

Desafiando los mecanismos propios de la anestesia regional

Entrevistador / Interviewer:

Dr. Carlos Bollini

INTRODUCCIÓN

El Prof. Dr. Miguel Ángel Reina es un anestesiólogo argentino formado en la Universidad de Buenos Aires, radicado en Madrid desde hace más de tres décadas. Reconocido internacionalmente por sus estudios sobre la microanatomía del nervio y las meninges espinales, es autor de más de 130 artículos indexados, muchos de ellos publicados en revistas de alto factor de impacto. Su trabajo ha derribado mitos históricos en la anestesia regional a partir de una metodología rigurosa y una mirada crítica sobre los fundamentos anatómicos clásicos.

El Dr. Reina no solo ha hecho aportes técnicos fundamentales, sino que ha insistido en una idea simple pero poderosa: los anestesiólogos deben investigar sus propios problemas. Usando técnicas de observación directa, modelos anatómicos humanos y análisis crítico de la literatura previa, su equipo mostró que incluso en estructuras tan estudiadas como el nervio humano, aún hay verdades por descubrir. Su trayectoria, iniciada en solitario y hoy compartida con grupos de todo el mundo, representa un modelo posible para la ciencia latinoamericana: curioso, riguroso y con identidad propia.

En esta entrevista, el Dr. Carlos Bollini dialoga con él sobre el artículo *Peripheral nerve microanatomy: new insight into possible mechanisms for block success*, publicado en *Regional Anesthesia and Pain Medicine* (2024, doi: 10.1136/rapm-2024-105721) y sus implicancias para la práctica clínica y sus implicancias para la práctica clínica.

INTRODUCTION

Prof. Dr. Miguel Ángel Reina is an Argentine anesthesiologist trained at the University of Buenos Aires, who has lived in Madrid for over three decades. Internationally recognized for his studies on the microanatomy of peripheral nerves and spinal meninges, he has authored more than 130 indexed scientific articles, many published in high impact factor journals. His work has challenged longstanding beliefs in regional anesthesia through rigorous methodology and a critical approach to classical anatomical concepts.

Dr. Reina has not only made fundamental technical contributions but has also emphasized a simple yet powerful idea: anesthesiologists should investigate their own clinical questions. Using direct observational techniques, human anatomical models, and a critical review of previous literature, his team demonstrated that even in structures as extensively studied as the human nerve, there are still truths to uncover. His journey—initiated alone and now shared with research groups around the world—represents a viable model for Latin American science: inquisitive, rigorous, and with a distinct identity.

In this interview, Dr. Carlos Bollini speaks with him about his latest research and its implications for clinical practice.

Licencia de derechos de autor: Este artículo se distribuye según los términos de Licencia Creative Commons Atribución/Reconocimiento 4.0 Internacional (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.es>)

PERFIL DEL INVESTIGADOR

El Profesor Reina estudió en la Universidad de Buenos Aires y realizó toda su carrera profesional asistencial e investigadora en Madrid. Es Doctor en Medicina, Profesor Universitario, y un investigador reconocido en todo el mundo, habitual conferencista en congresos europeos. Se pueden encontrar unos 133 artículos suyos en PubMed bajo "Reina MA", de los cuales más de 60 fueron publicados en EE.UU. en revistas de alto factor de impacto. Sus investigaciones han sido relevantes por su carácter disruptivo. Ha demostrado que muchos dogmas sobre la duramadre, las inyecciones intraneurales y la anatomía del espacio subdural eran incorrectos o mal interpretados. Su enfoque combina evidencia visual excepcional con un pensamiento crítico profundo. Trabajó con anestesiólogos, neurocirujanos, neurólogos, patólogos y anatomistas de Argentina, España, EE.UU., Canadá, Japón, Australia y otros países. Su trayectoria demuestra que la ciencia latinoamericana puede producir conocimiento de frontera.

"Estamos ante un argentino que ganó su lugar en el mundo, que es un orgullo para los anestesiólogos argentinos, que ha hecho un camino en su andar, que no ha dejado a nadie indiferente, y que no deja de motivar a otros para que investiguen y encuentren sus propias respuestas."

C. Bollini: ¿Por qué este tema es importante?

M.A. Reina: Es un artículo disruptivo de educación que se enfrenta a ideas establecidas durante muchas décadas, y que apunta a los fundamentos más básicos de la anestesia regional.

La experiencia de nuestro equipo de investigadores por más de 20 años ininterrumpidos analizando el nervio humano ha permitido ver y analizar aspectos que pasaron desapercibidos para la mayoría y que ayudará a entender mejor que ocurre cada vez que los anestesiólogos realizan bloqueos anestésicos.

C. Bollini: ¿Cómo hicieron el estudio?

M.A. Reina: Este artículo es la síntesis de las conclusiones de varios estudios previos realizados por el propio equipo, liderado por mí. En esta entrevista incluimos también datos relacionados que publicamos con posterioridad. Los estudios de investigación básica fueron publicados en EEUU en años anteriores. Estos estudios fueron realizados sobre cadáveres

humanos no embalsamados y crio-preservados, diferentes modelos animales ex-vivo y estudiados con diferentes técnicas microscópicas usando microscopios electrónicos, y ecógrafos con transductores de mayor resolución (40 y 50 MHz) que los usados por los anestesiólogos en quirófano, quienes usan transductores de 8-14 MHz.^{1,25}

C. Bollini: ¿Cuáles son los hallazgos?

M.A. Reina: Los hallazgos son múltiples y afectan a los mismos cimientos de la anestesia regional. Están relacionados con el destino final de las soluciones inyectadas en todos los bloqueos anestésicos, el nervio. Te resumiré en imágenes los hallazgos más destacados (**Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6**) Describiremos los hallazgos desde dentro hacia fuera. Comenzaremos analizando la parte más noble del nervio, los axones y el endoneuro localizados dentro de los fascículos (**Figura 1A**). El endoneuro, formado por fibras de colágeno

