 voluntarios sanos varones de 18-31 años.

2.5. Resultados:

Los 12 voluntarios completaron la primera fase del estudio (dosis de 0.25%). La segunda fase (dosis de 0.50%), fue realizada por 11 sujetos, ya que uno de los voluntarios fue excluido por presentar parestesias. Como se puede ver en la siguiente tabla, la duración del bloqueo sensitivo fue similar con ambos fármacos a la dosis de 0.25%, y ligeramente inferior para IQB-9302 a la dosis de 0.50%:

Tabla 17. Comparación de la duración del bloqueo completo sensitivo. Análisis estadístico.

<i>Dosis</i>	<i>IQB-9302 mediana(mín-máx)</i>	<i>Bupivacaína mediana(mín-máx)</i>	<i>P</i>
0.25%	409 (0-800)	257,5 (0-665)	0,83
0.50%	525 (440-735)	690 (365-1098)	0,02
p	0,02	0,01	

No se encontraron diferencias significativas en las otras variables analizadas: duración del bloqueo motor, tiempo de inicio del bloqueo sensitivo y motor y temperatura cutánea.

Para los dos fármacos, la duración del bloqueosensitivo y motor fue significativamente mayor con la dosis de 0.50% que con la de 0.25%.

2.6. Conclusiones:

IQB-9302 es un anestésico local eficaz y seguro para el bloqueo del nervio cubital. Además, su mayor eficacia a la concentración del 0.25% sugiere que ésta podría ser la indicada en anestesia troncular del nervio cubital, lo que conlleva un menor riesgo de toxicidad.

3. ÍNDICE

1.	PÁGINA DE TÍTULOS	2
2.	SINOPSIS	4
2.1.	Título:.....	4
2.2.	Objetivo:.....	4
2.3.	Diseño y Métodos:	4
2.4.	Voluntarios:	5
2.5.	Resultados:.....	5
2.6.	Conclusiones:.....	5
3.	ÍNDICE	6
4.	INDICE DE TABLAS	8
5.	INTRODUCCIÓN	11
6.	OBJETIVOS	15
6.1.	Primario	15
6.2.	Secundario	15
7.	METODOLOGÍA	15
7.1.	Diseño del estudio	15
7.2.	Investigadores	16
	7.2.1. Investigadores principales :	16
	7.2.2. Coinvestigadores:	16
	7.2.3. Monitor del estudio:.....	16
	7.2.4. Promotor:.....	16
	7.2.5. Autores del informe:	16
	7.2.6. Responsables del análisis estadístico:	16
7.3.	Compromisos éticos	17
7.4.	Sistemas de control de calidad del estudio.....	18
7.5.	Criterios de selección de los participantes	18
	7.5.1. Criterios de inclusión	18
	7.5.2. Criterios de exclusión.....	19
	7.5.3. Restricciones:	19
	7.5.4. Abandonos:	20
7.6.	Tratamiento.....	20
	7.6.1. Medicación del estudio.....	20
	7.6.2. Dosis y vía de administración	20
	7.6.2.1.Relación entre la administración del fármaco y la ingesta.....	21
	7.6.2.2.Ingestión de líquidos	21
	7.6.2.3.Actividad física.....	21
7.7.	Cumplimiento del tratamiento.....	22
7.8.	Procedimientos del estudio	22
	7.8.1. Procedimientos	22

7.8.2.	Selección de los participantes	23
7.8.3.	Fase de tratamiento	23
7.8.4.	Evaluación de la respuesta.....	24
7.8.5.	Método de enmascaramiento	25
7.8.6.	Control de seguridad	26
7.8.7.	Periodo de lavado	26
7.8.8.	Causas de retirada del estudio.....	26
7.9.	Recogida e interpretación de acontecimientos adversos	26
7.10.	Análisis de las concentraciones plasmáticas	28
7.10.1.	Tiempos de muestreo	28
7.10.2.	Preparación de las muestras	28
7.10.3.	Método analítico	29
7.11.	Análisis estadístico.....	29
7.11.1.	Determinación del tamaño de la muestra	29
7.11.2.	Método de aleatorización	29
7.11.3.	Evaluación de los resultados. Método estadístico	30
8.	RESULTADOS.....	31
8.1.	Población del estudio.....	31
8.1.1.	Fechas del estudio.....	31
8.1.2.	Inclusión y calendario de los participantes en el estudio	31
8.1.3.	Características demográficas de los voluntarios participantes en el estudio	32
8.1.4.	Antecedentes personales.....	33
8.1.5.	Antecedentes familiares de interés	34
8.1.6.	Exploración física inicial.....	35
8.1.7.	Tratamientos farmacológicos concomitantes.....	36
8.1.8.	Cumplimiento del tratamiento.....	36
8.1.9.	Desviaciones del protocolo.....	36
8.1.10.	Voluntarios excluidos.....	37
8.2.	Resultados de eficacia	38
8.2.1.	Resultados individuales del inicio, duración y recuperación del bloqueo del nervio cubital.....	38
8.2.2.	Resultados comparativos de la eficacia. Análisis estadístico	47
8.2.2.1.	Bloqueo Total (completo + incompleto)	52
8.3.	Tolerabilidad y Seguridad.....	56
8.3.1.	Acontecimientos adversos	56
8.3.2.	Análisis de seguridad	57
8.4.	Concentraciones plasmáticas	58
9.	Discusión.....	58
9.1.	Eficacia.....	58
9.2.	Seguridad.....	58
10.	Conclusiones	60
11.	Referencias.....	61

ANEXO I. HOJA DE DISPENSACIÓN DE LA MEDICACIÓN
ANEXO II. ANÁLISIS DE SEGURIDAD

4. INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 17. Comparación de la duración del bloqueo completo sensitivo. Análisis estadístico.</i>	5
<i>Tabla 1. Procedimientos del estudio.</i>	22
<i>Tabla 2. Calendario del estudio</i>	31
<i>Tabla 3. Características demográficas de los participantes</i>	32
<i>Tabla 4. Datos relevantes de los antecedentes personales.</i>	33
<i>Tabla 5. Antecedentes familiares.</i>	34
<i>Tabla 6. Exploración física inicial.</i>	35
<i>Tabla 7. Tratamientos farmacológicos durante el desarrollo del estudio.</i>	36
<i>Tabla 8. Voluntarios excluidos durante la fase de reclutamiento del estudio</i>	37
<i>Tabla 9. Tiempo (minutos) de inicio y duración del bloqueo completo, Periodo 1, Concentración 0.25%.</i>	38
<i>Tabla 10. Tiempo (minutos de inicio y duración del bloqueo completo, Periodo 2, Concentración 0.50%.</i>	39
<i>Tabla 11. Tiempo (minutos) de inicio y duración del bloqueo total (incompleto+ completo), Periodo 1, Concentración 0.25%.</i>	40
<i>Tabla 12. Tiempo (minutos) de inicio y duración del bloqueo total (incompleto+ completo), IQB-9302, Periodo 2, Concentración 0.50%.</i>	41
<i>Tabla 13. Tiempo (min.) de recuperación del bloqueo completo, Periodo 1, Concentración 0.25%.</i>	42
<i>Tabla 14. Tiempo (min.) de recuperación del bloqueo completo, Periodo 2 Concentración 0.50 %.</i>	42
<i>Tabla 15. Cambios de temperatura (°C) local producidos por la administración de IQB-9302 o bupivacaína al 0.25%.</i>	43
<i>Tabla 15. continuación</i>	44
<i>Tabla 16. Cambios de temperatura (°C) local producidos por la administración de IQB-9302 o bupivacaína al 0.50%.</i>	45
<i>Tabla 16. Continuación.</i>	46
<i>Tabla 17. Comparación de la duración del bloqueo completo sensitivo. Análisis estadístico</i>	47
<i>Tabla 18. Comparación de la duración del bloqueo completo motor. Análisis estadístico.</i>	47
<i>Tabla 19 Comparación de variables secundarias. Periodo 1. Análisis estadístico.</i>	48
<i>Tabla 20. Comparación de variables secundarias. Periodo 2. Análisis estadístico.</i>	48
<i>Tabla 21. Medias (desviación estándar) de la medición de la temperatura a cada tiempo (expresado en minutos), con cada uno de los fármacos en cada periodo.</i>	54
<i>Tabla 22. Acontecimientos adversos.</i>	56
<i>Tabla 23. Distribución de los acontecimientos adversos según tratamiento.</i>	57

LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

CEIC = Comité Ético de Investigación Clínica

cm = centímetros

CRD = Cuaderno de Recogida de Datos

Cmax = concentración máxima

AEM = Agencia Española del Medicamento

dl = decilitro

DS = desviación estándar

ECG = electrocardiograma

F Alc = fosfatasa alcalina

FC = frecuencia cardiaca

g = gramos

h = horas

IQB = Instituto Químico Biológico

kg = kilogramos

l = litros

mg = miligramos

ml = mililitros

mm = milímetros

mm Hg = milímetros de mercurio

ms = milisegundos

ng = nanogramos

Nº = número

PR = intervalo comprendido entre la onda P y el complejo QRS del ECG

QT = intervalo comprendido entre el comienzo del complejo QRS del ECG hasta el final de la onda T.

QTc = intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca

RR = intervalo comprendido entre dos ondas R de dos complejos QRS consecutivos del ECG

s = segundos

T^a = temperatura

PA = presión arterial

PAs = presión arterial sistólica

PAd = presión arterial diastólica

$T_{m\acute{a}x}$ = tiempo que tarda en alcanzarse la $C_{m\acute{a}x}$.

$T_{1/2}$ = vida media de eliminación

U = unidad

UEC = Unidad de Ensayos Clínicos

Vol = voluntario

5. INTRODUCCIÓN

Los anestésicos locales producen su efecto en un área circunscrita del organismo por bloqueo reversible de la conducción de los impulsos nociceptivos, ya sea en los receptores sensitivos, a lo largo de un nervio o tronco nervioso, o a nivel ganglionar. Actúan a cualquier nivel del sistema nervioso y sobre cualquier tipo de fibra nerviosa. El mecanismo de acción es común para todos ellos y básicamente consiste en el bloqueo de la corriente de sodio al interior del nervio con la consiguiente inhibición de la transmisión del impulso nervioso (1).

Este tipo de fármacos se utilizan en la práctica clínica para realizar diferentes tipos de anestesia local, tópica, infiltración local, bloqueo de nervios periféricos y plexos nerviosos, espinal y epidural. Cuando se utiliza para el bloqueo de nervios periféricos, al producirse un contacto directo entre el fármaco y el nervio se obtienen áreas de anestesia mayores que con otras técnicas de administración local, como la tópica o la infiltración local. Además, actúan sobre fibras motoras dando lugar a relajación muscular, muy útil para determinadas intervenciones quirúrgicas (2).

El grado de anestesia que se obtiene tras la inyección de un anestésico local cerca de un nervio depende de varios factores como la proximidad del lugar de la inyección al nervio, la concentración y el volumen del anestésico, sus propiedades físicas y el tiempo de infusión. El anestésico no se inyecta directamente en el interior del nervio porque resultaría muy doloroso y podría producirse un daño irreversible, por ello se inyecta tan cerca del nervio como sea posible y desde ahí difunde hasta su interior donde actúa. Esta difusión depende de la concentración del fármaco y de sus propiedades físicas como liposolubilidad, unión a proteínas, pK_a y actividad vasodilatadora intrínseca (3).

El 90% del axolema nervioso está compuesto por lípidos, por ello los anestésicos que son más liposolubles penetran más fácilmente al interior del nervio y su potencia es mayor. Además, cuanto mayor sea la capacidad de unión a proteínas plasmáticas del fármaco más se prolongará la duración de su efecto. Los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* confirman que aquellos anestésicos que poseen una pK_a similar al pH del tejido donde actúan, se caracterizan por un comienzo más rápido de la anestesia, ya que la difusión del fármaco está directamente

relacionada con la cantidad de fármaco en forma no ionizada (base) (3). A concentraciones clínicamente eficaces todos los anestésicos locales salvo la cocaína, son vasodilatadores por naturaleza, por lo que habitualmente se administran junto a un vasoconstrictor como la epinefrina, que al disminuir la difusión del fármaco desde el lugar de la inyección, prolonga su duración de acción y disminuye su toxicidad sistémica (4).

En definitiva, la duración del bloqueo depende de las características físicas del anestésico utilizado y de la utilización conjunta o no de vasoconstrictores.

En general se pueden dividir en tres grupos, los de acción corta (20-45 min) como la procaína, los de acción intermedia (60-120 min) como la lidocaína y mepivacaína y los de larga duración de acción (200-450 min) entre los que se incluyen la bupivacaína, ropivacaína, etidocaína y tetracaína (5).

La absorción de estos fármacos y por lo tanto sus concentraciones plasmáticas está directamente relacionada con la cantidad y propiedades físicas del fármaco administrado, lugar de la inyección y uso concomitante o no de vasoconstrictores. En general, se distribuyen muy bien a todos los tejidos alcanzándose concentraciones mayores en los órganos mejor perfundidos como pulmón y riñón, aunque el lugar donde más se acumula es en el músculo esquelético. La mayoría de los anestésicos locales utilizados en la actualidad son del tipo de la lidocaína (amidas) que se metabolizan en el hígado y son más estables y menos alergénicos que los compuestos tipo éster (procaína, clorprocaína y tetracaína), que se hidrolizan mediante la pseudocolinesterasa plasmática. La excreción de los anestésicos tipo amida es fundamentalmente renal (6).

Las reacciones adversas importantes, que se han descrito con la utilización de los anestésicos locales, en concreto con la bupivacaína, han ocurrido al alcanzarse concentraciones plasmáticas muy elevadas, como consecuencia de una inyección intravascular o subaracnoidea accidental. La toxicidad sistémica se produce fundamentalmente a nivel cardiovascular y del sistema nervioso central. Los efectos tóxicos a nivel del sistema nervioso central son los primeros en aparecer, los síntomas iniciales descritos más frecuentemente son tinnitus, mareo, confusión y parestesias orofaciales. Posteriormente pueden aparecer convulsiones

tonicoclónicas y por último depresión del sistema nervioso central. En los estudios realizados en animales, concretamente en gatos, los efectos adversos a nivel del sistema nervioso central aparecían con dosis de 5 mg por Kg de peso (7).

