

Anestesia local con epinefrina, sin manguito hemostático, para la liberación del túnel carpiano. Estudio comparativo de dos variantes técnicas en 89 casos

Luciano Poitevin, María Solange Ferraguti

Departamento de Ortopedia y Traumatología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia intra- y posoperatoria, y la comodidad para el paciente de dos variantes de la anestesia en dos grupos con síndrome del túnel carpiano. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo, comparativo, retrospectivo, observacional mediante un cuestionario telefónico de 12 ítems sobre la anestesia local sin manguito. Se incorporó a pacientes con síndrome del túnel carpiano operados entre 2008 y 2019, mediante un miniabordaje abierto, y se los dividió en: grupo 1: lidocaína al 2% más bupivacaína al 0,5% más epinefrina 1:200.000 más sedación ligera (n = 32) y grupo 2: lidocaína al 2% más epinefrina 1:200.000 (n = 57). **Resultados:** Se evaluó a 89 pacientes (media de edad 66.9 años). Todos se mostraron satisfechos y confirmaron que volverían a elegir este procedimiento. No hubo diferencias significativas en la comodidad o el posible desarrollo de síntomas intra- o posoperatorios entre ambos grupos. La permanencia posoperatoria fue de 1-3 h, sin hospitalización. El sangrado fue mínimo. **Conclusiones:** La liberación del túnel carpiano bajo anestesia local más epinefrina, sin manguito hemostático, resultó segura y sin complicaciones. Los pacientes no refirieron dolor local intraoperatorio ni posoperatorio inmediato, ni en el sitio del torniquete. La permanencia en el centro asistencial fue breve. La estancia corta y la menor cantidad de elementos empleados (anestésicos, manguito) implican una reducción de los costos del procedimiento. Si bien es recomendable la presencia de un anestesiólogo, puede llegar a realizarse en ámbitos adecuados sin él. No se recomienda su empleo sin estudios prequirúrgicos ni fuera del quirófano.

Palabras clave: Mano; síndrome del túnel carpiano; anestesia local; epinefrina.

Nivel de Evidencia: III

WALANT in Carpal Tunnel Release. Comparative Study of Two Technical Variants in 89 Cases

ABSTRACT

Objective: To evaluate the intraoperative and postoperative efficacy and comfort of two variants of anesthesia in two groups with carpal tunnel syndrome (CTS). **Materials and Methods:** Descriptive, comparative, retrospective, observational study using a 12-item telephone questionnaire on local anesthesia without a tourniquet. We included patients with CTS who underwent surgery between 2008 and 2019 with a mini-open approach and divided them into two groups: 1) 2% lidocaine plus 0.5% bupivacaine plus 1:200,000 epinephrine plus light sedation (n = 32) and 2) 2% lidocaine plus epinephrine 1:200,000 (n = 57). **Results:** 89 patients were evaluated (mean age 66.9 years). All patients were satisfied and confirmed they would choose this procedure again. There were no significant differences in comfort or the possible development of intra- or postoperative symptoms between the two groups. The postoperative stay was 1-3 hours; hospitalization was not required. The bleeding was minimal. **Conclusion:** Carpal tunnel release under local anesthesia with lidocaine + epinephrine, without a tourniquet, has proven to be a safe procedure with no complications. The patients did not complain of local immediate intraoperative or postoperative pain or pain at the site of the tourniquet. The stay in the healthcare facility was shorter. The short stay and the fewer elements used (anesthetics, tourniquet) imply a reduction in the costs of the procedure. Though the presence of an anaesthesiologist is recommended, the procedure can be performed in appropriate settings without one. We do not recommend its use without preoperative studies or outside the operating room.

Keywords: Hand; carpal tunnel syndrome; local anesthesia; epinephrine.