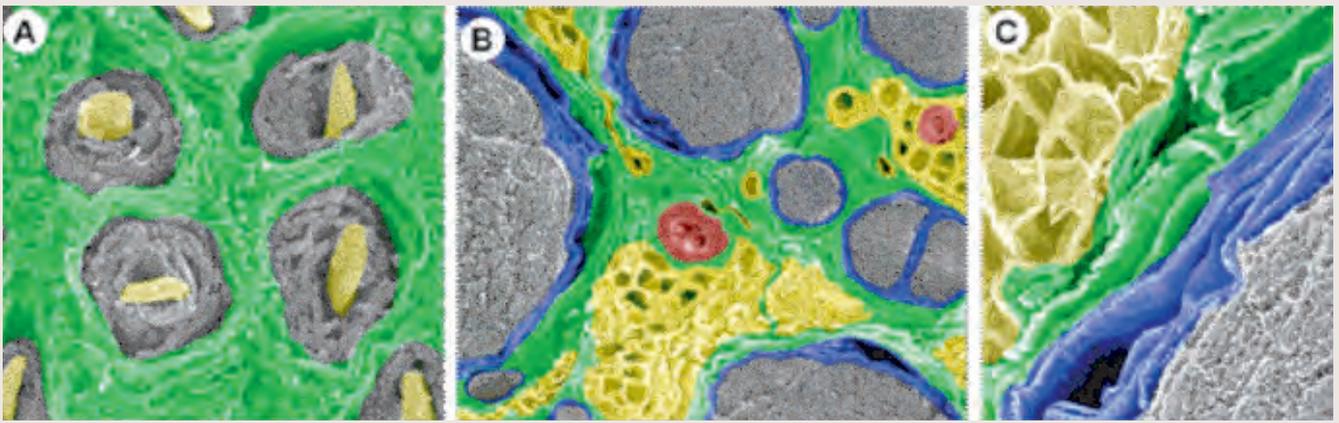


Figura 1. Estructuras de un nervio humano. **A:** Contenido de un fascículo. En amarillo, los axones; en gris, la mielina de los axones mielinizados; en verde la estructura compacta de fibras de colágeno denominada endoneuro. **B:** Imagen parcial de un nervio. En gris, el contenido del fascículo, mostrado con mayor detalle en 1A. En azul, las láminas perineurales que forman el espesor del perineurium; en verde la membrana circunfascicular formada por fibras de colágeno; en amarillo los adipocitos que se encuentran entre los fascículos. **C:** Vemos detalles a mayor aumento de la imagen B. En gris, el contenido del fascículo; en azul, el perineurium; en amarillo, los adipocitos extrafasciculares. Microscopia electrónica de barrido. Se usó el programa Photoshop para modificar los colores sin modificar la textura del tejido, con la intención de favorecer la interpretación de la imagen. Con permiso del Dr. Miguel A. Reina.

entrelazadas, rodea de forma individual a cada uno de los axones.²

En un área de 1 mm² de fascículo puede haber unos 8000 axones. El conjunto de axones y endoneuro forman una estructura rígida y resistente a la entrada de líquidos, cuando hasta ahora se pensaba que era una estructura blanda y delicada que podía ser inundada por líquidos que se abrían paso entre las fibras de colágeno y los axones. Se creía que en una inyección intraneural era posible hacer inyecciones

tanto por dentro como por fuera de los fascículos.

Nosotros demostramos que las inyecciones dentro de los fascículos eran muy difíciles de producirse aun cuando se hacían inyecciones intraneurales intencionadas.³⁻⁶ Los fascículos están limitados por el perineuro (**Figuras 1B y 1C**), formado por múltiples láminas concéntricas de células (células perineurales) que gobiernan el pasaje de moléculas administradas desde fuera hacia dentro del fascículo.² Ese perineuro, y esto ocurre en todos los fascículos, está protegido

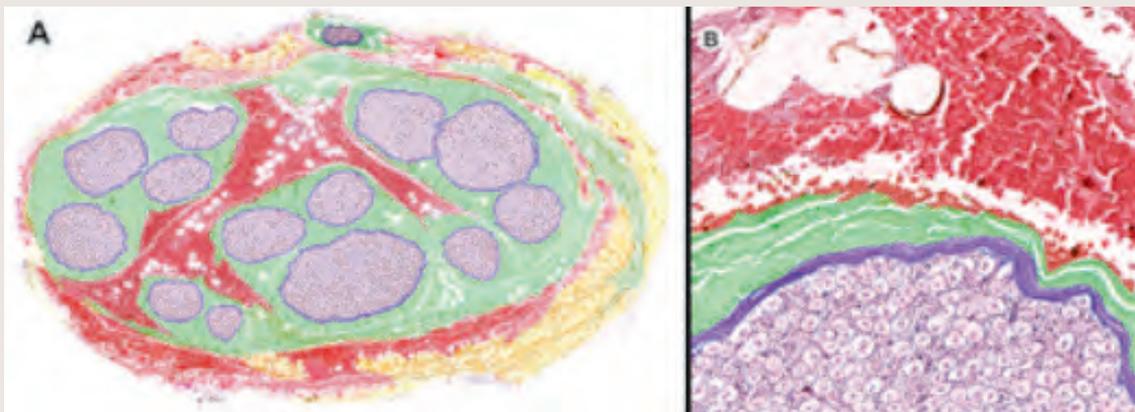


Figura 2. Inyección intraneural intencionada con extensión extrafascicular del marcador. Se inyectaron 5 ml de marcador (eritrocitos heparinizados) dentro del nervio mediano humano de forma intencionada. **A:** Se observan los fascículos rodeados por el perineuro en color azul. Por encima del perineuro se observa al tejido circunfascicular en color verde. El marcador, en color rojo, inunda el tejido adiposo interfascicular (extensión intraneural extrafascicular). Se observan los adipocitos como esferas dentro del marcador. Por fuera del límite externo del nervio hay adipocitos que ocupan el compartimento graso más próximo a este, donde también se localiza el marcador en rojo (extensión extraneural). El marcador dentro del nervio produciría un ensanchamiento del diámetro del nervio (swelling), y el marcador por fuera del nervio daría lugar al donut que habitualmente se identifica bajo el transductor del ecógrafo. **B:** Detalle de A, donde se observa como el marcador queda retenido por fuera de la membrana circunfascicular. Los axones y el endoneuro, en violeta; el perineuro, en azul; el tejido circunfascicular, en verde; los eritrocitos del marcador por fuera de las fibras de colágeno, en verde. Microscopia óptica. Tinción original con hematoxilina & eosina. Se usó el programa Photoshop para modificar los colores sin modificar la textura del tejido, con la intención de favorecer la interpretación de la imagen. Con permiso del Dr. Miguel A. Reina.