La afectación a nivel cardiovascular tiene lugar con concentraciones plasmáticas mayores del fármaco, los síntomas iniciales son hipertensión y taquicardia, después disminuye el gasto cardíaco, produciéndose una hipotensión moderada y por último puede aparecer hipotensión severa, bradicardia y arritmias ventriculares. Las concentraciones plasmáticas de la bupivacaína cuando se utiliza en el bloqueo del nervio cubital, con una dosis única de 7.5-15 mg, son prácticamente indetectables. No hay ningún caso descrito en el que aparezcan estas reacciones adversas graves cuando se ha utilizado el fármaco para el bloqueo de nervios periféricos (8).

A nivel local, cuando se utiliza la bupivacaína en el bloqueo del nervio cubital, infiltrando el fármaco extraneuralmente, a concentraciones de 5 mg/ml o mayores no se ha observado un incremento en la incidencia de neurotoxicidad (9).

El Instituto de Investigación y Desarrollo Químico Biológico (IQB) ha diseñado un nuevo anestésico local que parece distribuirse y fijarse mejor en los tejidos. La nueva molécula, IQB-9302, es un derivado de los anestésicos del tipo amida que incorpora un grupo ciclopropilo en su cadena lateral. El resultado es un fármaco que posee características similares a los anestésicos locales del tipo amida como la bupivacaína, pero que parece menos sensible a la degradación enzimática, prolongándose de esta forma la duración de su acción (10).

Antes de la realización de este ensayo clínico ya se habían realizado los estudios de toxicidad de dosis única y múltiple en ratas y de dosis única en perros. En los estudios de dosis única en ratas, en administración por vía subcutánea, la dosis letal 50 fue de 89 mg/Kg para IQB-9302 y 74 mg/Kg para bupivacaína. En administración por vía intravenosa la dosis letal 50 fue de 5.2 mg/Kg en machos y de 4.8 mg/Kg en hembras. En perros en los estudios de dosis única, en administración por vía subcutánea no se observaron efectos adversos a las dosis de 2.5, 5, 10 y 20 mg/Kg y en administración por vía intravenosa, con dosis por encima

de 6 mg/Kg aparecían temblores musculares, vómitos, aumento de la salivación y convulsiones.

Las dosis administradas en este ensayo clínico fueron muy bajas, 3 ml de solución preparada al 0.25 y 0.50% o lo que es lo mismo, 7.5 y 15 mg respectivamente, en dosis única. Al ajustar la dosis por Kg de peso, obtenemos que a cada voluntario se le administraron aproximadamente de 0.1 a 0.2 mg/Kg/día de cada fármaco, es decir concentraciones mucho menores que las que han demostrado toxicidad en animales. Es importante tener en cuenta que el fármaco en estudio es muy similar a la bupivacaína, simplemente se ha realizado una pequeña modificación en la estructura química de esta última, y la bupivacaína ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro, principalmente cuando se utiliza en el bloqueo de nervios periféricos.

Los primeros resultados obtenidos en animales sugieren que la molécula IQB-9302 en su forma racémica e isómero *levo*, es más potente y presenta una duración del efecto anestésico mayor que bupivacaína, y aunque no se observan diferencias entre ambas en cuanto a toxicidad, la molécula en estudio parece menos cardiotoxica.

Por último, es importante destacar que los resultados preliminares de los tests de mutagénesis realizados con IQB-9306 en bacterias, son negativos. Están pendientes de realización los tests en células de ratón y en linfocitos humanos (10).

Al comienzo de este estudio, todavía no se disponía de los resultados de los estudios de teratogenicidad, por lo que sólo se incluyeron voluntarios sanos varones.

El primer ensayo clínico que se ha realizado en voluntarios sanos consta de dos fases y se ha llevado a cabo en Alemania. La primera fase finalizó antes de comenzar este estudio. En cuanto a su diseño, fue un estudio abierto y paralelo en el que se evaluaba la tolerabilidad del fármaco, administrado a concentraciones crecientes (0.25%, 0.50%, 0.75%, 1%), a nivel intradérmico en la región anterior del antebrazo. Se incluyeron 8 voluntarios sanos y las variables principales de evaluación fueron la duración de la anestesia y el área de anestesia tras la inyección intradérmica de IQB-9302. Al analizar los resultados, se comprobó que la duración del efecto anestésico, tanto cuando se analizaba la sensibilidad táctil como dolorosa se relacionaba directamente con la dosis administrada hasta la concentración de 0.75% y que

era mayor con IQB-9302 respecto a los datos descritos en la literatura para la bupivacaína. En este estudio no se detectó ningún acontecimiento adverso.

La segunda fase se realizó en Octubre de 1999, y fue un estudio de eficacia y seguridad, cruzado, doble ciego, de administración intradérmica de IQB-9302 comparado con bupivacaína y placebo, en el que se incluyeron 12 voluntarios sanos. A todas las concentraciones evaluadas crecientes (0.25%, 0.50% y 0.75%), la duración de la anestesia con IQB-9302 fue unas 4 veces superior a bupivacaína. Además, IQB-9302 producía cierto efecto vasoconstrictor, a diferencia de la bupivacaína

6. OBJETIVOS

6.1. Primario

El objetivo principal del estudio fue comparar la eficacia en cuanto a la duración del bloqueo sensitivo de IQB-9302 y bupivacaína en el bloqueo del nervio cubital.

6.2. Secundario

Como objetivos secundarios se evaluaron la duración del bloqueo motor y el tiempo de latencia del bloqueo sensitivo y motor. Además se describieron los cambios de temperatura producidos en la proximidad del lugar de la infiltración del fármaco así como en el territorio inervado por el nervio cubital (secundarios al bloqueo autonómico).

También se realizó una valoración de la tolerabilidad de ambos preparados.

7. METODOLOGÍA

7.1. Diseño del estudio

Ensayo clínico en fase I, cruzado, aleatorizado y doble ciego de comparación de los anestésicos locales IQB-9302 y bupivacaína para el bloqueo del nervio cubital.

7.2. Investigadores

7.2.1. Investigadores principales :

Dr. Antonio García García

Dr. Fernando Gilsanz

7.2.2. Coinvestigadores:

Dr. Francisco Abad Santos

Dra. M^a Angeles Santos Ampuero

Jesús Novalbos

Sonia Gallego

Servicio de Farmacología Clínica y Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario de la Princesa y Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

7.2.3. Monitor del estudio:

M^aÁngeles Gálvez Múgica

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa

7.2.4. Promotor:

Laboratorios INIBSA. Barcelona

7.2.5. Autores del informe:

Dra. M^a Ángeles Gálvez Múgica

Dr. Francisco Abad Santos

7.2.6. Responsables del análisis estadístico:

Dra. M^a Ángeles Galvez Múgica

Dr. Francisco Abad Santos

7.3. Compromisos éticos

El estudio se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki, modificada en las sucesivas asambleas mundiales, y la legislación española en materia de Ensayos Clínicos en seres humanos. El protocolo del ensayo fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de la Princesa el 30 de Abril de 1999 y por la Agencia Española del Medicamento el 25 de junio de 1999. Los voluntarios participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de comenzar los procedimientos previstos para su inclusión en el estudio. Los voluntarios fueron informados de su derecho a abandonar el estudio en cualquier momento y de la existencia de un seguro.

7.4. Sistemas de control de calidad del estudio

Durante el estudio se llevaron a cabo los siguientes controles de calidad:

- Monitorización - Se realizaron visitas de monitorización de forma continuada durante todo el tiempo que duró el ensayo clínico, desde el inicio del primer período hasta finalizar el segundo período de tratamiento.
- Control de temperatura de los congeladores donde se almacenaron las muestras del estudio.
- Hoja de diario en la que se especificaban los voluntarios ingresados cada día, el personal de la UEC y las posibles incidencias.
- Registro de incidencias con las muestras
- Registro de almacenamiento de las muestras
- Hoja de registro de firmas
- Hoja de dispensación de la medicación
- Etiquetas adhesivas con cada medicación que se añadieron en el CRD tras administrar el fármaco a cada voluntario.

7.5. Criterios de selección de los participantes

7.5.1. Criterios de inclusión

- Individuos varones que tras haber recibido información sobre el diseño, los fines del proyecto, los posibles riesgos que de él pudieran derivarse, y de que en cualquier momento podían denegar su colaboración, otorgasen por escrito su consentimiento para participar en el estudio.
- Edad comprendida entre 18 y 35 años.

- Sujetos libres de patología orgánica o psíquica.
- Historia clínica y exploración física dentro de la normalidad.
- No presentar anormalidades clínicamente relevantes en los análisis de hematología, bioquímica, virología y orina.
- Signos vitales y registro electrocardiográfico dentro de la normalidad

7.5.2. Criterios de exclusión

- Sujetos afectados de patología orgánica o psíquica. Previamente a la inclusión de cualquier voluntario se consideraron todos los parámetros de seguridad referidos en el apartado 7.8.2 Se excluyeron aquellos que presentaron valores de enzimas hepáticas, bilirrubina y creatinina fuera del rango de normalidad dado por el laboratorio de análisis. Para el resto de las determinaciones analíticas, los voluntarios habrían sido excluidos en caso de presentar alteraciones analíticas clínicamente significativas.
- Sujetos que hubieran recibido tratamiento farmacológico de prescripción en los últimos 30 días o algún tipo de medicamento en las 48 horas antes de recibir la medicación en estudio.
- Sujetos con índice de Quetelet que no estuviera comprendido entre 20 y 30.

$$IQ = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 (\text{m}^2)$$

- Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier fármaco.
- Sospecha de consumo de drogas de abuso.
- Consumidores diarios de alcohol y/o intoxicación etílica aguda en la última semana.
- La participación en algún otro estudio con fármacos en investigación en los 3 meses previos.
- Incapacidad para seguir las instrucciones o colaborar durante el desarrollo del estudio

7.5.3. Restricciones:

Las definidas por los criterios de inclusión y exclusión (apartados 7.5.1. y 7.5.2.)

7.5.4. Abandonos:

El criterio utilizado fue que de producirse abandonos del estudio por decisión propia o por decisión del investigador, serían reemplazados para que el número final de voluntarios evaluables fuera de 12. No se reemplazarían aquellos sujetos que por presentar algún acontecimiento adverso fueran excluidos del estudio.

7.6. Tratamiento

7.6.1. Medicación del estudio

Se realizó el bloqueo del nervio cubital mediante infiltración de bupivacaína e IQB-9302 al 0.25 %, cada fármaco se inyectó en un miembro diferente. Después de un periodo de lavado de 10-24 días se repitió la técnica, con bupivacaína e IQB al 0.5%.

Tratamiento A : IQB-9302, 3 ml de solución preparada al 0.25 y 0.5% (peso/volumen) por Laboratorios INIBSA. Lotes A-12 y A-13, respectivamente.

Tratamiento B : bupivacaína, 3 ml de solución preparada al 0.25 y 0.5% (peso/volumen) por Laboratorios INIBSA (SVEDOCAIN[®], ampollas de 10 ml). Lotes B-11 y B-12 respectivamente.

7.6.2. Dosis y vía de administración

A cada sujeto se le realizó el bloqueo del nervio cubital con la primera dosis de ambos fármacos, IQB-9302 o bupivacaína, 3 ml de una solución preparada al 0.25%, en cada miembro, con una separación entre ambas técnicas de 1 hora y media. Tras un periodo de blanqueo de 7 días se repitió el mismo procedimiento con la dosis al 0.50%. El fármaco siempre fue administrado por el mismo anestesista, inyectándolo con una aguja retrobulbar tamaño 25G de punta roma, en la región anterointerna de la muñeca correspondiente a la localización del nervio cubital. En el momento que el sujeto presentaba parestesias (hecho que sugiere que la aguja está muy próxima al nervio) se retiraba un poco la aguja y se inyectaba el fármaco. Cuando no se producían parestesias después de mover la aguja en diferentes

direcciones, se inyectaba el fármaco en la localización teórica del nervio cubital, tal y como se hace habitualmente en la práctica clínica

7.6.2.1. Relación entre la administración del fármaco y la ingesta.

Con el fin de disminuir en lo posible la variabilidad inter e intraindividual, a pesar de que el paso de fármaco a circulación sistémica es mínimo, se establecieron restricciones en la dieta de los voluntarios de acuerdo a los procedimientos normalizados de trabajo de nuestra UEC. Se prohibió el consumo de bebidas alcohólicas y de café, té, chocolate y refrescos de cola, desde 48 horas previas a cada uno de los días de ingreso. Por la misma razón, la dieta durante el ingreso fue la misma para todos los voluntarios. Los participantes mantuvieron el ayuno desde las diez horas previas (22:00 h del día anterior) y hasta las cinco horas siguientes a la administración de la medicación, momento en el que recibieron la comida (14:00-14:30 h del día del estudio), que consistió en un primer plato de pasta, segundo plato de carne (filete con patatas), y postre de fruta. La merienda (un vaso de leche y galletas) se administró a las nueve horas de la toma de la medicación (entre las 18:00 y las 18:30 h). En algunos casos, en los que el ingreso se prolongó más de 12h, los voluntarios recibieron una cena estándar, similar a la comida.

7.6.2.2. Ingestión de líquidos.

Restringido durante la mañana: 200 ml de agua. Sin limitación a partir de la hora de la comida (14:00 h).

7.6.2.3. Actividad física.

La actividad física se restringió al mínimo imprescindible, manteniéndose el reposo en cama en decúbito supino durante las cinco horas posteriores a la administración de la medicación, es decir, hasta la hora de la comida y permitiendo que se levantaran por la tarde. No se permitió la práctica de deportes violentos durante el desarrollo del estudio.

7.7. Cumplimiento del tratamiento

El cumplimiento está asegurado porque el médico anestesista es quien preparó la medicación en un jeringuilla de 10 ml y después la inyectó con una aguja retrobulbar, en la región anterointerna de la muñeca, donde se localiza el nervio cubital.

7.8. Procedimientos del estudio

7.8.1. Procedimientos

En la Tabla 1 se detallan los procedimientos del estudio.

Tabla 1. Procedimientos del estudio.