Level of Evidence: III

Recibido el 19-11-2021. Aceptado luego de la evaluación el 4-7-2022 • Dra. MARÍA SOLANGE FERRAGUTI • solangeferraguti@yahoo.com.ar  <https://orcid.org/0000-0002-3225-4561>

Cómo citar este artículo: Poitevin L, Ferraguti MS. Anestesia local con epinefrina, sin manguito hemostático, para la liberación del túnel carpiano. Estudio comparativo de dos variantes técnicas en 89 casos. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2022;87(6):789-797. <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2022.87.6.1466>

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha difundido el empleo de la anestesia local con epinefrina sin el uso de manguito hemostático para numerosos procedimientos quirúrgicos ambulatorios en la mano y la muñeca.¹ Se ha demostrado también la inocuidad de la epinefrina a nivel digital: un estudio que evaluó un gran número de bloqueos digitales ha refutado esta preocupación siempre que la concentración sea más diluida que 1:100.000.² Esta técnica se conoce como WALANT (*Wide Awake Local Anaesthesia – No Tourniquet*). Permite evaluar la movilidad y la función de los dedos durante la cirugía.

El principal objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de este método de anestesia y la comodidad del paciente durante la cirugía y en el posoperatorio, así como su nivel de seguridad en intervenciones de liberación del túnel carpiano. Además, se compararon dos variantes técnicas de anestesia local con epinefrina en dos grupos de pacientes, con diferentes cirujanos y en distintas instituciones.

Las hipótesis planteadas fueron: 1) que el método ofrece beneficios respecto de lo observado con los métodos convencionales (no aparecen braquialgias debido al torniquete, ni parestesias secundarias a la anestesia regional, ni complicaciones isquémicas ni de otro tipo; el sangrado es mínimo y no obstaculiza la cirugía, no se requiere un tiempo final de hemostasia, el acto quirúrgico dura poco tiempo, los pacientes quedan satisfechos y la permanencia posoperatoria en el centro de salud es breve); 2) que no debería haber diferencias significativas entre los dos grupos estudiados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, comparativo, retrospectivo, observacional. La población incluyó a dos grupos de pacientes con diagnóstico de síndrome del túnel carpiano operados entre agosto de 2008 y diciembre de 2019. Los criterios de exclusión fueron: edad <18 años, tratamiento previo de liberación del túnel carpiano, falta de voluntad del paciente para considerar esta opción terapéutica y reacciones adversas previas a los anestésicos locales. Las características demográficas registradas fueron: sexo, edad, mano afectada, actividad laboral (activo o retirado).

Los 89 pacientes con síndrome del túnel carpiano operados mediante una minincisión palmar fueron divididos en: grupo 1 (n = 32), mezcla de lidocaína y bupivacaína con amortiguador, sedación con anestésico y topicación con la solución anestésica durante la cirugía, según se describe más adelante, y grupo 2 (n = 57), 20 cc de lidocaína al 2% con epinefrina, sin sedación, no participa un anestesiólogo.

Los pacientes dieron su consentimiento para responder a un cuestionario telefónico sobre los siguientes ítems:

- 1) ¿sintió dolor cuando se introdujo la aguja, se inyectó el líquido anestésico y durante la cirugía (escala analógica visual de 0 a 10)?,
- 2) ¿sintió dolor durante la cirugía por lo que necesitó reforzar la anestesia?,
- 3) ¿sintió sensación de falta de aire?,
- 4) braquialgia (dolor proximal al codo) intra- o posoperatoria,
- 5) náuseas, vómitos,
- 6) necesidad de internación,
- 7) necesidad de cuidado por terceros,
- 8) momento de la ingesta de alimentos,
- 9) medicación posoperatoria,
- 10) calidad del sueño,
- 11) manchado de apósitos,
- 12) ¿elegiría la misma anestesia?

Técnica anestésica

Antes de cambiarse y colocar los campos, el cirujano administra la anestesia local con técnica aséptica, este paso da tiempo para que actúen la anestesia y la epinefrina.

Solución anestésica

- Grupo 1: 20 cc de lidocaína al 2% más 20 cc de bupivacaína al 0,5%, ambas con epinefrina 1:200.000 más 20 cc de solución fisiológica más 2 gotas de epinefrina 1:1000 (ampolla de 1 ml con 1 mg de epinefrina) más 4 cc de solución de bicarbonato de sodio 1 M más sedación previa con midazolam 0,5 mg a cargo de un anestesiólogo. Inyección de aproximadamente 40 cc de la mezcla. Durante la intervención, se emplean gasas embebidas en una mezcla de 200 cc de solución fisiológica más una ampolla de epinefrina, que se colocan sobre los tejidos como coadyuvante de la hemostasia. Administración de sedación ligera a cargo de un anestesiólogo.