por una envoltura de fibras de colágeno^{7,8} que denominamos “membrana circunfascicular” (**Figuras 1B y 1C**), similar al epineuro, la envoltura que rodea externamente a cada nervio. Esto no había sido descrito hasta ahora, y nos permite ver dentro del nervio, que el perineuro no estaría en contacto directo con la grasa que hay entre los fascículos, el contenido extrafascicular estaría en contacto con esa envoltura de los fascículos.¹ En el supuesto caso de una inyección intraneural extrafascicular (**Figuras 2A, 2B y 3A**), el fármaco no estaría en contacto directo con el perineuro de los fascículos, sino con esa cobertura de fibras de colágeno.^{9,10}

Además describimos una nueva ruta que podrían seguir los anestésicos locales en una inyección intraneural. Las moléculas podrían extenderse a través del propio espesor del perineuro, entre las láminas perineurales (**Figura 3B**), pero no estarían en contacto directo con los axones.

Y ahora surge un nuevo concepto. Los fascículos se comportarían como verdaderos nervios de un solo fascículo, ya que constan de todos los elementos que definen a un nervio (axones, endoneuro, perineuro y epineuro).¹

En relación a la técnica, los nervios son el foco de todos los bloqueos, y la mayoría intenta inyectar el anestésico local cerca, pero por fuera del nervio. Pero ¿dónde se inyecta

realmente? ¿en el tejido conectivo? ¿pero cuál? Se describe por primera vez que todos los nervios están rodeados por grasa y que no están en contacto directo con el músculo, cartilago o hueso.¹ Esa grasa está presente hasta en nervios que están en el espesor de la epiglotis.¹¹ Y algo aún más nuevo, es que esa grasa está tabicada por membranas en varios compartimentos concéntricos (**Figura 4A**), membranas que son extensiones de fascias que tienen origen en la adventicia de vasos cercanos y en el epimisio de los músculos cercanos (cobertura externa de los músculos formada por fibras de colágeno).¹²⁻¹⁷

Esa grasa, no mencionada hasta ahora, se convierte en un elemento fundamental para que pueda entrar un líquido que es inyectado durante un bloqueo anestésico. Si no hubiese grasa, el líquido no entraría.¹ No se podrían hacer los bloqueos anestésicos. Curiosamente llevamos más de 100 años haciendo bloqueos anestésicos sin saber que inyectábamos el anestésico local dentro de esa grasa. Todos estos son aspectos totalmente desconocidos hasta ahora. Hemos descrito cuál es el camino que siguen esos líquidos cuando son inyectados cercanos al nervio.^{1,4,9} El anestésico local se abre camino entre los adipocitos después de romper las uniones lipoproteicas que fijan y unen a los adipocitos

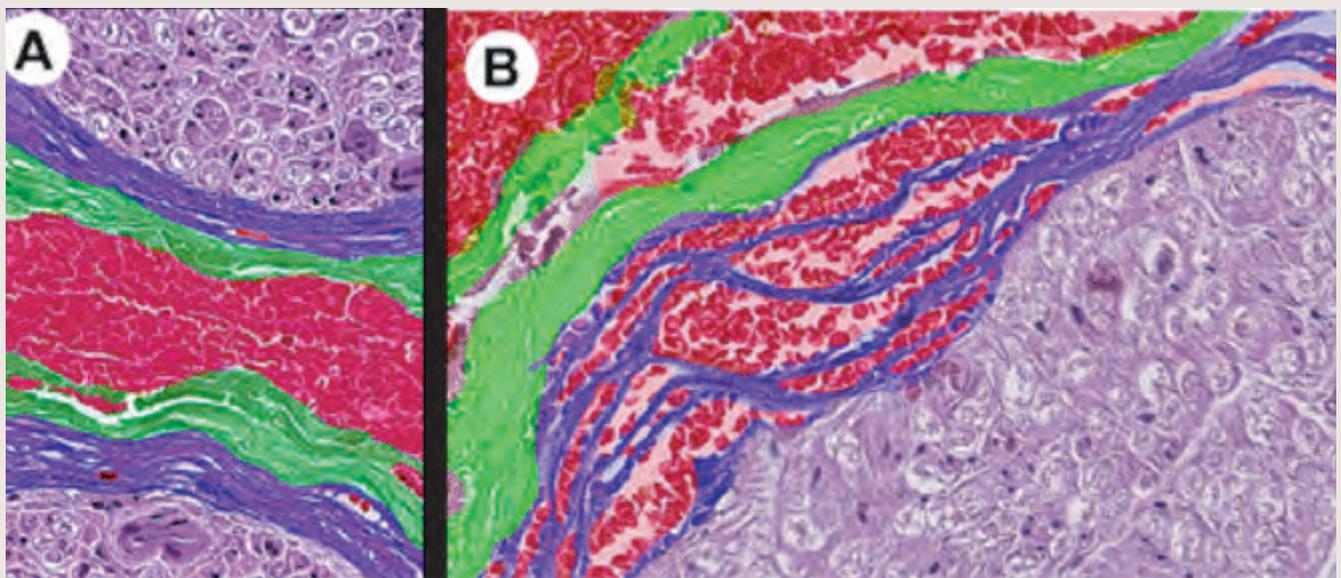


Figura 3. Inyección intraneural intencionada con extensión extrafascicular del marcador. Detalle de los caminos que puede seguir el marcador en una inyección intraneural extrafascicular. **A:** Extensión extrafascicular donde el marcador no hace contacto directo con el perineuro. En violeta, los axones dentro del fascículo; en azul, el perineuro; en verde, el tejido circunfascicular; en rojo, el marcador inyectado. **B:** Extensión del marcador dentro del espesor del perineuro. Esto puede ocurrir cuando el orificio de la aguja esta en parte dentro y en parte fuera de un fascículo. El marcador no entra dentro del fascículo por la resistencia que ofrece el endoneuro, no obstante, va hacia lugar que le ofrece menos resistencia: los adipocitos que están por fuera del fascículo, y entre las láminas de perineuro. En violeta, los axones y endoneuro; en azul, las láminas del perineuro; en verde, el tejido circunfascicular; en rojo, los eritrocitos heparinizados (marcador). Tinción original con hematoxilina & eosina. Se usó el programa Photoshop para modificar los colores sin modificar la textura del tejido, con la intención de favorecer la interpretación de la imagen. Con permiso del Dr. Miguel A. Reina.