	RECLUTAMIENTO	INGRESO		CONTROL
Día	-20 - 0	1	15	21-22
Criterios de selección	✓			
Historia clínica	✓			✓
Exploración física	✓	✓	✓	✓
PA y FC	✓	✓	✓	✓
ECG	✓	✓	✓	✓
Hemograma, Bioquímica, Orina	✓			✓
Administración del tratamiento		✓	✓	
Ingreso en la Unidad de Ensayos Clínicos		✓	✓	
Extracción de muestras de sangre		✓	✓	
Bloqueo del n. cubital en miembro izquierdo		✓	✓	
Bloqueo del n. cubital en miembro derecho		✓	✓	
Evaluación de acontecimientos adversos		✓	✓	✓

7.8.2. Selección de los participantes

La fase de reclutamiento se desarrolló durante dos semanas, desde el 14 de Septiembre de 1999, hasta el 4 de Octubre de 1999. El personal de la Unidad de Ensayos Clínicos entrevistó a los posibles voluntarios, que recibieron información, oral y por escrito, sobre la naturaleza, objetivos, sistemática y riesgos del ensayo y firmaron el consentimiento informado. Previo a la inclusión de cada sujeto se realizaron los siguiente estudios clínicos :

- Historia clínica que incluía antecedentes personales y anamnesis por aparatos.
- Exploración física completa, incluyendo talla y peso corporal.
- Frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino tras cinco minutos de reposo físico y en bipedestación.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones estándar, registrado tras 5 minutos de reposo en decúbito supino.
- Determinaciones de hematología, bioquímica, serología y análisis de orina para verificar la existencia de los criterios de inclusión y ausencia de los criterios de exclusión.

7.8.3. Fase de tratamiento

Cada día ingresaron 3 voluntarios en la Unidad de Ensayos Clínicos (UEC). El primer día de ingreso, a cada sujeto se le realizó el bloqueo del nervio cubital con la primera dosis de ambos fármacos, 3 ml de una solución preparada al 0.25%, en cada miembro, con una separación entre ambas técnicas de al menos 1 hora. Tras un periodo de blanqueo entre 10 y 24 días se repitió el mismo procedimiento con la dosis al 0.50%. Se advirtió a todos los voluntarios de la prohibición de tomar cualquier tipo de medicación asociada durante toda la fase experimental.

Los sujetos acudieron a la Unidad de Ensayos Clínicos a las 8:00 horas de la mañana en ayunas de 10 horas los dos días de ingreso, permaneciendo ingresados aproximadamente durante 10 horas. A las 9:00 horas se realizó el bloqueo del nervio cubital en el miembro superior izquierdo al primer voluntario con el fármaco que le fue asignado recibir en primer lugar según la tabla de aleatorización, después se hizo lo mismo con los otros dos voluntarios,

con una separación entre ellos de 20 minutos. Una hora y media después del primer bloqueo, se realizó a cada voluntario el segundo bloqueo en el otro miembro y con el otro fármaco.

Los registros de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en decúbito, se realizaron en situación basal, antes de que se procediera al bloqueo con cada fármaco, 15 minutos después de cada bloqueo y cada 2 h hasta las 8 h posteriores al segundo bloqueo. A cada voluntario se le tomaron muestras de unos 10 ml de sangre, correspondientes a los tiempos 30 min y 60 min tras la administración de cada uno de los preparados. Durante su estancia en la UEC, los voluntarios estuvieron bajo la supervisión de dos médicos (uno de ellos un farmacólogo clínico del equipo investigador y el otro un anestesista) y de una enfermera.

Inicialmente estaba planeado que los sujetos abandonaran la Unidad de Ensayos Clínicos transcurridas 8 horas desde la realización del segundo bloqueo nervioso, permaneciendo por tanto ingresados aproximadamente 10 horas. No obstante, en aquellos en los que no había desaparecido el bloqueo el ingreso se prolongó hasta la desaparición de toda la sintomatología, siendo el periodo más prolongado de ingreso de 24 horas. Una semana después ingresaron de nuevo en la UEC para repetir los mismos procedimientos con la dosis del fármaco preparada al 0.50%. La duración global del estudio fue de unos 40 días.

7.8.4. Evaluación de la respuesta

La variable principal de evaluación fue la duración del bloqueo sensitivo (desde el inicio hasta el final del bloqueo completo) que se midió mediante "pinprick", es decir pinchando con una aguja en tres puntos diferentes a lo largo del territorio cutáneo inervado por el nervio cubital; la valoración se realizó mediante una escala con tres categorías, teniendo en cuenta tres grados de bloqueo:

- 1-Ausencia de bloqueo (el sujeto siente los pinchazos igual que en otras zonas de la mano).
- 2-Bloqueo parcial (o bloqueo incompleto: existe una disminución de la sensibilidad).
- 3-Bloqueo completo (el sujeto no siente dolor al pinchazo).

La duración del bloqueo motor y autonómico fueron dos de las variables secundarias consideradas. La valoración del bloqueo motor se realizó según la capacidad para mover el

quinto dedo de la mano al hacer la función de pinza y también se utilizó una escala con tres categorías:

1-Ausencia de bloqueo (el sujeto es capaz de realizar el movimiento completo)

2-Bloqueo parcial (o incompleto: el sujeto mueve el dedo pero no es capaz de realizar el movimiento completo).

3-Bloqueo completo (el sujeto es incapaz de realizar el movimiento completo)

También se valoraron los cambios de temperatura cutánea (indicativos del bloqueo autonómico) en la región inervada por el nervio cubital, para lo que se utilizó un termómetro capaz de realizar mediciones muy rápidas (termómetro instantáneo incluido en el neuroestimulador Tof-Guard INMT). Se realizó una medición sistemática hasta los 18 minutos después de inyectar el fármaco, y después en algunos sujetos se tomaron algunas mediciones más, a diferentes tiempos.

Las mediciones se realizaron en el orden expuesto es decir, primero se hizo la valoración del bloqueo sensitivo, después el bloqueo motor y en tercer lugar el autonómico a los siguientes tiempos: 1 min, 2 min, 2.5 min, 3 min, 3.5 min, 4 min, 4.5 min, 5 min, 5.5 min, 6 min, 6.5 min, 7 min, 8 min, 9 min, 10 min, 12 min, 15 min, 1 h, 2 h, 3 h, 3.5 h, 4 h, 4.5 h, 5 h, 5.5 h, 6 h, 6.5 h, 7 h y 8 h. Se dejaron de hacer mediciones después de producirse la recuperación del bloqueo.

Otra de las variables secundarias fue el periodo de latencia del bloqueo sensitivo y motor, que se define como el tiempo desde la administración del fármaco hasta el inicio del grado de bloqueo considerado.

7.8.5. Método de enmascaramiento

La medicación del estudio fue preparada por Laboratorios INIBSA, de forma que fuera ciega para los investigadores y para los sujetos del ensayo clínico. A una de las formulaciones la denominaron "A" y a la otra "B", para diferenciar la dosis baja (concentración al 0.25%) de la alta (concentración al 0.50%), asignaron un número a cada una de forma que el número más bajo correspondía a la dosis de 0.25% y el más alto a la de 0.50%. la medicación por lo tanto, fue identificada como cuatro lotes diferentes, que correspondían a lo siguiente:

Lote A-12: IQB al 0.25%

Lote B-11: Bupivacaína al 0.25%

Lote A-13: IQB al 0.50%

Lote B-12: Bupivacaína al 0.50%

Los investigadores no sabían que “A” era IQB-9302 y “B” bupivacaína hasta el final del estudio.

7.8.6. Control de seguridad

Los voluntarios se citaron alrededor del día 28-29 del estudio, una semana después de su segundo día de ingreso, para realizar el control de seguridad, consistente en exploración física, toma de constantes, electrocardiograma, valoración de acontecimientos adversos y repetición de los análisis de sangre y orina.

7.8.7. Periodo de lavado

Se estableció un periodo de lavado superior a 7 días entre la administración de los dos tratamientos en la fase de ingreso, que es suficiente para la eliminación completa de IQB-9302. El periodo de lavado real osciló entre un mínimo de 10 días y un máximo de 24 días.

7.8.8. Causas de retirada del estudio.

El protocolo establecía como criterios de retirada el no cumplir con las visitas programadas y el rechazar voluntariamente la continuación en el estudio. En estos casos el voluntario hubiera sido sustituido por otro.

Si durante el desarrollo del estudio un voluntario hubiera presentado cualquier enfermedad intercurrente o reacción adversa que pudiese alterar los resultados del estudio o hiciera no recomendable su administración, se le habría retirado del estudio, y estos voluntarios no serían sustituidos por otros.

Si la reacción adversa fuera leve y no requiriese tratamiento ni supusiese la retirada del fármaco, el estudio continuaría según lo establecido en el protocolo.

7.9. Recogida e interpretación de acontecimientos adversos

Al inicio de cada visita, y durante los días del ingreso, a diferentes tiempos, en general coincidiendo con la medición del bloqueo, se preguntó a los voluntarios, de forma abierta si

presentaban algún problema. También se recogieron los acontecimientos adversos descritos espontáneamente por los propios voluntarios.

Cada acontecimiento adverso se describió temporalmente. La gravedad o intensidad de los acontecimientos adversos se clasificó como se establece en el protocolo del estudio en:

- mortal
- grave: obliga a atención médica continuada y/o baja laboral
- moderada: obliga a administrar medicación adicional
- leve: no requiere tratamiento adicional

Cualquier acontecimiento adverso considerado grave debía ponerse en inmediato conocimiento del monitor del ensayo, el CEIC y las autoridades sanitarias. En todos los casos de aparición de un acontecimiento adverso se siguió al voluntario hasta su completo restablecimiento.

Siguiendo el *algoritmo de Karch-Lassagna modificado* (Karch y Lassagna, 1977), la relación de causalidad de un acontecimiento adverso se puede considerar “no relacionado”, “relación condicional”, “posiblemente relacionado”, “probablemente relacionado” o “relacionado” con el tratamiento empleado, atendiendo a la relación temporal, la farmacología del producto, el conocimiento previo de la reacción, la existencia de causa alternativa, la desaparición al suspender el tratamiento y la reaparición con la reexposición al fármaco.

Como control de seguridad se realizó una exploración física, toma de constantes y electrocardiograma al inicio del estudio, de cada uno de los días de ingreso y en la visita de control al final del estudio. En el ECG de cada uno de los días de estudio se registró y recogió en el CRD la duración en ms del QRS, intervalo PR y QTc. Este último calculado midiendo el valor medio del QT y del intervalo RR de tres complejos QRS y usando la siguiente expresión:

$$QTc = QT/\sqrt{RR}$$

Además, se realizaron análisis de sangre (hematología, bioquímica) y de orina en la fase de reclutamiento de los voluntarios y al final del estudio, en la visita de control. También se realizaron serologías de hepatitis B, hepatitis C y VIH en el período de reclutamiento.

7.10. Análisis de las concentraciones plasmáticas

7.10.1. Tiempos de muestreo

Para cada administración de una dosis se extrajeron muestras de 10 ml de sangre, antes y 30 y 60 minutos después. Se recogen en el apartado 7.8.3.

7.10.2. Preparación de las muestras

En cada extracción de sangre se usaron dos tubos de vidrio estériles, secos, con gelosa, marca Venoject. Uno de 3 ml que se usó para extraer una primera alícuota con la finalidad de eliminar la heparina de la vía y posteriormente se extrajo la muestra de 10 ml usando para ello también un tubo del mismo tipo de mayor volumen. Todas las extracciones se realizaron empleando un sistema de vacío.

Tras la extracción, la enfermera depositó el tubo en una gradilla dejando la muestra reposar durante al menos 30 minutos para favorecer la retracción del coágulo.

Una vez obtenidas las muestras correspondientes a los voluntarios ingresados, el responsable de procesar las muestras las trasladó a una centrífuga. Mientras tanto, en la UEC quedó otra gradilla para seguir depositando las muestras que se extraían.

Los tubos se centrifugaron durante 10 min a 3000 r.p.m. a temperatura ambiente. Una vez centrifugados se recogió el suero sobrenadante y se guardaron tres alícuotas en tubos de poliestireno debidamente etiquetados. Al menos dos de dichas alícuotas tenían 1,5 ml de plasma. Las alícuotas se almacenaron en dos congeladores diferentes a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ para prevenir la posibilidad de una descongelación hasta su traslado al laboratorio responsable de las determinaciones analíticas.

7.10.3. Método analítico

La determinación en suero del IQB-9302, está pendiente de ser realizada cuando se ponga a punto el método cromatográfico.

7.11. Análisis estadístico

7.11.1. Determinación del tamaño de la muestra

La duración del bloqueo sensitivo de nervios periféricos menores con bupivacaína es de 180-360 minutos (8). El coeficiente de variación, que se recoge en estudios previos, en cuanto a la duración del efecto anestésico cuando se utiliza bupivacaína para el bloqueo de nervios periféricos, en general, oscila entre un 17% y un 27% (11 y 12). Esperando detectar unas diferencias mínimas entre ambos preparados del 20% (36-72 minutos), con un poder del 80% para un alfa de 0.05, calculamos que el tamaño idóneo de la muestra a estudiar oscilaría entre 11 y 29 voluntarios. En función de las características del ensayo consideramos apropiado realizar el estudio con un número de 12 voluntarios, teniendo en cuenta además que este tamaño muestral nos permitiría detectar diferencias en el tiempo de inicio de la anestesia de 3 minutos y diferencias en alcanzar el nivel máximo de anestesia de 5 minutos entre ambos preparados con un poder del 80% para un alfa de 0.05.

7.11.2. Método de aleatorización

La asignación del tratamiento se realizó mediante una aleatorización en bloques balanceados de 4 individuos, para mantener un diseño cruzado clásico. A cada voluntario se le asignó una secuencia de tratamientos de las cuatro resultantes de la combinación de los dos fármacos y las dos dosis, en la que se definía el fármaco con el que se realizó el primer bloqueo, siendo:

A: IQB-9302

B: Bupivacaína

Las cuatro secuencias fueron por lo tanto: 1=**ABAB**, 2=**ABBA**, 3=**BABA** y 4=**BAAB**.

La tabla de aleatorización fue la siguiente:

Voluntario	Secuencia
1	ABBA
2	BABA
3	ABAB
4	BAAB
5	BABA
6	ABAB
7	BAAB
8	ABBA
9	BABA
10	ABBA
11	BAAB
12	ABAB

La primera letra correspondía al fármaco utilizado para realizar el primer bloqueo el primer día en la muñeca izquierda y la segunda letra para la muñeca derecha. La tercera y la cuarta letra corresponden a la administración de la medicación el segundo día de ingreso, que se realizó en el mismo orden que el primer día; primero (3ª letra) en la muñeca izquierda, y después (4ª letra) en la derecha.