- Grupo 2: 20 cc de lidocaína al 2% con epinefrina, sin sedación.

Punción cutánea: 1 cm proximal al pliegue proximal de la muñeca, en el eje de la 3ª. comisura, evitando las venas superficiales, con aguja 15/5. Infiltración de 1 cc, aguardar 30 segundos.

Infiltración: hacia proximal y distal progresando antes la anestesia que la aguja. Cambio de aguja: 50/8, colocada en el mismo orificio. Infiltración hacia proximal, distal, medial y lateral (Figura 1).



Figura 1. Inyección proximal con aguja 50/8.

Punción más distal, si es necesario, para completar la infiltración. La piel debe quedar isquémica (blanca) (Figura 2).



Figura 2. Inyección distal con aguja 50/8. Obsérvese la isquemia cutánea.

En ambos grupos, se siguieron los detalles técnicos indicados por Lalonde:

- a. Introducción de la aguja perpendicular a la piel.
- b. Habón subdérmico (no intradérmico) 1 cc y esperar 30 segundos.
- c. Progresión lenta de la aguja haciendo que el anestésico preceda a la aguja.
- d. Inyectar un volumen importante de líquido anestésico (principio de tumescencia).
- e. Esperar 30 min para iniciar la cirugía con el fin de obtener la máxima vasoconstricción, como recomiendan McKee cols.³ Mientras tanto, el equipo quirúrgico se lava, se cambia y coloca los campos.

Técnica quirúrgica

Se efectúa una incisión de 3 cm, distal al pliegue distal de la muñeca, en el eje de la 3ª. comisura. Se identifica el borde distal del retináculo flexor. Se secciona todo el retináculo, inclusive la fascia antebraquial distal, siguiendo el borde cubital del tendón del palmar menor (**Figura 3**).