entre sí para formar al tejido adiposo (**Figura 4B**), que está dentro de uno de esos compartimentos concéntricos. El líquido entra dentro de uno de esos compartimentos y no puede extenderse hacia el compartimento vecino porque la membrana se lo impide (**Figura 4A**). El líquido que entra no rompe a los adipocitos, solo los separa y abre un nuevo camino.^{1,9}

La ecografía de ultra-alta-resolución usando transductores de 40 MHz, permitió observar el comportamiento dinámico de los fascículos ante la entrada de una aguja dentro del nervio.¹⁸⁻²⁰ Cuando la punta de la aguja presiona sobre los fascículos, estos rotan girando sobre su eje impidiendo que puedan ser penetrados por una aguja. Esta dinámica de los fascículos dificulta que estos puedan ser lesionados y realizar inyecciones dentro de los fascículos. La lesión podría producirse, pero probablemente en un porcentaje bajo²¹ y

mucho menor de lo que podríamos pensar hasta ahora. En las **figuras 5A y 5B** podemos comparar como se identifican los fascículos de un nervio mediano humano al usar un transductor de 50 MHz (ultra-high-ultrasound), y como es en realidad la imagen histológica de la misma muestra de nervio.

C. Bollini: ¿Qué nos llevamos luego de leerlo?

M.A. Reina: Nos llevamos nuevos conocimientos y cierta tranquilidad. Es muy difícil hacer inyecciones intraneurales dentro de los fascículos (**Figuras 2A, 2B y 3A**). Si como comentamos en párrafos anteriores, cada fascículo se comporta como un nervio de un solo fascículo, al contener todos los elementos propios de un nervio (axones, endoneuro, perineuro y epineuro), será necesario replantearse los conceptos de inyección intraneural.

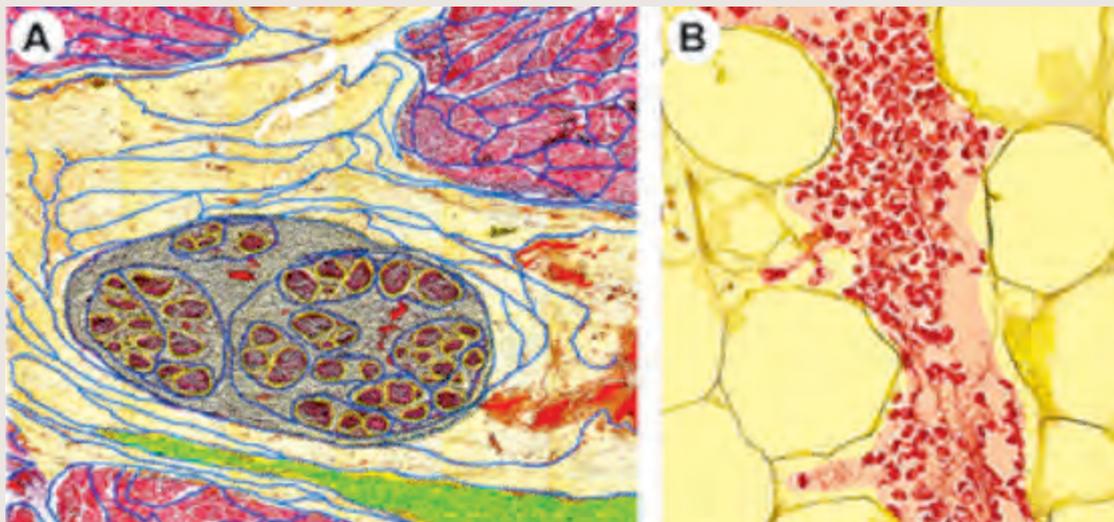


Figura 4. Nervio ciático humano y su tejido graso. **A:** Se identifica al nervio ciático humano con su componente tibial y peronéo común. Dentro de estos hay fascículos agrupados y rodeados por membranas de fibras de colágeno que darán origen a ramas laterales y terminales que se separarán del nervio ciático en una localización más distal. La cobertura más externa del nervio ciático es el epineuro, y por fuera hay múltiples membranas de fibras de colágeno denominadas circumneurium en color azul (también denominados como paraneurium), que limitan varios compartimentos concéntricos de grasa, en amarillo. Por fuera y en rojo 3 grupos musculares. El color verde indica a un compartimento de grasa que fue rellenado hipotéticamente por el anestésico local, al coincidir el orificio de la aguja dentro de ese compartimento. El líquido inyectado en un inicio, no podría pasar a otro compartimento graso vecino, y podría quedar más cerca o más lejos de los axones, dependiendo donde fue inyectada la solución. **B:** Indica el camino que se abre la solución en la grasa cuando inyectamos el volumen de anestésico local durante un bloqueo anestésico. El tejido adiposo está formado por adipocitos unidos entre sí por puentes de lipoproteínas. La fuerza del líquido que entra cuando inyectamos un bolo, rompe esas uniones, y se abre un camino por donde avanza el marcador. Los adipocitos no se rompen, solo se separan. En amarillo, los adipocitos; en rojo los eritrocitos heparinizados (marcador) inyectados. Tinción original con hematoxilina & eosina. Se usó el programa Photoshop para modificar los colores sin modificar la textura del tejido, con la intención de favorecer la interpretación de la imagen. Con permiso del Dr. Miguel A. Reina.