7.11.3. Evaluación de los resultados. Método estadístico

Se hizo un análisis descriptivo de todos los datos demográficos y analíticos de los voluntarios. Si hubieran existido diferencias clínicamente relevantes en alguno de los datos entre los resultados finales del estudio y los basales se habría aplicado la prueba de Chi cuadrado, la “t” de Student o análisis de la varianza (ANOVA), según correspondiese.

En cuanto al estudio de la variable principal (duración del bloqueo sensitivo) así como las variables secundarias (duración del bloqueo motor, tiempo de inicio del bloqueo sensitivo y motor, tiempo de recuperación de los dos tipos de bloqueo y diferencias de temperatura), se analizaron las diferencias encontradas, para la primera dosis de ambos fármacos y para la segunda. Para estas comparaciones se aplicó un test estadístico no paramétrico, al tratarse de una unidad de medida discontinua (test de Wilcolson para muestras pareadas), con SPSS para windows versión 6.1.3. Los resultados se expresan en forma de mediana y rango (valor mínimo y valor máximo).

Los parámetros de seguridad también se expresan de forma individualizada y como valores medios \pm desviación estándar.

8. RESULTADOS

8.1. Población del estudio

8.1.1. Fechas del estudio

El primer voluntario recibió la medicación del primer día de ingreso el 4/10/99. El último voluntario recibió la medicación correspondiente a la segunda fase el 28/10/99.

8.1.2. Inclusión y calendario de los participantes en el estudio

De los 18 voluntarios que acudieron a la entrevista de selección se incluyeron en el estudio 12. En la Tabla 2 se indica el calendario seguido por los voluntarios incluidos en el estudio. En el apartado 8.1.9 se especifican cuales fueron los voluntarios excluidos y los motivos.

Tabla 2. Calendario del estudio

Nº voluntario	Iniciales	Fecha entrevista	Exploracion basal	Día 1	Día 15	Seguimiento
1	JSP	14/09/99	21/09/99	04/10/99	18/10/99*	29/10/99
2	ELM	14/09/99	23/09/99	04/10/99	18/10/99	28/10/99
3	DMB	14/09/99	27/09/99	04/10/99	28/10/99	03/11/99
4	MOA	14/09/99	22/09/99	07/10/99	18/10/99	28/10/99
5	DFG	15/09/99	27/09/99	07/10/99	21/10/99	29/10/99
6	EOG	15/09/99	27/09/99	07/10/99	21/10/99	02/11/99
7	AY	15/09/99	28/09/99	11/10/99	25/10/99	03/11/99
8	CHR	16/09/99	29/09/99	11/10/99	21/10/99	28/10/99
9	ACC	14/09/99	24/09/99	11/10/99	25/10/99	04/11/99
10	PSS	14/09/99	24/09/99	14/10/99	28/10/99	04/11/99
11	JTV	14/09/99	24/09/99	14/10/99	28/10/99	04/11/99
12	APN	16/09/99	04/10/99	14/10/99	25/10/99	04/11/99

*Cuando el paciente acudió el 18/10/99 para el segundo ingreso, seguía presentando parestesias de la mano izquierda, por lo que se decidió retirarle del estudio.

8.1.3. Características demográficas de los voluntarios participantes en el estudio

En la Tabla 3 se detallan las características demográficas de todos los voluntarios incluidos en el estudio y los valores medios (media) así como su desviación estándar (DS).

Tabla 3. Características demográficas de los

Nº voluntario	Iniciales	Edad	Peso (Kg)	Talla (cm)
1	JSP	31	85.1	185
2	ELM	18	65.4	171.5
3	DMB	24	72.5	182.5
4	MOA	19	83.5	184
5	DFG	24	73.6	184
6	EOG	20	73.2	180.5
7	AY	23	72.9	182
8	CHR	29	64	171.5
9	ACC	25	68.5	170
10	PSS	24	75.8	174.5
11	JTV	26	75.3	185
12	APN	27	73	170
Media ± DS		24.2 ± 3.8	68.5 ± 6.36	180 ± 6.9

8.1.4. Antecedentes personales

La Tabla 4 recoge los antecedentes personales relevantes recogidos en la anamnesis realizada durante el proceso de selección.

Tabla 4. Datos relevantes de los antecedentes personales

Nº voluntario	Iniciales	Antecedentes personales
1	JSP	Tendinitis dorso del pie D hace 1 mes. Epigastralgias frecuentes.
2	ELM	Asma extrínseca en infancia. Alergia a gramíneas sin tratamiento actual. IQ: alargamiento del fémur en 1996, amigdalectomía en infancia.
3	DMB	Asma extrínseca en infancia. Alergia a gramíneas, vacunación anual. IQ: hematoma en el ojo izquierdo en la infancia
4	MOA	Luxación del 5º dedo mano D en 1992. IQ: hernia inguinal en dos ocasiones en la infancia.
5	DFG	Esguince de tobillo izq. En 1998. IQ: amigdalectomía en infancia
6	EOG	Fisura de cúbito en la infancia
7	AY	Sin interés
8	CHR	IQ: amigdalectomía en infancia
9	ACC	IQ: slater, rodilla
10	PSS	Fractura del radio de ambas extremidades hace >de 2 años. Esguinces múltiples (varios dedos de ambas manos y pies y tobillos) hace >de 2 años, todo ello relacionado con la práctica de Karate. Escoliosis y lumbalgia
11	JTV	IQ: adenoidectomía en la infancia, sinus pilonidal en 1991.
12	APN	IQ: hemorroides en 1998

8.1.5. Antecedentes familiares de interés

En la Tabla 5 se detallan los antecedentes familiares de interés de los 12 voluntarios participantes en el estudio.

Tabla 5. Antecedentes familiares

Nº voluntario	Iniciales	Antecedentes familiares
1	JSP	Padre: hipercolesterolemia, infarto agudo de miocardio (IAM)
2	ELM	Sin interés
3	DMB	Abuelo materno: Diabetes Mellitus tipo II. Abuelo paterno: Parkinson
4	MOA	Abuelo materno: cáncer de pulmón
5	DFG	Madre: Diabetes Mellitus tipo II y muerte por cáncer de pulmón
6	EOG	Padre: Espondilitis anquilopoyética
7	AY	Abuela materna: Diabetes Mellitus tipo II
8	CHR	Abuelo materno: cáncer de colon
9	ACC	Abuela materna: cardiopatía isquémica, abuelo paterno: IAM
10	PSS	Madre: cáncer de mama
11	JTV	Madre: glaucoma
12	APN	Padre: cáncer de laringe y cáncer de esófago

8.1.6. Exploración física inicial

Los datos de frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PA s) y diastólica (PA d) en decúbito supino y en bipedestación, y el electrocardiograma obtenidos de los 12 voluntarios del estudio en la exploración basal se indican en la Tabla 6.

Tabla 6. Exploración física inicial

Vol	Iniciales	Decúbito supino			Bipedestación			Electrocardiograma basal			
		PA s	PA d	FC	PA s	PA d	FC	ECG	PR (ms)	QTc (ms)	QRS (ms)
1	JSP	109	63	59	109	79	74	Normal	146	384	104
2	ELM	125	63	53	124	64	65	Normal	138	361	108
3	DMB	122	68	66	113	77	91	Normal	150	395	94
4	MOA	128	66	79	128	84	102	Normal	148	440	96
5	DFG	142	73	58	124	86	80	Normal	120	412	124
6	EOG	113	51	66	113	63	88	Normal	104	438	132
7	AY	126	60	59	114	69	67	Normal	146	379	100
8	CHR	134	72	68	114	79	70	Normal	162	376	98
9	ACC	125	72	63	138	70	91	Normal	138	413	92
10	PSS	120	61	56	135	86	74	Normal	190	366	112
11	JTV	100	60	56	123	81	76	Normal	196	401	104
12	APN	121	54	57	123	83	71	Normal	146	437	96
	Media	122.1	63.6	61.7	121.5	76.8	79.1		148.7	400.2	105
	DS	11.1	7.0	7.2	9.2	8.2	11.5		25.6	28.1	12.3

8.1.7. Tratamientos farmacológicos concomitantes

A continuación se especifican los fármacos, dosis y pauta de tratamiento, que recibieron los voluntarios durante el desarrollo del estudio.

Tabla 7. Tratamientos farmacológicos durante el desarrollo del estudio

Vol	Iniciales	Tratamiento	Fecha de inicio del tratamiento	Fecha de final del tratamiento	Motivo
1	JSP	Paracetamol 500 mg 1 comprimido/ dosis única	4/10/99 20:00 h.		cefalea
10	PSS	Algidol® (paracetamol 650 mg + codeína 10 mg + ácido ascórbico 500 mg) 1 comprimido/8 horas	22/10/99 10:00 h.	25/10/99 22:00 h.	Síndrome gripal
10	PSS	Amoxicilina 500 mg 1 comprimido/8 horas	22/10/99 10.00 h.	25/10/99 22:00 h.	Síndrome gripal
10	PSS	Paracetamol 500 mg 1 comprimido/ dosis única	28/10/99 14:30		cefalea

8.1.8. Cumplimiento del tratamiento

Once de los voluntarios (voluntarios 2-12) recibieron la medicación correspondiente a las dos fases de tratamiento y completaron el estudio. El voluntario N° 1 (JSP), solo realizó la primera fase de tratamiento; no pudo continuar debido a la aparición de una reacción adversa en la primera fase, que consistió en la aparición de parestesias en la mano en la que se le había infiltrado el fármaco IQB-9302, a la dosis de 3 ml al 0.25%, tal y como se especifica en el apartado 8.3. A pesar de que el voluntario acudió el segundo día de ingreso, el equipo investigador tomó la decisión de retirarle del estudio.

8.1.9. Desviaciones del protocolo

Debido a que los tiempos de inicio y duración de bloqueo fueron mayores de los esperados según los datos obtenidos de la literatura, hubo que prolongar los intervalos de medición estipulados en el protocolo, por lo que se añadieron hojas al cuaderno de recogida de datos original a partir del primer día de ingreso de los voluntarios. No se produjo ninguna otra desviación del protocolo.

8.1.10. Voluntarios excluidos

A la visita de selección acudieron 18 voluntarios. Seis fueron excluidos, uno de ellos por ser consumidor habitual de cannabis, otro por presentar en el análisis de la bioquímica sanguínea realizado en la fase de reclutamiento cifras elevadas de la transaminasa de aspartato y otros dos por presentar en el análisis de la bioquímica sanguínea realizado en la fase de reclutamiento cifras de bilirrubina total por encima del límite superior del rango de normalidad considerado por el laboratorio de análisis. Uno de los voluntarios abandonó el estudio tras haber firmado la hoja de consentimiento informado y haberse realizado el análisis inicial; a este voluntario se le llamó por teléfono para preguntarle el motivo del abandono del estudio y respondió que se lo había pensado mejor y que prefería no participar. Por último, no se incluyó a un voluntario que cumplía todos los criterios de inclusión, porque había sido reclutado como reserva y no fue necesario. En la tabla 8 se indican las causas que motivaron dicha exclusión. Ninguno de los voluntarios incluidos en el estudio fue excluido durante el desarrollo del mismo.

Tabla 8. Voluntarios excluidos durante la fase de reclutamiento del estudio

Iniciales	Fecha entrevista	Motivo exclusion
RCG	28/09/99	Elevación de enzimas hepáticas: ALT=69, GGT=53
NM	28/09/99	Elevación en la cifra de bilirrubina total: Br: 1.4
KJ	27/09/99	Elevación en la cifra de bilirrubina total: Br: 1.4
AAL	24/09/99	Abandonó voluntariamente, después de la fase de reclutamiento
AGG	30/09/99	Consumidor habitual de cannabis
LLR	4/10/99	Se reclutó como reserva y no fue necesario incluirlo

8.2. Resultados de eficacia

8.2.1. Resultados individuales del inicio, duración y recuperación del bloqueo del nervio cubital

A continuación se detallan los resultados individuales correspondientes al inicio y duración e del bloqueo completo sensitivo y motor (el sujeto no siente dolor al pinchazo y no es capaz de realizar el movimiento de pinza) en los dos periodos de tratamiento, periodo 1: dosis de ambos fármacos al 0.25% y periodo 2: dosis de ambos fármacos al 0.50% (tablas 9 y 10). Como se puede observar, con la dosis baja se consigue el bloqueo completo sensitivo en 11 voluntarios con IQB-9302 y en 10 con bupivacaína, y el bloqueo completo motor en 7 y 5 respectivamente. La dosis alta (0.50%) produce un bloqueo completo sensitivo y motor en todos los voluntarios.

Tabla 9. Tiempo (minutos) de inicio y duración del bloqueo completo, Periodo 1, Concentración 0.25%

Voluntario	Bloqueo	IQB -9302		Bupi vacaína	
		Inicio	Duración	Inicio	Duración
1	sensitivo	40	800	25	185
2	sensitivo		0		0
3	sensitivo	20	310	20	100
4	sensitivo	25	545		0
5	sensitivo	40	410	60	330
6	sensitivo	25	305	15	345
7	sensitivo	5	505	25	185
8	sensitivo	12	648	25	35
9	sensitivo	35	235	6	654
10	sensitivo	9	231	15	585
11	sensitivo	12	408	25	455
12	sensitivo	10	620	25	665
1	motor	40	680		0
2	motor		0		0
3	motor	30	360	35	85
4	motor	90	480		0
5	motor		0		0
6	motor		0		0
7	motor	18	492	60	300
8	motor	25	545		0
9	motor		0	25	755
10	motor		0	45	555
11	motor	90	210		0
12	motor	30	630	35	685

Tabla 10. Tiempo (minutos de inicio y duración del bloqueo completo, Periodo 2, Concentración 0.50%

Voluntario	Bloqueo	IQB -9302		Bupi vacaína	
		Inicio	Duración	Inicio	Duración
2	sensitivo	12	618	30	690
3	sensitivo	15	525	5,5	594,5
4	sensitivo	35	655	10	680
5	sensitivo	40	440	12	1098
6	sensitivo	9	471	18	582
7	sensitivo	15	735	15	675
8	sensitivo	9	501	9	921
9	sensitivo	15	465	6	714
10	sensitivo	25	515	1	749
11	sensitivo	10	590	9	801
12	sensitivo	15	525	25	365
2	motor	25	545	25	785
3	motor	30	540	20	550
4	motor	90	600	15	675
5	motor	120	210	20	1030
6	motor	18	462	60	450
7	motor	18	732	35	655
8	motor	120	360	18	852
9	motor	25	455	15	675
10	motor	40	470	5,5	744,5
11	motor	25	635	30	720
12	motor	30	510	90	150

En las tablas 11 y 12 se detallan los resultados correspondientes al bloqueo total, considerándose éste la suma del bloqueo incompleto (disminución de la sensibilidad y la movilidad) y el bloqueo completo. Con las dos dosis y los dos fármacos se consigue algún grado de bloqueo sensitivo. Sin embargo, con la dosis baja solo se consigue algún tipo de bloqueo motor en 9 voluntarios con IQB-9302 y en 7 con bupivacaína.