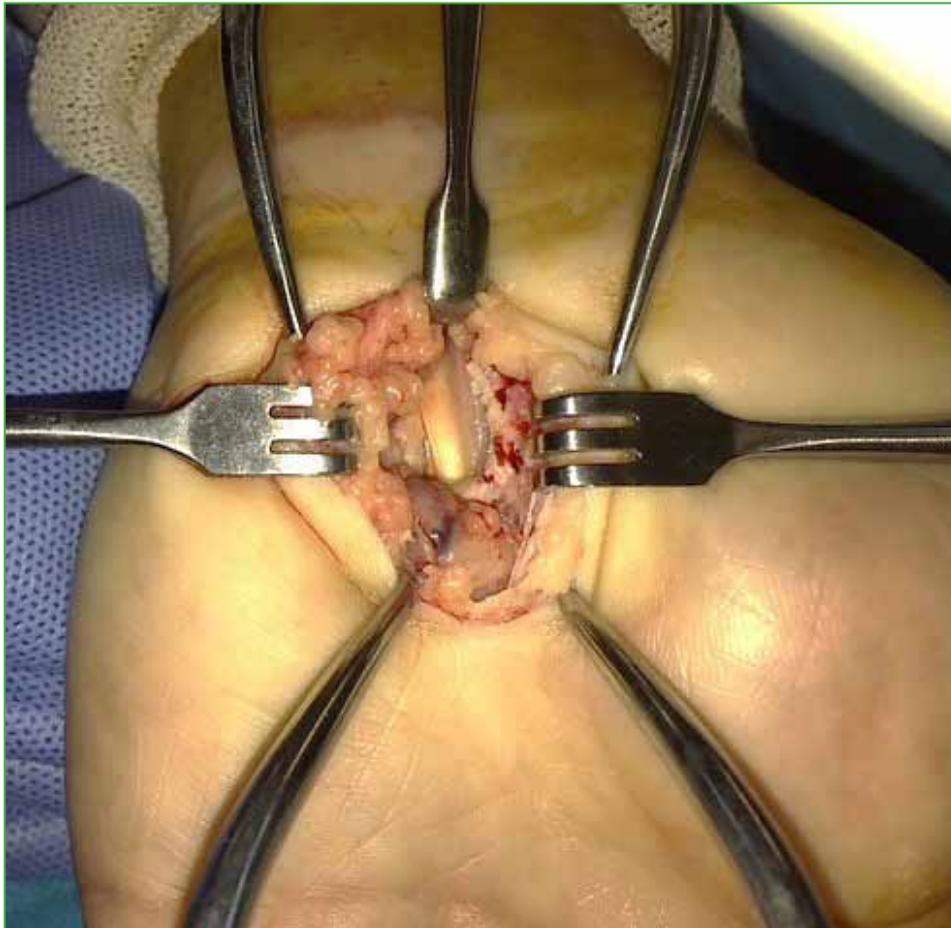


Figura 3. Nervio mediano descomprimido. Obsérvense la isquemia cutánea y el campo sin sangrado.

Análisis estadístico

Se emplearon la prueba t de Student bilateral para datos independientes y la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se evaluó a 89 pacientes con síndrome del túnel carpiano. Las características demográficas de cada grupo de estudio fueron comparables (Tabla 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas, a excepción de la actividad laboral. Las manos afectadas eran 21 derechas y 11 izquierdas en el grupo 1, y 37 derechas y 20 izquierdas en el grupo 2. Los pacientes eran 23 hombres y 66 mujeres, con un promedio de la edad de 66.9 años (rango 21-90), rangos de edad predominantes entre la sexta y séptima décadas de la vida.

Tabla 1. Características demográficas de los grupos

	Grupo 1 n (%)	Grupo 2 n (%)	Total	p
Sexo				0,38
Masculino	10 (31,2)	13 (22,8)	23	
Femenino	22 (68,8)	44 (77,2)	66	
Edad (media), años	67.5	66.81	66.97	0,4
Mano afectada				0,94
Izquierda	21 (65,7)	37 (64,9)	58	
Derecha	11 (34,3)	20 (35,1)	31	
Actividad laboral				0,007
Activo	25 (78,2)	28 (49,1)	53	
Retirado	7 (21,8)	29 (50,9)	36	

Todos refirieron estar satisfechos con el procedimiento anestésico. La intensidad del dolor evaluada por la escala analógica visual (Figura 4, Tabla 2) fue mayor en el grupo 2, con significancia estadística. La respuesta media al dolor durante la introducción de la aguja fue de $0,94 \pm 1,24$ en el grupo 1 y $1,63 \pm 3,03$ en el grupo 2 ($p = 0,006$) y, durante la inyección del líquido, fue de $0,62 \pm 1,15$ en el grupo 1 y $1,91 \pm 1,54$ en el grupo 2 ($p = 0,004$). Por último, la puntuación del dolor durante la cirugía fue $0,16 \pm 1,24$ en el grupo 1 y $1,91 \pm 1,54$ en el grupo 2 ($p = 0,001$).

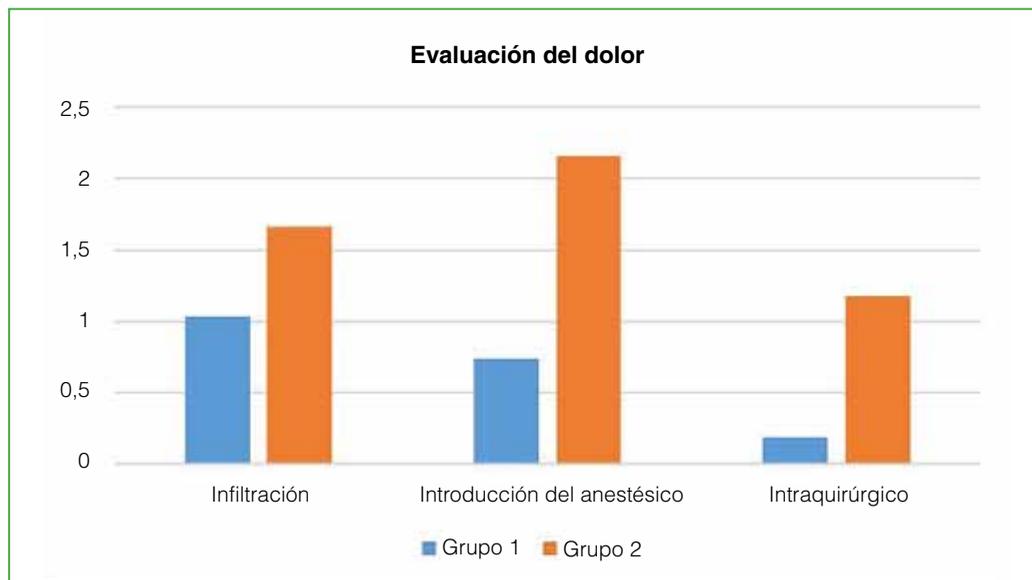


Figura 4. Comparación de la evaluación del dolor en tres situaciones diferentes.