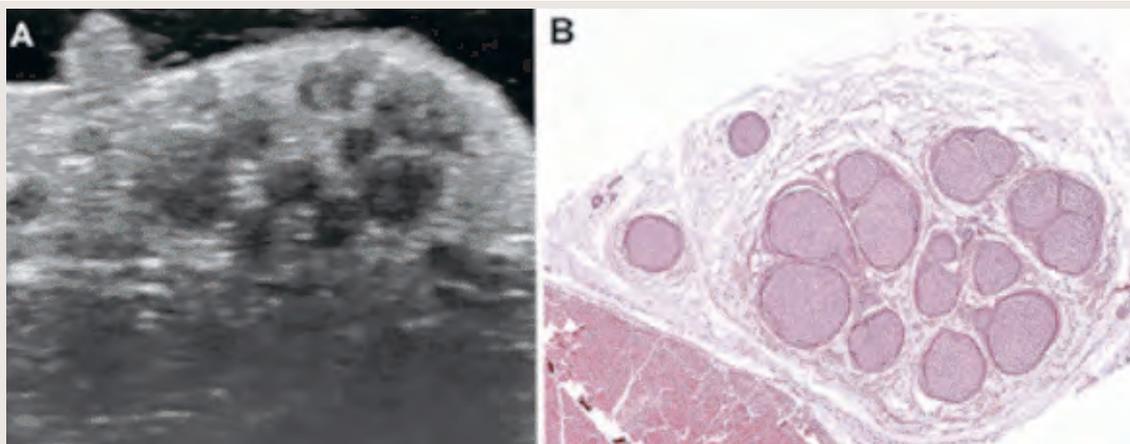


Figura 5. Nervio mediano humano. Comparación entre la imagen obtenida por ecografía usando un transductor de 50 MHz (VEVO 70 Sonosite Fujifilm), y la imagen histológica de la misma muestra. Las imágenes ecográficas obtenidas a 40 y 50 MHz muestran una imagen muy bien definida de los fascículos. Al hacer un barrido a lo largo del nervio se observa como el mapa de fascículos se modifica mm a mm dando lugar a un plexo intraneural de fascículos. Esta tecnología nos permitió evaluar con precisión el comportamiento de los fascículos cuando una aguja entraba dentro de un nervio. **A:** imagen ecográfica. **B:** Corte histológico de la misma muestra. Tinción original con hematoxilina & eosina. Con permiso del Dr. Miguel A. Reina.

Desde esta nueva perspectiva, deberíamos referirnos a inyecciones intraneural solo cuando estas son intrafasciculares, y ya hemos visto que las inyecciones dentro del fascículo son muy difícil que ocurran en la mayoría de los nervios humanos aun queriendo hacerlo de forma intencionada. Pero también hemos encontrado el talón de Aquiles, los lugares de riesgo real donde sí podrían hacerse inyecciones intraneurales intrafasciculares involuntarias. Estas zonas de alto riesgo son las raíces nerviosas cercanas a la salida del canal foraminal, donde se encuentran los fascículos de mayor tamaño, de hecho, en ese lugar puede haber un solo y gran fascículo. Estas zonas críticas son el ramo anterior de las raíces nerviosas próximo al orificio externo del canal foraminal (**Figuras 6A y 6B**), las raíces nerviosas C5 y C6 en la región interescalénica, y el tronco superior en la región supraclavicular.²²⁻²³ El estudio de las inyecciones intrafasciculares sobre las raíces nerviosas nos aportó otra nueva evidencia. Para que pueda entrar una solución dentro del fascículo de un nervio, el diámetro del fascículos debe ser el doble o más veces la longitud del orificio de la aguja en la dirección del avance de esta.²² Previamente esa evidencia no existía. Con estos datos solo basta con conocer el tamaño de los fascículos de un nervio para saber que podría ocurrir. La elección de la aguja cobra importancia porque para que se produzca una inyección intraneural, uno de los requisitos que se debe cumplir es que el orificio de la aguja sea menor que el diámetro de los fascículos de ese nervio. Agujas con igual diámetro externo y diferente ángulo de bisel tienen diferente

longitud del orificio de la aguja, y ese será un aspecto a considerar.²³

Todos los nervios están rodeados por grasa. Sin grasa no sería posible hacer la inyección de un líquido en proximidad de un nervio. La fibrosis dificultará la entrada de líquidos. Hay nervios que tienen grasa en su interior entre los fascículos. Solo en esos nervios sería posible hacer una inyección intraneural extrafascicular. En el caso de ausencia de grasa dentro de un nervio, aun haciendo inyecciones intencionadas dentro del nervio, el líquido no podría entrar dentro del nervio, en este caso, el líquido saldría hacia fuera de este (inyección intraneural con extensión de la solución hacia fuera del nervio).^{1,4,5,6,9,13}

C. Bollini: ¿Cuáles son las implicancias para la práctica?

M.A. Reina: La latencia, duración y profundidad de un bloqueo dependerán de la cantidad de moléculas del anestésico local que llegue hasta los axones, por eso a mayor oferta (concentración y volumen inyectado) disminuirá la latencia y aumentará la duración de un bloqueo.^{1,9,13} El pasaje de los anestésicos locales a los axones está limitado selectivamente por las láminas del perineuro 2 que rodea a los fascículos que regulará la cantidad de moléculas que llegan a los axones; y el efecto de uno u otro anestésico local dependerá de sus propiedades físico químicas, en particular de su coeficiente de disociación, y la disponibilidad del anestésico local en su forma no ionizada al pH fisiológico (7,35-7,45) que atravesará con mayor o menor dificultad a ese perineuro. Este ha sido el concepto clásico hasta ahora que explica la latencia y duración de un bloqueo. Pero, a partir de ahora hay que poner en valor