Tabla 11. Tiempo (minutos) de inicio y duración del bloqueo total (incompleto+ completo), Periodo 1, Concentración 0.25%

Voluntario	Bloqueo	IQB -9302		Bupi vacaína	
		Inicio	Duración	Inicio	Duración
1	sensitivo	6,5	923,5	4,5	295,5
2	sensitivo	8	52	6,5	173,5
3	sensitivo	9	471	5,5	174,5
4	sensitivo	18	582	25	575
5	sensitivo	25	545	6,5	503,5
6	sensitivo	15	465	15	465
7	sensitivo	3,5	626,5	6	474
8	sensitivo	5,5	744,5	10	140
9	sensitivo	4	446	2	778
10	sensitivo	4,5	385,5	10	680
11	sensitivo	7	563	2,5	657,5
12	sensitivo	2,5	837,5	3	747
1	motor	25	725		0
2	motor		0		0
3	motor	12	408	8	142
4	motor	60	540		0
5	motor		0		0
6	motor		0		0
7	motor	12	558	25	395
8	motor	10	650		0
9	motor	10	140	6	804
10	motor	5,5	264,5	15	645
11	motor	12	468	15	195
12	motor	10	740	25	725

Tabla 12. Tiempo (minutos) de inicio y duración del bloqueo total (incompleto+ completo), IQB-9302, Periodo 2, Concentración 0.50%

Voluntario	Bloqueo	IQB -9302		Bupi vacaína	
		Inicio	Duración	Inicio	Duración
2	sensitivo	8	712	10	800
3	sensitivo	8	712	3,5	686,5
4	sensitivo	30	720	10	740
5	sensitivo	18	582	5	1225
6	sensitivo	8	532	15	705
7	sensitivo	4,5	805,5	7	743
8	sensitivo	4	566	5,5	954,5
9	sensitivo	3	567	1	749
10	sensitivo	5	595	1	839
11	sensitivo	9	711	5	835
12	sensitivo	5,5	654,5	12	468
2	motor	15	675	15	885
3	motor	12	618	5,5	654,5
4	motor	90	660	10	710
5	motor	90	360	12	1068
6	motor	10	500	50	550
7	motor	12	768	30	690
8	motor	90	540	9	921
9	motor	9	531	5	715
10	motor	30	510	1	779
11	motor	10	710	12	798
12	motor	15	585	40	410

En las tablas 13 y 14 se describe el tiempo de recuperación del bloqueo completo (tiempo desde la última medición en que es completo y hasta la ausencia de bloqueo).

Tabla 13. Tiempo (min.) de recuperación del bloqueo completo, Periodo 1, Concentración 0.25%

Voluntario	IQB -9302		Bupi vacaína	
	Recuperación Bloqueo sensitivo	Recuperación Bloqueo motor	Recuperación Bloqueo sensitivo	Recuperación Bloqueo motor
1	120	60	120	
2				
3	180	60	90	60
4	60	60		
5	150		150	
6	180		180	
7	150	90	300	90
8	120	120	120	
9	210		150	60
10	180		120	90
11	180	210	210	
12	240	90	90	60

Tabla 14. Tiempo (min.) de recuperación del bloqueo completo, Periodo 2 Concentración 0.50 %

Voluntario	IQB -9302		Bupi vacaína	
	Recuperación Bloqueo sensitivo	Recuperación Bloqueo motor	Recuperación Bloqueo sensitivo	Recuperación Bloqueo motor
2	120	90	120	120
3	240	90	90	60
4	90	90	150	60
5	150	150	150	120
6	90	60	60	90
7	90	60	90	60
8	90	180	60	60
9	120	90	90	240
10	90	60	120	60
11	150	90	60	90
12	150	90	120	120

En las tablas 15 y 16 aparecen todas las determinaciones de temperatura cutánea local después de la administración de cada dosis. Se puede observar que con la dosis de 0.25% en los primeros 7 minutos, la temperatura desciende ligeramente, especialmente con IQB-9302, aunque después aumenta en todos los casos. Este descenso no se aprecia con la dosis de 0.50%

Tabla 15. Cambios de temperatura (°C) local producidos por la administración de IQB-9302 o bupivacaína al 0.25%)

tiempo	Vol 1		Vol 2		Vol 3		Vol 4		Vol 5		Vol 6	
	IQB	Bupi										
0	28,1	28	29,7	28,7	33,7	33,9	28,8	30,2	32,7	29,4	29,1	30,5
1	27,7	28	29,6	28,5	33,8	33,9	28,5	30,1	32,6	29,3	29,1	30,3
2	27,5	28	29,5	28,3	33,8	34,1	28,1	29,6	32,6	29,2	29	30,6
2,5	27,1	28	29,4		33,8	34,3	27,8	29,6	32,6	29,1	29	30,9
3	27,3	28	29,4	29,8	33,8	34,5	27,8	29,3	32,4	29,1	29,1	31,2
3,5	27,3	28	29,4	29,4	33,8	34,8	27,7	29	32,3	29,1	29,1	31,7
4	27,3	28	29,3	29	34	34,9	27,5	28,8	32,2	29,1	29	31,8
4,5	27,3	28	29,2	28,7	34	34,9	27,3	28,7	32,2	29,1	29	32
5	27,3	27,7	29,1	28,5	34	34,8	27,1	28,6	32,1	29	29,1	32,6
5,5	27,2	27,6	29	28,4	34,1	34,8	27	28,4	32	29	29,4	32,7
6	27,2	27,5	29	28,9	34,2	34,8	27	28,3	31,9	29	29,5	32,8
6,5	27,2		29	28,9	34,2	34,9	27	28,1	31,9	29	29,9	33
7	27,2	27,7	29,1	29	34,2	34,9	27	28	32	29	30	33,2
8	27,2	27,7	29,3	28,9	34,4	34,9	26,8	27,7	32,2	29	30,2	33,5
9	27,3	27,8	30,6	28,6	34,4	34,9	26,8	27,6	32,3	29	30,7	33,7
10	27,4	27,8	30,8	28,4	34,6	35	26,7	27,5	32,4	29,1	31	34,2
12	27,7	27,7	32,4	28,6	34,8	34,8	27,2	27,2	32,4	29,6	31,7	34,7
15	28,1	28,8	33,9	32,1	34,9	35,1	29,1	27,1	32,6	30	33	34,7
18	28,6	28	33,3	32,1	34,9	35,1				30,1		34
20	29,5	28,1	33,7	32,3	34,7	35,1		26,8	32,5	29,9		34,1
25	31,1	28,5	34,3	33,8	34,9	34,4		26,6	33,2	29,8		
30	32,3	29	33,9	32,8	34,8	34,6		26,5				
35			34,4	33		34,7						
50	33,2	32	34,3	33,3	34,6	34,8	35,6	26,7	33	30,3	33,2	34,3
180	34,4	32,6	33,3	33,4	34,9	35	36	35,4	33,3	33,6		34,7
360	34,6	34,2	34,2	33,9	34,9	34,5	36,5		32,3	33,1	35,2	33,8

Tabla 15. continuación

tiempo	Vol 7		Vol 8		Vol 9		Vol 10		Vol 11		Vol 12	
	IQB	Bupi	IQB	Bupi	IQB	Bupi	IQB	Bupi	IQB	Bupi	IQB	Bupi
0	32,7	30,8	31,1	31,6	31,5	33	30,3	31,3	30	31,3	28,4	30,7
1	32,7	30,8	31,1	31,6	31,5	33	30,3	31,3	30,1	31,3	28,4	30,7
2	33	30,8	31,1	31,6	31,5	33	30,3	31,1	30,2	31,3	28,1	32
2,5	33,5	30,7	31,2	31,2	31,5	32,9	30,3	31	30,5	31,1	28,7	32,3
3	34,1	30,6	30,8	31,2	31,5	32,9	30,3	31,1	30,5	31,4	28,1	32,6
3,5	34,2	30,4	30,3	30,9	31,4	32,9	30,3	31	30,5	31,6	27,9	32,7
4	34,7	30,3	30,2	30,7	31,4	33	30,2	31	30,7	31,6	27,9	32,7
4,5	34,7	30,2	30	30,5	31,3	33,2	30,1	31	30,7	31,2	27,9	32,5
5	34,7	30,4	29,9	30,3	31,3	33,3	30	30,9	30,7	31,1	27,9	32,5
5,5	34,8	30,4	29,8	30,3	31,2	33,5	29,8	30,9	30,6	31	28,2	32,3
6	34,9	30,4	29,8	30,2	31,2	33,8	29,8	30,8	30,6	31	28,8	32,2
6,5	35,1	30,3	29,8	30,1	31,2	33,8	29,7	30,8	30,6	31,1	30,2	32,1
7	35,1	30,3	29,9	30	31,3	34	29,6	31	30,6	31,1	30,9	32,1
8	35,1	30,2	30,2	29,9	31,5	34,2	29,6	31,4	31,3	31,1	32,6	32,5
9	35,1	30,5	30,7	30,1	31,5	34,4	29,6	31,6	32	31,3	33,9	33,5
10	35,1	30,8	31,3	30,2	31,6	34,6	29,4	31,7	32,5	31,8	34,5	33,9
12	35,4	32,5	32,5	30,8	32	34,8	29,9	32,8	32,6	32,2	35,3	34,5
15	35,3	34,5	33,4	31,4	32,7	34,9	30,7	33,5	33,7	33,1	35,6	35,5
18	35,3	34,7	34,4	32,1	33,3	35,1	31,5	33,9	33,7	33,4	35,7	35,4
20	35,5	34,9	34,7	32	33,2	35,1	31,8	34,7	33,8	33,7	35,8	35,9
25	35,4	35,1	35,1	32,8	32,9	35,1	32,1				35,9	
30	35,6	35,2		32,5	33,3	35,2	32,5					
35	36			32,8	33,6							
50	35,6	35,2	35,1	32,8	35,6	35,3	33,5	34,7	33,7	34,8	35,8	35,5
180	35,9	35,7	35,8	33,9	35,7	35,5	34,8	35,3	35,5	35,5	35,8	36,2
360	36,2	35,2	35,8		35,4	35,6	36,2	35,6	35,6	36,1	36,1	36,1

Tabla 16. Cambios de temperatura (°C) local producidos por la administración de IQB-9302 o bupivacaína al 0.50%)

tiempo	Vol 2		Vol 3		Vol 4		Vol 5		Vol 6	
	IQB	Bupi								
0	24,6	27,9	34,2	33,7	27,7	26,5	27,9	27,9	27,7	27
1	24,6	27,1	34,2	33,7		26,5	27,9	27,9	27,7	27
2	24,6	26,9	34,4	34,1	27,7	26,5	27,9	27,8	27,7	27,3
2,5	24,6	26,4	34,7	34,4	27,7	26,9	27,9	27,6	27,7	27,3
3	24,5	26,3	34,8	34,5	27,6	27,2	27,8	27,5	27,6	27,3
3,5	24,6	26,2	35	34,7	27,6	27,6	27,6	27,3	27,6	27,4
4	24,7	26,1	35,1	34,7	27,5	27,6	27,5	27,2	27,6	27,5
4,5	24,8	25,9	35,2	34,8	27,8	28,2	27,4	27	27,5	27,5
5	25,2	25,8	35	34,7	27,4	28,7	27,8	26,9	27,4	27,5
5,5	25,4	25,7	35,5	34,8	27,2	29	27,4	26,8	27,5	27,7
6	26,5	25,6	35,5	34,9	27,2	29,9	27,2	26,6	27,5	27,8
6,5	26,6	25,5	35,4	35,1	27,1	29,9	27,1	26,7	27,7	28
7	27,2	25,5	35,5	35,1	27,1	30,2	26,9	26,9	28,1	28,2
8	28,9	25,5	35,4	35,1	27,1	31,6	26,9	27,4	29,7	29,1
9	30,8	25,6	35,3	35,4	26,7	32,3	26,6	28,2	31,2	30,3
10	32,4	26,2	35,4	35,5	26,7	33	26,6	29,2	32,5	31,3
12	33,7	26,7	35,8	35,5	26,4	33,7	26,6	30,7	33,6	32,5
15	34,2	30,6	35,6	35,7	26,4	34,8	26,3	31,8	34,1	33,6
18	34,7		35,7	35,8	26,5	34,8	26,2	32,5	34,5	34,6
20	34,9	32,9	35,6	35,9	26,7	34,8	25,9	32,6	34,9	34,9
25	34,5	34			28,8	34,7			35,2	
30		34,3			31					
35		34,6			32,1					
40		34,8			32,8					
45		34,4								
50	34,7	34,5	35,6	35,8	34	35,3	29,4	32,9	35,5	35,5
180	35,6	35,2	36,2	36,5	35,7	35,5	31,7	34		35
210									35,6	
360	35,8	35,5	36,2	36,1	35,2	35,5	32,6	35	34,8	34,9

Tabla 16. Continuación.