Tabla 2. Análisis estadístico

	Grupo 1			Grupo 2			
Dolor (EAV)	Media	DE	IC95%	Media	DE	IC95%	p
Infiltración	0,94	1,24	0,49-1,38	1,63	3,03	0,82-2,43	0,006
Introducción del anestésico	0,62	1,15	0,2-1,04	1,91	1,54	1,5-2,31	0,004
Intraquirúrgico (h)	0,16	1,24	0,29-0,64	1,91	1,54	1,5-2,31	0,001
Cuando comió (h)	6,75	2,88	5,71-7,78	6,57	2,53	5,97-7,17	0,37

EAV = escala analógica visual; DE = desviación estándar; IC95% = intervalo de confianza del 95%.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en el posible desarrollo de síntomas intra- o posoperatorios. La ingesta posoperatoria de alimentos fue a las 6.75 ± 2.88 h en el grupo 1 y a las 6.57 ± 2.53 h en el grupo 2 ($p = 0,37$). Ningún paciente requirió hospitalización y la permanencia en el centro asistencial después de la cirugía osciló entre 1 y 3 h (Tabla 3). No hubo complicaciones isquémicas. El sangrado fue mínimo y no obstaculizó el acto quirúrgico.

La mayoría de los pacientes estudiados no refirió complicaciones en el posoperatorio inmediato, excepto uno del grupo 2 que sufrió braquialgia y uno del grupo 1 que refirió náuseas (Tabla 3).

El 81,25% del grupo 1 y el 87,72% del grupo 2 requirieron medicación posoperatoria ($p = 0,4$). El 96,88% del grupo 1 y el 98,25% del grupo 2 informaron que la calidad del sueño era buena ($p = 0,67$).

Casi todos los integrantes del grupo 1 (excepto uno) confirmaron que volverían a elegir este procedimiento en lugar de la anestesia general o un bloqueo regional, lo que arrojó un 96,9% de respuestas positivas, frente al 100% en el grupo 2 ($p = 0,27$).

Tabla 3. Comparación de síntomas y otros ítems

	Grupo 1	Grupo 2	p
Disnea	0%	0%	
Braquialgia	0%	1,75% (1)	
Hospitalización	0%	0%	
Cuidado por familiar	3,13% (1)	0%	
Náuseas, vómitos	3,13% (1)	0%	
Medicación posoperatoria	81,25% (26)	87,72% (50)	0,4
Calidad del sueño	96,88% (31)	98,25% (56)	0,67
Misma anestesia	96,8% (31)	100%	0,27

DISCUSIÓN

En 1979, Lichtman y cols.⁴ fueron unos de los primeros autores en publicar sus resultados con la anestesia local para la liberación del túnel carpiano bajo torniquete, sin sedación. Los resultados como procedimiento ambulatorio fueron satisfactorios en 93 pacientes.

Lalonde⁵ ha sido el autor que más difundió el uso de la anestesia local con epinefrina en la cirugía de la mano, sin torniquete en la extremidad superior. Este autor afirma que los casos de necrosis digital descritos antes fueron causados por la procaína y no por la epinefrina.

Una encuesta entre miembros de la *American Society for Surgery of the Hand* realizada por Duncan y cols.⁶ reveló que el 2,4% de los encuestados utilizaba exclusivamente anestesia general y el 19,9%, anestesia regional en todos sus pacientes. El uso de anestesia general habría aumentado considerablemente los costos del procedimiento en el hospital.