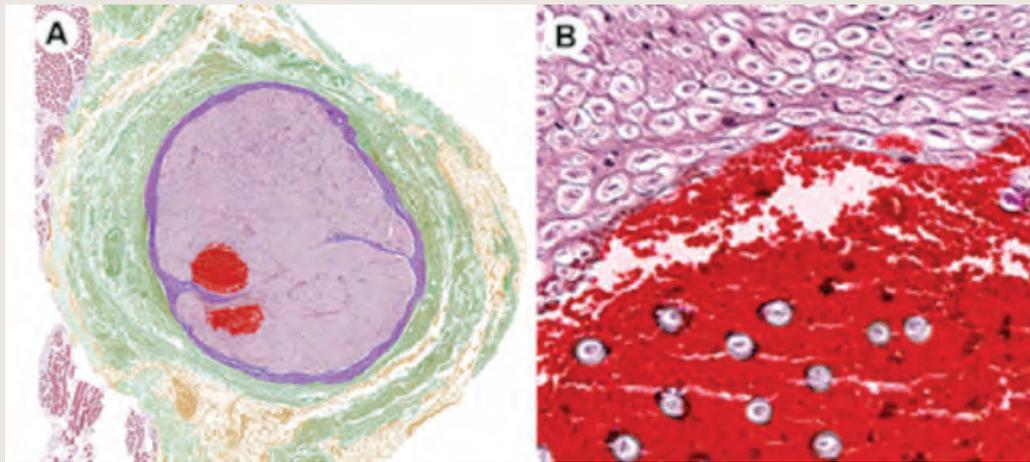


Figura 6. Inyección intraneural intencionada en la raíz nerviosa C6 (sexta cervical) próxima al orificio externo del canal foraminal. La raíz a este nivel está formada por un fascículo único. En violeta, los axones; en azul, el perineuro; en verde, el epineuro; en amarillo, los adipocitos por fuera del nervio. **B:** Detalle de la imagen anterior donde vemos los axones en violeta y el marcador (eritrocitos heparinizados) en rojo. El marcador se introdujo entre los axones, produciendo una inyección intraneural intrafascicular. Tinción original con hematoxilina & eosina. Se usó el programa Photoshop para modificar los colores sin modificar la textura del tejido, con la intención de favorecer la interpretación de la imagen. Con permiso del Dr. Miguel A. Reina.

la actuación del anestesiólogo, como un factor que influirá también y directamente en la latencia y duración de un bloqueo.^{1,13}

¿Por qué? Uhm... ¿Son diferentes los resultados de un bloqueo cuando los realiza un experto o un médico en formación? El experto logra bloqueos con escasa latencia y mejor duración del bloqueo. Pero... ¿por qué? La existencia de múltiples compartimentos grasos concéntricos al nervio es la responsable de que el anestesiólogo introduzca de forma involuntaria el volumen de su inyección en un compartimento graso u en otro, dependiendo donde introduzca el orificio de la aguja.^{1,13}

Estos compartimentos grasos se desconocían y el ecógrafo usado en quirófano no tiene capacidad de resolución para poder identificarlos. En el mejor de los casos se identifica bajo el ecógrafo, un compartimento único, donde se forma un donut tras la inyección. En realidad, el relleno de uno u otro compartimento dará origen a donut con diferente forma en el bloqueo de ese nervio.

Al rellenar uno u otro compartimento, el anestésico local se depositará en diferentes lugares, más cerca o lejos de los axones. A partir de ahí, desde donde fue depositado, comenzará el proceso de difusión, donde las moléculas se movilizarán en función de una diferencia de concentraciones dentro del tejido. Cuanto más cerca quede el anestésico local de los fascículos, mayor cantidad de moléculas llegarán a los axones, y de esto dependerá la latencia y la duración del bloqueo. Cuanto más cerca, menos latencia y mayor duración del bloqueo; y viceversa.

El depósito del anestésico local en el compartimento graso más interno y próximo al epineuro del nervio será el que dará el mejor bloqueo, el bloqueo típico de un experto.^{12,18} Para asegurar la inyección en ese lugar será necesario tocar el nervio produciendo un ligero desplazamiento del mismo bajo ecografía para poder asegurar esa proximidad al compartimento graso más interno. La punta de la aguja empujará contra una malla de fibras de colágeno entrelazadas, el epineuro. Al inyectar bajo esas circunstancias, se formará un donut cerca del nervio donde se producirá el mayor depósito del anestésico local, sin producir un ensanchamiento (swelling) del nervio.^{18,24} El orificio de la aguja ha quedado inmediatamente por fuera del nervio, pero la punta de la aguja está pinchando el epineuro.

En caso de ensanchamiento habría que interrumpir la inyección porque se estaría haciendo una inyección intraneural en toda regla, que no interesa, quizás porque sin quererlo introducimos inadvertidamente parte del orificio de la aguja dentro del nervio. No obstante, nosotros encontramos que en ese tipo de bloqueo realizado por el experto apoyando la punta de la aguja sobre el epineuro, con formación del donut, y ausencia de ensanchamiento del nervio, se produce un pasaje de una mínima cantidad de moléculas a través del epineuro, una inyección intraneural por fuera de los fascículos de una cantidad mínima de anestésico local, tan mínima que no produce ensanchamiento del nervio, pero una cantidad suficiente para reducir el tiempo de latencia, aumentar la duración y

profundidad del bloqueo, disminuyendo la cantidad de analgésicos en el posoperatorio inmediato (próximas horas una vez desaparecido el bloqueo motor y sensitivo).²⁴ Esta evidencia la vimos bajo el microscopio. A esa cantidad inicial de moléculas dentro del nervio se sumarán las moléculas que difundirán hacia el interior del nervio a partir del donut. El experto aprendió una habilidad que le da resultados y la repite, sin conocer el mecanismo interno que justifica sus buenos resultados. Ahora este conocimiento ayudará al médico en formación a perfeccionar su habilidad, y al experto a interpretar mejor sus resultados.

COMENTARIOS DEL AUTOR:

Este trabajo fue resultado de muchos años de investigación donde se han ido acumulando e interconectando diferentes hallazgos que por sí solos no hubiesen hecho un gran aporte. Es el resultado del trabajo de un amplio equipo multidisciplinar procedentes de diferentes países, unidos en un proyecto común. La reflexión fue siempre buscar nuevos elementos desconocidos y dudar de todo lo conocido a través de una revisión experimental en el laboratorio; buscar respuestas en el laboratorio a preguntas sin respuesta que surgen en la clínica; que nuestros hallazgos ayuden a tomar decisiones clínicas. Para alcanzar estos objetivos tuvimos que cuestionar la metodología usada hasta ahora en proyectos similares. Tuvimos que desarrollar nuestros propios marcadores²⁵, tras hacer un análisis crítico del uso de la tinta china que era el marcador habitual.