tiempo	Vol 7		Vol 8		Vol 9		Vol 10		Vol 11		Vol 12	
	IQB	Bupi	IQB	Bupi	IQB	Bupi	IQB	Bupi	IQB	Bupi	IQB	Bupi
0	32,2	30,2	24,7	24,5	29,4	29,9	34,1	34,1	31,2	31,4	28,1	25,2
1	32,2	30,2	24,7	24,5	29,4	29,9	34,1	34,1	31,2	31,4	28,1	25,2
2	32,4	30,8	24,7	24,6	29,9	30,2	34,6	35,2	31,2	31,2	28,1	25,2
2,5	32,3	31,5	24,6	24,5	30	30,4	34,6	35,3	30,9	30,9	28,1	25,3
3	32,3	32,2	24,5	24,6	29,8	30,6	34,7	35,3	30,9	31	28	25,3
3,5	32,3	32,5	24,5	24,5	29,7	30,9	34,6	35,3	30,8	31,1	28	25,2
4	32,3	32,8	24,4	24,4	29,6	31,4	34,6	35,3	30,7	31,9	28	25,5
4,5	32,3	33,2	24,4	24,4	29,7	31,9	34,6	35,3	30,7	32,5	27,7	25,2
5	32,5	33,4	24,4	24,3	29,8	32,5	34,7	35,3	30,5	32,9	27,6	25,3
5,5	32,6	33,4	24,3	24,3	29,9	33	34,7	35,4	30,4	33,1	27,7	25,1
6	32,5	33,8	24,3	24,4	30,2	33,2	34,7	35,4	30,5	33,4	27,6	24,9
6,5	32,4	33,7	24,3	24,6	30,5	33,3	34,7	35,4	30,6	33,7	27,6	24,9
7	32,6	33,8	24,2	24,8	30,7	33,7	34,7	35,4	30,9	33,8	27,7	24,8
8	33	34,1	23,9	25,3	31,4	33,7	34,8	35,5	30,9	34,1	27,9	24,8
9	33,6	34,3	23,9	25,4	32	33,8	34,8	35,5	31	34,3	28,8	24,6
10	34,3	34,5	23,9	25,4	32,4	34,1	34,8	35,6	31	34,5	30,9	25
12	34,5	34,3	23,9	26	33,1	34,1	34,8	35,8	30,6	34,4	33,8	25,3
15	34,9	34,3	24,5	29,8	33,7	34,2	34,8	35,8	30,3	34,7	34,4	28,4
18	34,8	34,7	24,5	30,4	34	34,5	35	35,6	31,8	34,7	34,8	30
20	34,9	34,7	24,4	30,6	33,9	34,6	35,2	35,7	33,3	34,8	35,3	31,1
25	34,7			32,6				35,8	34,8		35,5	32,1
30				32,4								
50	34,7	32,5	31,4	34,4	34,3	33,3	35,3	36	35,6	35,8	35,5	35,3
180	35,2	35,2	34	34,8	34,7	34,7	35,9	35,4	35,8	35,9	35,9	35,5
360	35,7	35,8	34,8	33,5	35,4	35,3	35,8	36	35,9	36,1	35,9	34,5

8.2.2. Resultados comparativos de la eficacia. Análisis estadístico

En la tabla 17 se especifican los parámetros descriptivos correspondientes a la variable principal del estudio, la duración del bloqueo completo sensitivo, en forma de mediana y rango, para los dos fármacos en los dos periodos de tratamiento. También se incluye la estadística comparativa para la cual se ha empleado el test no paramétrico de Wilcoxon (para muestras pareadas). Con la dosis de 0.25% la duración del bloqueo es mayor con IQB-9302, pero no alcanza la significación estadística. Con la dosis de 0.50% la duración es mayor con bupivacaína que con IQB-9302. Los dos fármacos producen un efecto más prolongado con la dosis de 0.50% que con la de 0.25%

Tabla 17. Comparación de la duración del bloqueo completo sensitivo. Análisis estadístico

<i>Dosis</i>	<i>IQB-9302 mediana(mín-máx)</i>	<i>Bupivacaína mediana(mín-máx)</i>	<i>P</i>
0.25%	409 (0-800)	257,5 (0-665)	0,826
0.50%	525 (440-735)	690 (365-1098)	0,026
p	0,016	0,010	

A continuación se describen los mismos parámetros, en relación con el bloqueo completo motor (tabla 18), que constituye una de las variables secundarias del estudio.

Tabla 18. Comparación de la duración del bloqueo completo motor. Análisis estadístico

<i>Dosis</i>	<i>IQB-9302 mediana(mín-máx)</i>	<i>Bupivacaína mediana(mín-máx)</i>	<i>P</i>
0.25%	285 (0-680)	0 (0-755)	0,515
0.50%	510 (210-732)	675 (150-1030)	0,110
p	0,014	0,021	

Al igual que ocurría con el bloqueo sensitivo, la duración del bloqueo motor es mayor con IQB-9302 para la dosis de 0.25% y mayor para bupivacaína para la dosis de 0.50%, aunque no se alcanza la significación estadística. Para los dos fármacos, la dosis de 0.50% produce un bloqueo motor de mayor duración que la dosis de 0.25%.

En las tablas 19 y 20 se recogen los resultados de otras variables secundarias analizadas, expresadas en minutos: tiempo de inicio del bloqueo completo sensitivo y motor, tiempo de recuperación de ambos bloqueos (desde el bloqueo completo hasta la ausencia de bloqueo) y tiempos de inicio y duración del bloqueo total (incompleto + completo), en los dos periodos de tratamiento. Para ninguna de estas variables se encuentran diferencias estadísticamente significativas, excepto para la duración del bloqueo motor total, que es significativamente superior con bupivacaína a la dosis de 0.50%.

Tabla 19 Comparación de variables secundarias. Periodo 1. Análisis estadístico.

Dosis 0.25%	IQB-9302 Mediana (mín-max)	BUPIVACAÍNA Mediana (mín- max)	Test de Wilcoxon p
Inicio del bloqueo completo sensitivo	20 (5-40) n=11	25 (6-60) n=10	0,48
Inicio del bloqueo completo motor	30 (18-90) n=7	35 (25-60) n=5	0,10
Recuperación del bloqueo completo sensitivo	180 (60-240) n=11	135 (90-300) n=10	0,40
Recuperación del bloqueo completo motor	90 (60-210) n=7	60 (60-90) n=5	0,31
Duración del bloqueo total sensitivo	554 (52-923) n=12	488 (140-778) n=12	0,48
Duración del bloqueo total motor	438 (0-740) n=12	71 (0-804) n=12	0,26
Inicio del bloqueo total sensitivo	6.75 (2.5-25) n=12	6.25 (2-25) n=12	0,45
Inicio del bloqueo total motor	12 (5.5-60) n=9	15 (6-25) n=6	0,28

Tabla 20. Comparación de variables secundarias. Periodo 2. Análisis estadístico.

Dosis 0.50% n=11	IQB-9302 Mediana (mín-max)	BUPIVACAÍNA Mediana (mín- max)	Test de Wilcoxon p
Inicio del bloqueo sensitivo	15 (9-40)	10 (1-30)	0.29
Inicio del bloqueo motor	30 (18-120)	20 (5.5-90)	0.33
Recuperación del bloqueo completo sensitivo	120 (90-240)	90 (60-150)	0.14
Recuperación del bloqueo completo motor	90 (60-180)	90 (60-240)	1.00
Duración del bloqueo total sensitivo	654 (532-805)	749 (468-1225)	0,08
Duración del bloqueo total motor	585 (360-768)	715 (410-1068)	0,04
Inicio del bloqueo total sensitivo	8 (3-30)	5.5 (1-15)	0.44
Inicio del bloqueo total motor	15 (9-90)	12 (1-50)	0.30

A continuación se incluyen las gráficas que representan la mediana (línea horizontal) y los percentiles 25 y 75% (caja) del inicio y la duración del bloqueo sensitivo y motor, completo y total, con cada fármaco y en cada periodo de tratamiento. Las barras de error representan los valores máximo y mínimo del rango. Los valores atípicos (distancia entre 1,5-3 longitudes de la caja) se representan con un círculo delante (°). Los valores marcados con un asterisco (*) son los denominados valores extremos y se encuentran a una distancia de la mediana de más de 3 longitudes de la caja.

Fig 1: Comparación del tiempo de inicio del bloqueo completo con IQB-9302 y bupivacaína al 0.25%

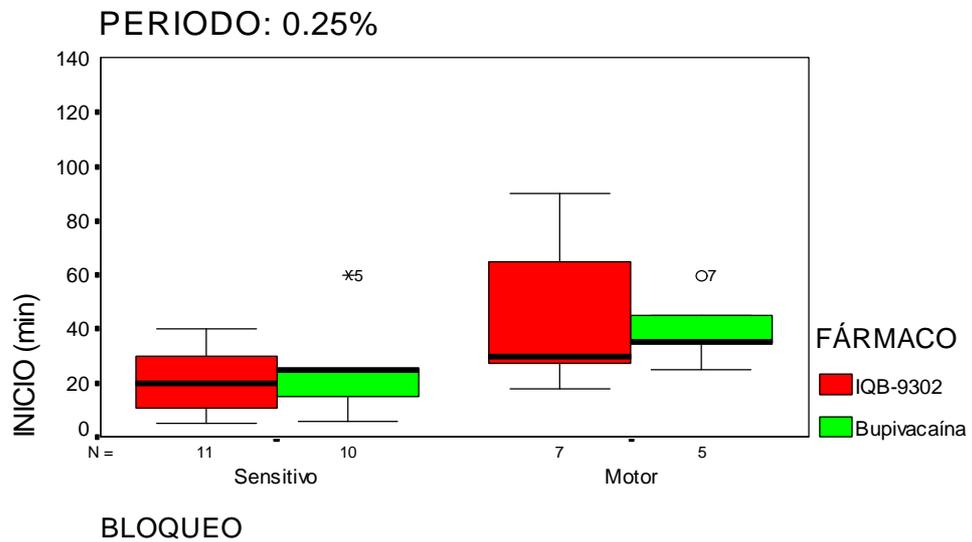


Fig. 2: Comparación del tiempo de inicio del bloqueo completo con IQB-9302 y bupivacaína al 0.50 %

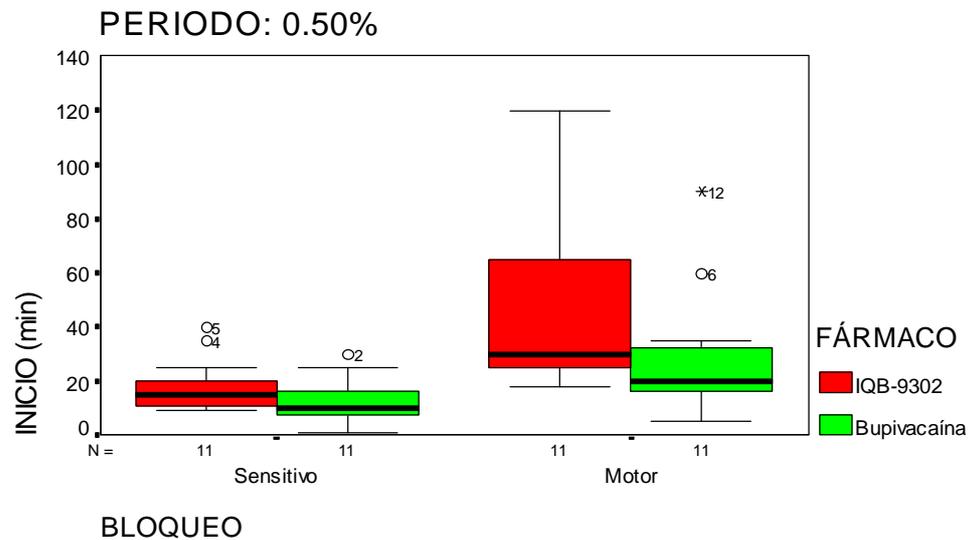


Fig. 3: Comparación del tiempo de la duración del bloqueo completo con IQB-9302 y bupivacaína al 0.25 %

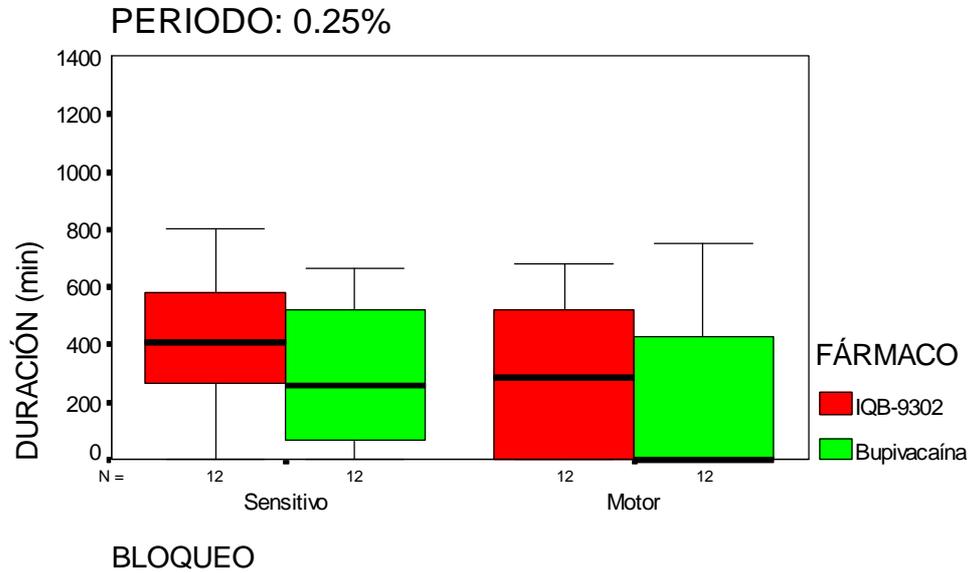


Fig. 4: Comparación del tiempo de duración del bloqueo completo con IQB-9302 y bupivacaína al 0.50 %