Previo a nuestros estudios, los proyectos de otros tradicionalmente se habían hecho en modelos animal variados. Y todos sus resultados habían sido extrapolados al humano, y a partir de ahí crecieron muchas hipótesis, que son la base de nuestro conocimiento actual. Hasta ahora cada uno de esos equipos investigadores usó el modelo animal que disponía. Pero... ¿todos eran válidos? Nosotros analizamos desde el laboratorio y bajo una visión crítica el valor del modelo animal en la rata, conejo, perro, cerdo y oveja, y por supuesto en el humano, y comprendimos que muchos proyectos no usaron un modelo animal adecuado, pero este aspecto paso desapercibido, inclusive para los revisores. Las características de los fascículos en rata, conejo y perro no fueron adecuadas (monofascicular), el cerdo se aproximaba al humano (polifascicular), pero la oveja lo hacía aún más. Esto nunca había sido cuestionado. En nuestro caso, los experimentos no solo se plantearon en modelo animal para después extrapolarlos, sino también en

el humano usando muestras de cadáver no embalsamado. Para analizar las consecuencias de las inyecciones intraneurales no se usaron las condiciones habituales de trabajo, y cuidados usados para realizar los bloqueos en la clínica, sino que se buscaron a propósito las peores condiciones, como inyectar altos e inadecuados volúmenes generando altísimas presiones de inyección. Si en esas nefastas condiciones no se produjeron las temidas inyecciones dentro de los fascículos, lógicamente, en condiciones habituales, nosotros pensamos que tampoco se producirán. En esa elección de volúmenes se inyectaron 20 ml dentro del nervio ciático y 5 ml dentro del nervio mediano y cubital, un volumen extra-exagerado de forma intencional.³

El análisis microscópico nos sirvió para entender los resultados encontrados contrarios a lo esperado según el conocimiento tradicional. Fue necesario desaprender para poder aprender. Por ejemplo, entendimos que los axones y el endoneuro forman un tejido duro y resistente a la entrada de líquidos cuando todos pensaban lo contrario, concepto clásico que está publicado en todos los libros y la mayoría de artículos; encontramos que la grasa, un elemento jamás considerado pasaba a ser un elemento estrella que justificaba hallazgos hasta ahora no analizados. Se preguntarán como se pueden obtener nuevos hallazgos sobre el nervio cuando es una estructura archiconocida y estudiada por miles de equipos de investigación durante décadas. La respuesta es simple. Cada investigador, como mucho, encuentra lo que busca, y busca solo lo que le interesa de acuerdo a los intereses de su especialidad médica, veterinaria o de la biología. El resto son misceláneas sin interés, en las cuales no profundiza ni menciona porque está fuera de su foco de interés. Por esa razón, nosotros creemos que deben ser los propios anestesiólogos quienes investiguen para dar respuesta a sus problemas, y nuestra investigación es solo un ejemplo de ello. Usando técnicas simples de investigación basadas en la observación fue posible mostrar un nuevo enfoque de la anestesia regional, que en este momento nos gusta compartir con todos ustedes.

Aportes metodológicos y pensamiento crítico del autor

- Cuestionamiento del uso de **tinta china** como marcador anatómico tradicional.
- Crítica a la extrapolación de resultados en modelos **monofasciculares** (rata, conejo, perro).
- Validación del modelo de **oveja y humano** como representativos del patrón polifascicular.
- Utilización de **volúmenes extremos** (20 ml en nervio ciático, 5 ml en mediano y cubital) para poner a prueba límites de seguridad anatómica.
- Defensa del uso de **cadáver humano no embalsamado** como referencia óptima para estudios morfológicos.
- Enfoque basado en la **observación directa, el escepticismo método-crítico y la validación experimental de supuestos clásicos.**

CONCLUSIONES

1. Las inyecciones intrafasciculares son anatómicamente improbables en condiciones clínicas normales en la mayoría de los nervios humanos, incluso si se intentan de forma deliberada, lo que redefine el concepto de "inyección intraneural". Las excepciones fueron estudiadas.
2. La grasa que rodea a todos los nervios periféricos y sus compartimentos es un elemento esencial para la difusión del anestésico local, y su presencia o distribución puede influir en la efectividad del bloqueo.
3. La dinámica de los fascículos observada con ecografía de ultra alta resolución muestra un mecanismo de defensa anatómico que dificulta su lesión nerviosa.
4. La técnica del operador (experto vs. en formación) influye directamente en la latencia y duración del bloqueo debido a la precisión en el lugar de depósito del anestésico dentro de los compartimentos grasos.
5. Estos hallazgos desafían modelos anatómicos clásicos y abren nuevas líneas de investigación para comprender mejor la fisiología de los bloqueos nerviosos y optimizar su enseñanza y ejecución.

BIBLIOGRAFÍA

1. McLeod GA, Sadler A, Boezaart A, Sala-Blanch X, Reina MA. Peripheral nerve microanatomy: new insights into possible mechanisms for block success. Reg Anesth Pain Med 2024; [https://doi: 10.1136/rapm-2024-105721](https://doi.org/10.1136/rapm-2024-105721)
2. Reina MA, Arriazu R, Collier CB, Sala-Blanch X. Histology and Electron Microscopy of Human Peripheral Nerves of Clinical Relevance to the Practice of Nerve Blocks. Rev Esp Anestesiol Reanim 2013;60(10):552-62. [https://doi: 10.1016/j.redar.2013.06.006](https://doi.org/10.1016/j.redar.2013.06.006).
3. Reina MA, Sala-Blanch X, Monzo E, Nin OC, Bigeleisen PE, Boezaart AP. Extrafascicular and Intraperineural, but No Endoneural, Spread after Deliberate Intraneural Injections in a Cadaveric Study. Anesthesiology 2019;130(6):1007-16. [https://doi: 10.1097/ALN.0000000000002647](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002647).
4. Server A, Boezaart AP, Perez-Carrasco M, Esteves-Coelho M, Laredo F, Reina MA. Identification of spread after deliberate intraneural injection in five mammalian species. Reg Anesth Pain Med 2024;49(9):677-87. [https://doi: 10.1136/rapm-2023-104820](https://doi.org/10.1136/rapm-2023-104820)
5. McLeod GA, Reina MA. Response to: ¿Are human nerve fascicles really impenetrable? Reg Anesth Pain Med 2025;50(1):71-3. <https://doi.org/10.1136/rapm-2024-105374>
6. Boezaart AP, Reina MA, McLeod GA, vban Niekerk Dihan, Server A, Sala-Blanch X. Revisiting Human nerve fascicle penetrability: A further response to Orebaugh and Ligocki. Reg Anesth Pain Med 2025; [https://doi: 10.1136/rapm-2024-106286](https://doi.org/10.1136/rapm-2024-106286)
7. Reina MA, Boezaart AP, Tubbs RS, Zsimevich Y, Fernandez-Dominguez M, Fernandez P, Sala-Blanch X. Another (Internal) Epineurium: Beyond the Anatomical Barriers of Nerves. Clin Anat 2020;33(2):199-206. [https://doi: 10.1002/ca.23442](https://doi.org/10.1002/ca.23442).
8. Reina MA, Boezaart A, Nin OC, Zsimevich Y, Sala-Blanch X. Yet another perineural layer: so what? Reg Anesth Pain Med 2020;45(6):483-4. [https://doi: 10.1136/rapm-2019-100765](https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100765).
9. McLeod G, Reina MA. Nerve block, nerve damage, and fluid injection pressure: overturning the myth. Br J Anaesth 2024;132(5):1022-6. [https://doi: 10.1016/j.bja.2023.12.006](https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.12.006).