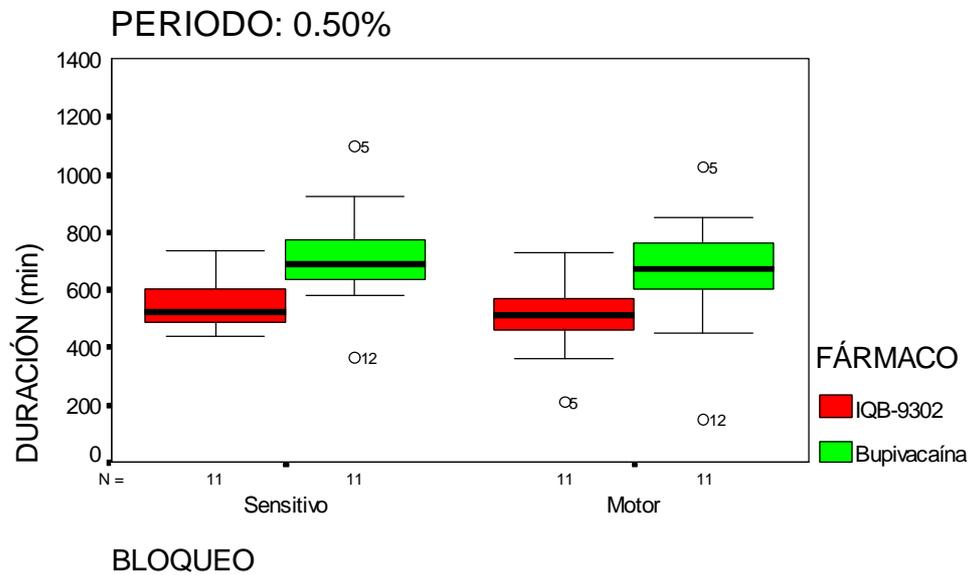


Fig. 5: Comparación del tiempo de recuperación del bloqueo completo con IQB-9302 y bupivacaína al 0.25 %

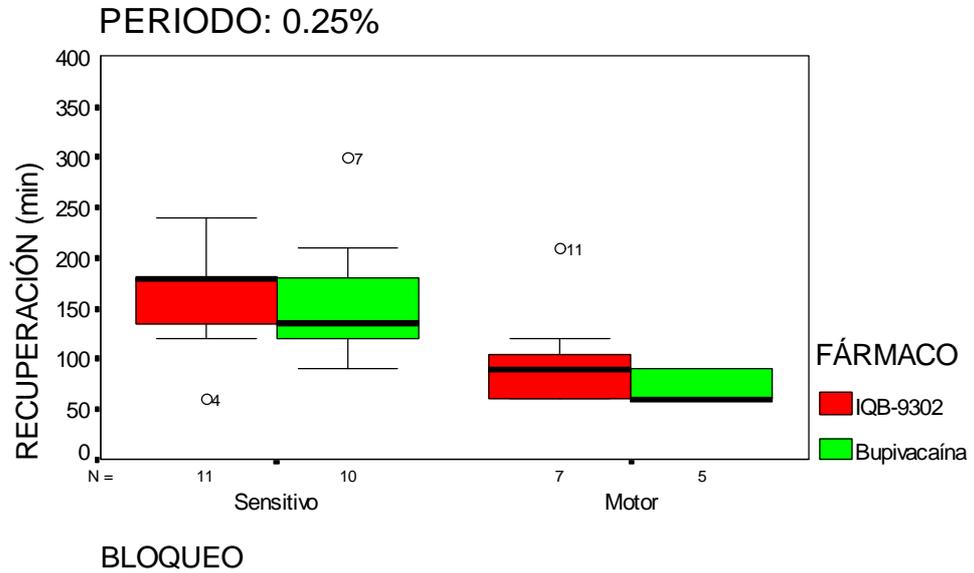
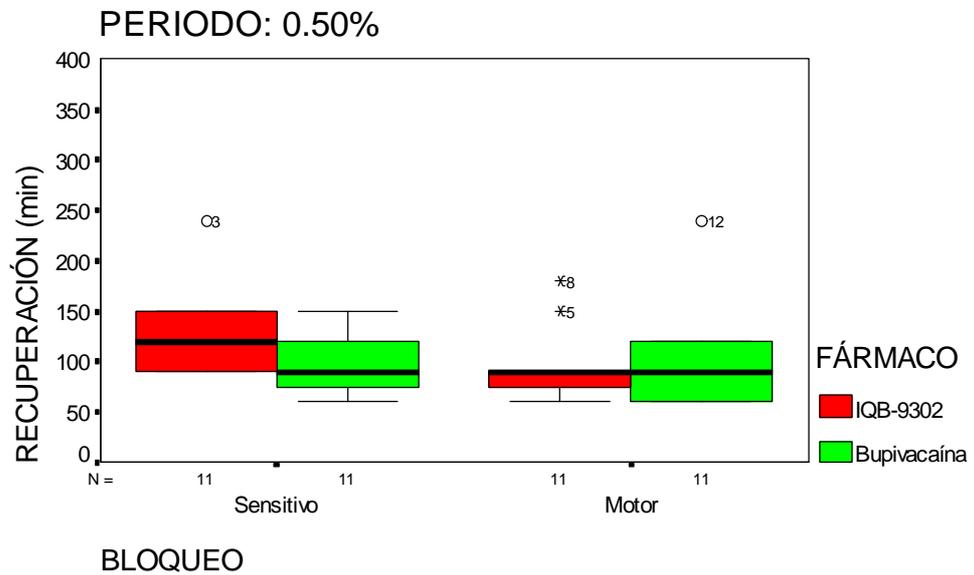


Fig. 6: Comparación del tiempo de recuperación del bloqueo completo con IQB-9302 y bupivacaína al 0.50 %



8.2.2.1. Bloqueo Total (completo + incompleto)

Fig. 7: Comparación del tiempo de inicio del bloqueo total con IQB-9302 y bupivacaína al 0.25 %

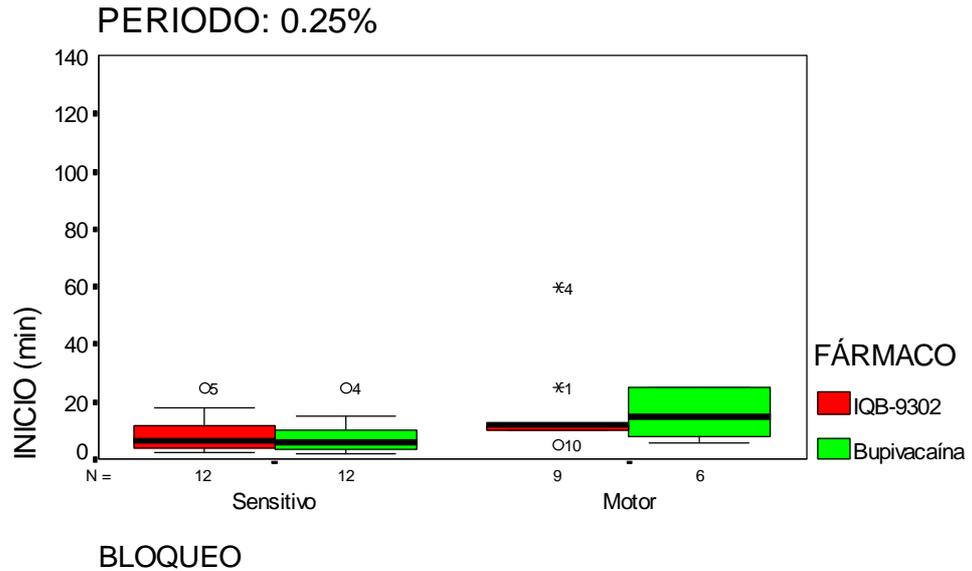


Fig. 8: Comparación del tiempo de inicio del bloqueo total con IQB-9302 y bupivacaína al 0.50 %

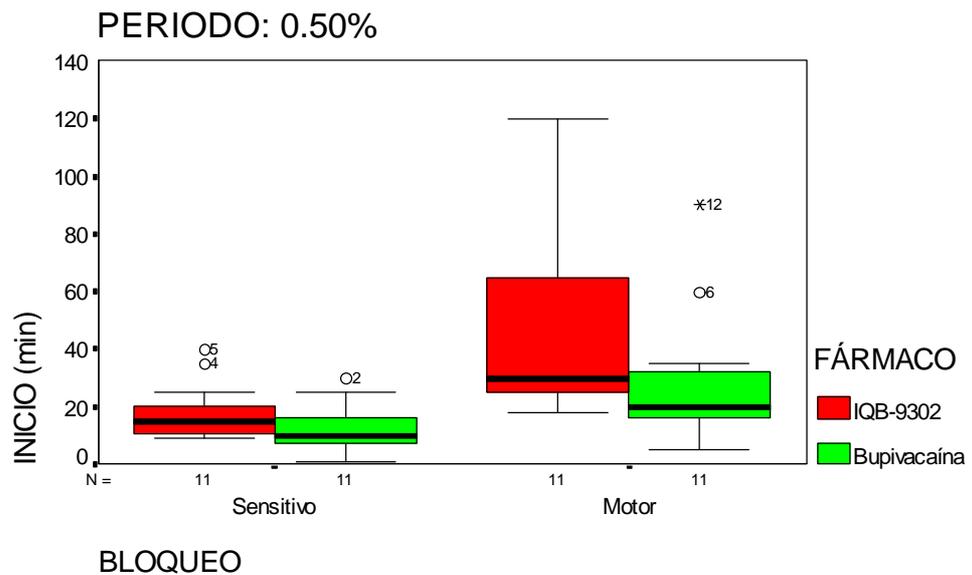


Fig.9: Comparación del tiempo de duración del bloqueo total con IQB-9302 y bupivacaína al 0.25 %

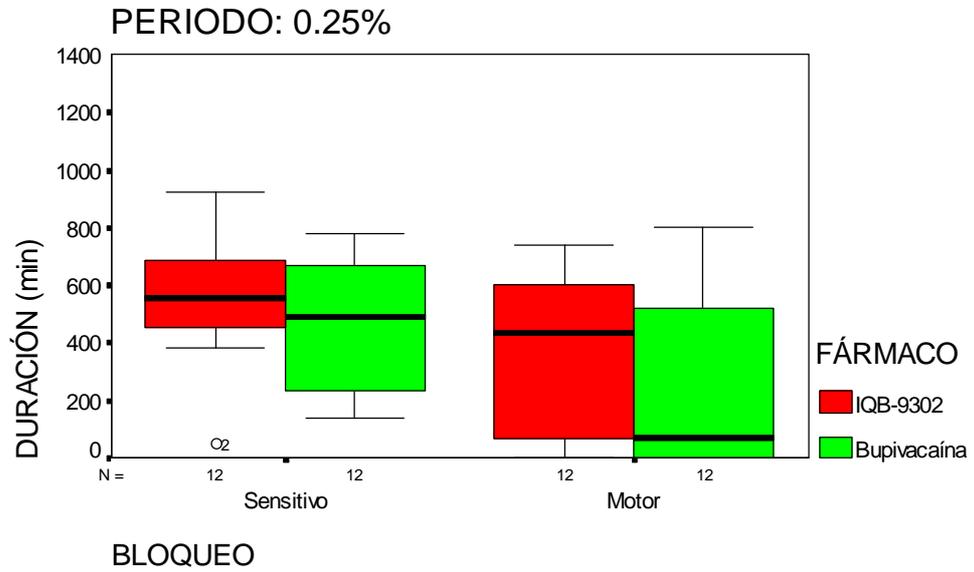
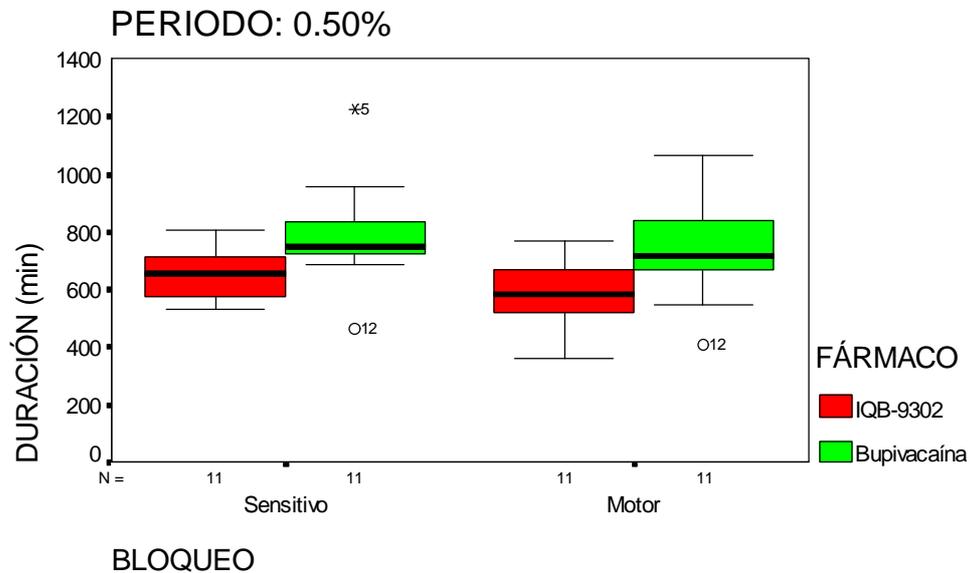


Fig. 10: Comparación del tiempo de duración del bloqueo total con IQB-9302 y bupivacaína al 0.50 %



En la tabla 21 aparecen los datos de temperatura, y en la figuras 11 y 12 se representan las mediciones realizadas hasta los 18 minutos (único intervalo de tiempo en el que se observa alguna diferencia).

Tabla 21. Medias (desviación estándar) de la medición de la temperatura a cada tiempo (expresado en minutos), con cada uno de los fármacos en cada periodo

TIEMPO	PERIODO 1 (0.25%)		PERIODO 2 (0.50%)	
	IQB-9302	Bupivacaína	IQB-9302	Bupivacaína
0,00	30,51 (1.84)	30,78 (1.66)	29,25 (3.33)	28,94 (3.22)
1,00	30,45 (1.92)	30,73 (1.70)	29,41 (3.47)	28,86 (3.25)
2,00	30,39 (2.08)	30,80 (1.82)	29,38 (3.46)	29,07 (3.50)
2,50	30,45 (2.18)	31,01(1.78)	29,37 (3.49)	29,14 (3.61)
3,00	30,43 (2.24)	30,98 (1.80)	29,32 (3.56)	29,25 (3.67)
3,50	30,35(2.27)	30,96 (1.94)	29,30 (3.57)	29,34 (3.76)
4,00	30,37 (2.40)	30,91 (2.02)	29,27 (3.59)	29,49 (3.84)
5,00	30,27 (2.44)	30,81 (2.17)	29,30 (3.56)	29,75 (4.07)
5,50	30,26 (2.48)	30,78 (2.23)	29,33 (3.66)	29,85 (4.17)
6,00	30,33 (2.44)	30,81 (2.25)	29,43 (3.57)	29,99 (4.27)
6,50	30,48 (2.42)	31,10 (2.15)	29,45 (3.55)	30,07 (4.29)
7,00	30,58 (2.42)	30,86 (2.32)	29,60 (3.56)	30,20 (4.30)
8,00	30,87 (2.54)	30,92 (2.46)	29,99 (3.53)	30,56 (4.24)
9,00	31,24 (2.57)	31,08 (2.58)	30,43 (3.61)	30,88 (4.25)
10,00	31,44 (2.87)	31,25 (2.72)	30,99 (3.73)	31,30 (4.15)
12,00	31,99 (2.85)	31,68 (2.85)	31,53 (4.05)	31,73 (3.94)
15,00	32,75 (2.38)	32,56 (2.73)	31,75 (4.12)	33,06 (2.52)
18,00	33,41 (2.21)	33,08 (2.33)	32,05 (4.20)	33,76 (2.07)
25,00	33,88 (1.84)	32,01 (3.28)	33,92 (2.53)	33,84 (1.51)
30,00	33,73 (1.30)	32,26 (3.32)	31,00	33,35 (1.34)
35,00	34,67 (1.22)	33,50 (1.04)	32,10	34,60
50,00	34,43 (1.08)	33,31 (2.80)	34,18 (2.00)	34,66 (1.25)
180,00	35,04 (1.00)	34,73 (1.10)	35,07 (1.35)	35,25 (0.65)
360,00	35,25 (1.16)	34,81 (1.05)	35,28 (1.00)	35,29 (0.79)

Aunque con IQB-9302 a la dosis de 0.25% se observa un ligero descenso de la temperatura en los primeros 7 minutos que no se ve con bupivacaína, la magnitud del descenso es tan pequeña que no alcanza la significación estadística (t de student para muestras pareadas).

Fig. 11: Medición de la temperatura cutánea con IQB-9302 y bupivacaína al 0.25 %

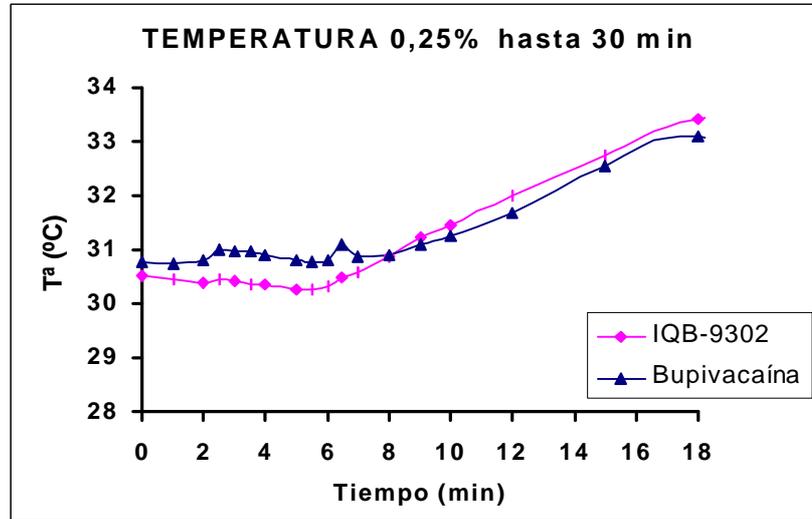
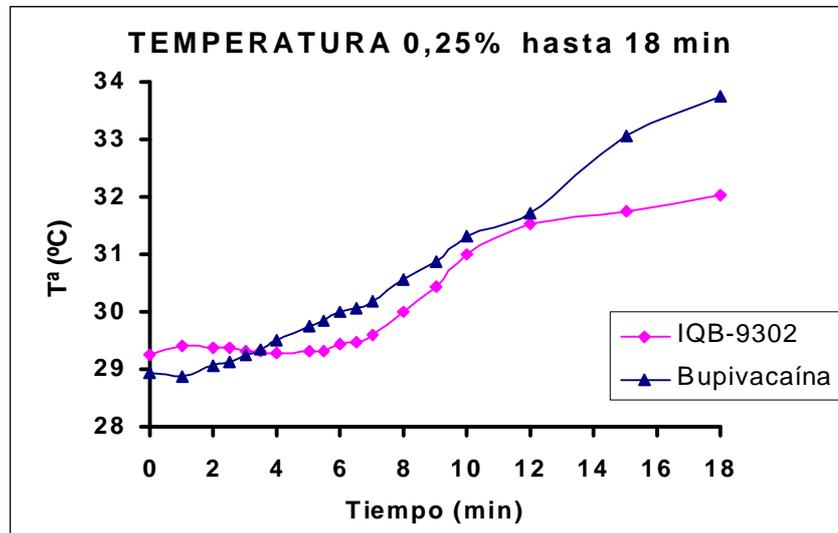


Fig. 12: Medición de la temperatura cutánea con IQB-9302 y bupivacaína al 0.50 %



8.3. Tolerabilidad y Seguridad

8.3.1. Acontecimientos adversos

Durante el estudio se produjeron 11 acontecimientos adversos, que se documentaron con arreglo a las normas establecidas en el protocolo del ensayo (Tabla 22). Siguiendo el algoritmo de Karch y Lasagna se pudo observar que de estos acontecimientos uno puede considerarse como enfermedad intercurrente con el estudio, en dos casos la relación es condicional, en cinco casos la relación es probable y en tres posible.

En la Tabla 22 se recogen todos los acontecimientos adversos ocurridos durante el estudio, las fechas y horas de inicio y fin, la intensidad, la actitud adoptada y su relación causal con el tratamiento. En la Tabla 7 se recogen, en su caso, los tratamientos concomitantes en relación con los acontecimientos adversos.

Tabla 22. Acontecimientos adversos

Vol	Iniciales	Acontecimiento adverso	Fecha y hora de inicio		Fecha y hora de final		Intensidad	Relacion Causal	Actitud
1	JSP	mareo	4/10/99	10:15	4/10/99	10:25	moderada	probable	tratamiento*
1	JSP	cefalea	4/10/99	20:00	4/10/99	20:35	moderada	condicional	tratamiento
1	JSP	parestesias	5/10/99	9:00	10/11/99	9:00	leve	probable	ninguna
2	ELM	prurito en la cara interna del 5º dedo izquierdo.	18/10/99	22:00	18/10/99	22:30	leve	posible	ninguna
6	EOG	dolor en la muñeca izquierda	7/10/99	21:40	9/10/99	23:00	leve	probable	ninguna
6	EOG	dolor en la muñeca derecha	7/10/99	21:40	9/10/99	23:00	leve	probable	ninguna
9	ACC	dolor en la muñeca derecha	12/10/99	11:00	27/10/99	24:00	leve	posible	ninguna
9	ACC	dolor en la muñeca derecha	26/10/99	8:00	28/10/99	00:00	leve	posible	ninguna
10	PSS	síndrome gripal	22/10/99	8:00	27/10/99	00:00	moderada	no relacionado	tratamiento
10	PSS	cefalea	28/10/99	14:30	28/10/99	16:30	moderada	condicional	tratamiento
11	JTV	parestesias en la mano derecha	29/10/99	9:00	31/10/99	23:00	leve	probable	ninguna

* El tratamiento consistió en infundir 250 cc de suero salino

Puesto que durante los días de ingreso, los voluntarios recibían ámbas formulaciones, sólo se puede especificar en algunas de las reacciones adversas, las de origen local, su distribución según el tratamiento (tabla 23).

Tabla 23. Distribución de los acontecimientos adversos según tratamiento

Fármaco	Número de voluntario	Iniciales	Acontecimiento adverso
Bupivacaína (0.25%)	6	EOG	dolor en la muñeca derecha
Bupivacaína (0.50%)	2	ELM	prurito en la cara interna del 5º dedo en mano izquierda
IQB-9302 (0.25%)	1	JSP	parestesias en la mano izquierda
IQB-9302 (0.25%)	6	EOG	dolor en la muñeca izquierda
IQB-9302 (0.25%)	9	ACC	dolor en la muñeca derecha*
IQB-9302 (0.50%)	9	ACC	dolor en la muñeca derecha*
IQB-9302 (0.50%)	11	JTV	parestesias en la mano derecha

* En los dos casos la relación con el fármaco se ha considerado posible por existir una explicación alternativa para esta reacción, ya que el sujeto manifestó que el dolor podía haberse producido porque conducía una motocicleta y utilizaba la mano derecha para realizar los cambios de velocidades.

8.3.2. Análisis de seguridad

Para el análisis de seguridad cada voluntario fue objeto de una exploración física, toma de constantes vitales (presión arterial, frecuencia y temperatura), ECG y análisis de sangre (hemograma y bioquímica sérica), orina y test de embarazo, tanto en la fase de selección como en el control final. Además al principio de cada día de ingreso se realizó una exploración física, toma de constantes vitales y ECG.

Al inicio del estudio se realizó a todos los voluntarios serologías de virus VIH, hepatitis B y hepatitis C.

No se detectaron alteraciones clínicas o analíticas relevantes. Todas las serologías fueron negativas. Los resultados de los análisis de seguridad se recogen en el Anexo II.

8.4. *Concentraciones plasmáticas*

Pendiente su determinación por laboratorios CIDA

9. **DISCUSIÓN**

9.1. *Eficacia*

Debido a la gran variabilidad de la técnica de administración, es difícil encontrar diferencias significativas entre los dos fármacos. Esto es debido a la imposibilidad de asegurar que siempre se administra el fármaco justo al lado del nervio. El hecho de que la infusión se realice más o menos alejada del nervio puede hacer que el inicio de la anestesia se retrase más o menos y que se consiga distinto grado de anestesia.

Existe una tendencia a que IQB-9302 sea más eficaz a la dosis baja (0.25%) y sin embargo la duración de la anestesia es mayor con bupivacaína a la dosis alta (0.50%). Este hecho se podría explicar porque con IQB-9302 0.25% nos encontramos próximos a la dosis máxima y sin embargo bupivacaína 0.25% es una concentración muy baja, y al aumentarla a 0.50% se produce un incremento considerable del efecto anestésico. De acuerdo con este argumento, la concentración a utilizar de IQB-9302 sería la de 0.25%, que presentaría la ventaja de producir menos efectos tóxicos que bupivacaína, como se ha comprobado en estudios preclínicos.

Además la concentración de 0.25% de IQB-9302 produce un ligero descenso de la temperatura cutánea en los primeros minutos, que podría estar relacionado con un efecto vasoconstrictor que no presentaría la bupivacaína. No obstante este efecto sería anulado por el aumento de la temperatura que aparece cuando se consigue el bloqueo autonómico.

9.2. *Seguridad*

Todos los voluntarios reunieron los requisitos exigidos para su participación en el ensayo, no detectándose ninguna anomalía valorable en la exploración física ni en los antecedentes personales. Tampoco se observó ninguna alteración clínicamente significativa en

los parámetros analíticos de seguridad en la fase de reclutamiento del ensayo, que pudieran considerarse como causa de exclusión.

Tanto las cifras de presión arterial, la frecuencia cardiaca y el electrocardiograma se mantuvieron dentro de límites fisiológicos durante todo el ensayo, sin que se detectaran alteraciones clínicamente valorables.

En los análisis de seguridad del día 15 no se observaron alteraciones clínicamente valorables respecto a los del período de inclusión.

Todos los acontecimientos adversos locales que presentaban una relación probable o posible con la administración de los fármacos han sido leves. Aunque el número de estos acontecimientos ha sido mayor con IQB-9302 que con bupivacaína, esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa. Probablemente estos acontecimientos adversos han estado en relación con la técnica de administración del fármaco, argumento que se apoya en el hecho de que la incidencia de acontecimientos adversos no aumenta al aumentar la concentración del fármaco.

10. CONCLUSIONES

1. IQB-9302 es un anestésico local eficaz y seguro para el bloqueo del nervio cubital en sujetos voluntarios sanos.
2. La eficacia en cuanto a la duración del bloqueo sensitivo del nuevo anestésico local IQB-9302 es similar a la de la bupivacaína, sin que existan diferencias relevantes entre ambos. A la concentración de 0.25% existe una tendencia a que IQB-9302 sea más eficaz que bupivacaína, aunque a concentraciones de 0.50% la duración del bloqueo es mayor con bupivacaína.
3. La mayor eficacia del IQB-9302 a la concentración del 0.25% sugiere que ésta podría ser la indicada en anestesia troncular del nervio cubital, lo que conlleva un menor riesgo de toxicidad.
4. No se detectó ninguna reacción adversa grave, ni ninguna alteración analítica significativa, atribuibles a alguna de las dos formulaciones estudiadas. Por tanto, podemos concluir que su perfil de seguridad y tolerabilidad es semejante.

11. REFERENCIAS

1. Strichartz GR, Ritchie JM. The action of local anesthetics on ion channels by local anesthetics. *Anesthesiology* 1976; 45: 421-441.
2. Catterall W, Mackie Kenneth. Local anesthetics. En: Goodman-Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill 1996. Ninth Edition.: 341-343.
3. Covino BG. Pharmacology of local anesthetics agents. *Pharmacology for Physicians* 1987; 21(8): 1-9.
4. Covino BG. Pharmacology of local anesthetics. *Br.J. Anaesth.* 1986; 58: 701-716.
5. Tucker GT. Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. *Br.J. Anaesth.* 1986; 58: 717-731.
6. Tucker GT. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1979;4: 241-278.
7. Covino BG. Toxicity of local anesthetics. *Adv Anesth* 1986; 3: 37-65.
8. Drug information. International Health Care Series Micromedex Inc. Vol.99 1974-1999. Englewood, Colorado
9. Nystrom A, Lindstrom G, Reiz S et al. Bupivacaine: a safe local anesthetic for wrist blocks. *J Hand Surg* 1989; 14: 495-498.
10. Manual del Investigador. IQB-9302.
11. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Tucker GT. Bupivacaine for peripheral nerve block: a comparison with mepivacaine, lidocaine, and tetracaine. *Anesthesiology* 1970; 32(5): 461-463.
12. Valvano MN, Leffler S. Comparison of bupivacaine and lidocaine/bupivacaine for local anesthesia/digital nerve block. *Annals of Emergence Medicine* 1996. 27(4): 490-492.
13. Karch FE and Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reaction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1977; 21: 247.