10. Server A, Reina MA, Boezaart AP, Prats-Galino A, Esteves Coelho M, Sala-Blanch X. Microanatomical Nerve Architecture of 6 Mammalian Species: Is TransSpecies Translational Anatomic Extrapolation Valid? *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(5):496-501. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000772>.
11. Reina MA, Sala-Blanch X, Boezaart AP, Tubbs RS, Pérez-Rodríguez FJ, Riera-Pérez R, Sanromán-Junquera M. The Size, Number, and Distribution of Nerve Endings around and within the Human Epiglottis, focusing on Tracheal Intubation Maneuvers. *Clin Anat* 2023;36:1046-63. <https://doi.org/10.1002/ca.24101>
12. Boezaart AP. The sweet spot of the nerve: is the "paraneural sheath" named correctly, and does it matter? *Reg Anesth Pain Med* 2014;39(6):557-8. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000149>.
13. McLeod GA, Sala-Blanch X, van Niekerk D, Reina MA. Redefining needle placement and pressure monitoring in regional anesthesia: Insights from advanced imaging and innovative technologies. *Reg Anesth Pain Med* 2025; <https://doi.org/10.1136/rapm-2024-106356>
14. Sivakumar RK, Karmakar MK, Reina MA, Sala-Blanch X. High-Definition Ultrasound Imaging of the Paraneural Sheath and Fascial Compartments Surrounding the Brachial Plexus at the Supraclavicular Fossa. *Reg Anesth Pain Med* 2023;48(12):622-4. <https://doi.org/10.1136/rapm-2022-103822>
15. Areeruk P, Karmakar MK, Reina MA, Mok LYH, Sivakumar RK, Sala-Blanch X. High-Definition Ultrasound Imaging Defines the Paraneural Sheath and Fascial Compartments Surrounding the Cords of the Brachial Plexus at the Costoclavicular Space and Lateral Infraclavicular Fossa. *Reg Anesth Pain Med* 2021;46(6):500-6. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-102304>
16. Karmakar MK, Reina MA, Sivakumar RK, Areeruk P, Pakpirom J, Sala-Blanch X. Ultrasound Guided Subparaneural Popliteal Sciatic Nerve Block: There is More to It Than Meets the Eyes. *Reg Anesth Pain Med* 2021;46(3):268-75. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101709>
17. Monzó E, Boezaart AP, Tubbs RS, Sanromán-Junquera M, Nin OC, Reina MA. A reliable septum exists between the lateral cord and medial and posterior cords in the costoclavicular region: Clinical and microanatomical considerations in brachial plexus anesthetic blockade. *Clin Anat* 2021;34(3):411-9. <https://doi.org/10.1002/ca.23665>.
18. McLeod GA, Reina MA, Boezaart AP. High-definition ultrasound in regional anesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology* 2025;38(5): Accepted in press.
19. McLeod G, McKendrick M, Taylor A, Lynch J, Ker J, Sadler A, et al. Validity and reliability of metrics for translation of regional anaesthesia performance from cadavers to patients. *Br J Anaesth* 2019;123(3):368-77. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.04.060>.
20. McLeod GA, Cowie A, Sadler A, Watson F, Wasik P, Reina MA. Accuracy of injection pressure measurement at peripheral nerves using high-resolution 40 MHz ultrasound in an anesthetized porcine model. *Reg Anesth Pain Med* 2023;48(10):501-7. <https://doi.org/10.1136/rapm-2022-103822>
21. Mejía J, Goffin P, Reina MA, Sala-Blanch X. No evidence of fascicular injury following a low volume intraneural injection of the median nerve: A cadaveric study. *Reg Anesth Pain Med* 2025;50(5):417-20. <https://doi.org/10.1136/rapm-2024-105294>.
22. Sala-Blanch X, Boezaart AP, McLeod GA, Reina MA. The Risk of Intrafascicular Spread After Deliberate Ex Vivo Intraneural Injections of Brachial Plexus Nerve Roots. *Brit J Anaesth* 2025; <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.11.030>
23. Sanromán-Junquera M, Boezaart AP, Zsimevich Y, Nin OC, Sala-Blanch X, De Andrés J, Reina MA. Vulnerability of Different Nerves to Intrafascicular Injection with Different Needle Bevels and Needle Angles: A Mathematical Model. *Reg Anesth Pain Med* 2020;45(4):306-10. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100784>.
24. Boezaart A, Sala-Blanch X, Monzó E, Reina MA. Our best anesthetic blocks are probably related to unintentional and unnoticed intraneural injection. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44(2):279-80. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100087>.

25. Reina MA, Boezaart AP, Sala-Blanch X, Monzo E, Tubbs RS, Server A, Bigeleisen P. A novel marker for identifying and studying the membranes, barriers, and compartments surrounding peripheral nerves microscopically. Clin Anat 2018;31(7):1050-7. [https://doi: 10.1002/ca.23253](https://doi.org/10.1002/ca.23253).

Conflicto de intereses según normas éticas

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto de intereses en relación con este trabajo.