No hubo complicaciones isquémicas en ninguno de los dos grupos, si bien no se aplicó anestesia a nivel de los dedos, debido a la naturaleza del procedimiento quirúrgico. Asimismo, al no utilizar manguito hemostático y evitar el bloqueo regional o la anestesia general se simplificó el procedimiento y no se produjeron las molestias de las parestesias que suelen describirse con el bloqueo axilar o supraclavicular.

En un estudio comparativo aleatorizado de casos y controles que evaluó la inyección de lidocaína con el uso de torniquete o sin él para la hemostasia en pacientes sometidos a liberación bilateral, Braithwaite y cols.⁷ demostraron que el dolor intraoperatorio podía llegar a ser hasta dos veces más intenso con el uso de torniquete que solo con infiltración local más epinefrina. Emplearon una escala analógica visual para medir el dolor intraoperatorio y obtuvieron puntuaciones de 4,7 con el uso de torniquete y 2,2 sin torniquete (hemostasia por infiltración de lidocaína más epinefrina) ($p < 0,01$). Ralte y cols.⁸ publicaron conclusiones similares.

Coincidiendo con Braithwaite y cols.⁷ como en el procedimiento de anestesia local realizado en este estudio, únicamente se usa lidocaína sola o asociada con bupivacaína, en ambos casos con epinefrina (como se administra en consultorios odontológicos de todo el mundo), las comorbilidades de los pacientes, rara vez, son una preocupación.

La recuperación posanestésica fue rápida, aunque solo los pacientes del grupo 1 de nuestro estudio recibieron sedación y, en el otro grupo, no hubo anestesiólogo. Esta modalidad fue obligada por la falta de anestesiólogo en cada uno de los quirófanos del hospital público correspondiente. Sin embargo, había un anestesiólogo en los quirófanos adyacentes. Se entiende que puede haber objeciones desde el punto de vista medicolegal. Por ello, se considera que lo ideal es contar con un anestesiólogo en el propio quirófano.

A diferencia de la recomendación de Lalonde,⁹ consideramos que no sería conveniente realizar estas intervenciones en los consultorios externos, ni prescindir de los estudios previos de riesgo quirúrgico.

Gordley y Basu¹⁰ refieren que la lidocaína con epinefrina contiene conservantes ácidos que producen un pH de 3,5 a 4,5 y la lidocaína simple tiene un pH de 6,5 a 6,8. Por lo tanto, el uso de lidocaína (especialmente con epinefrina), a menudo, requiere amortiguar con bicarbonato de sodio para minimizar la sensación de ardor. En

cuanto a la comparación estadística entre los dos grupos analizados en este estudio, el efecto amortiguador de 1 cc de solución de bicarbonato de sodio 1 M cada 10 cc de lidocaína más bupivacaína en el grupo 1 presumiblemente pudo disminuir el dolor de la inyección del agente anestésico.

El impacto de la sedación administrada por un anesthesiólogo en el grupo 1 también podría explicar la diferencia significativa en el dolor durante la inyección y el procedimiento quirúrgico, entre ambos grupos. De todos modos, en el grupo 2, el valor principal de dolor por la escala analógica visual fue 1,91, significativamente bajo.

No se registraron diferencias significativas entre ambos grupos, salvo en el ítem dolor.

En cuanto a la forma de administración de la solución, se utilizó, como ya se señaló, la técnica descrita por Lalonde y Wong.¹¹

Cabe destacar que no fue el objetivo de este estudio el análisis de los resultados quirúrgicos a largo plazo.

El procedimiento de liberación del túnel carpiano bajo anestesia local con lidocaína más epinefrina y el agregado o no de bupivacaína y amortiguador de bicarbonato de sodio, sin manguito hemostático, ha demostrado ser seguro y no causar complicaciones. Sería recomendable el agregado de bupivacaína, aunque cuando se comparó a estos dos grupos, la anestesia no duró más con dicha adición.

El tiempo de anestesia es similar o inferior al de una anestesia general o regional y, al igual que en las anestias convencionales, se realiza antes de colocar los campos. Como el sangrado es mínimo, no prolonga la cirugía y tampoco requiere un tiempo adicional de hemostasia como es necesario al soltar el manguito hemostático.

Así, este procedimiento anestésico permite evitar tanto una anestesia más invasiva como la incomodidad del manguito hemostático sin provocar complicaciones isquémicas o un sangrado excesivo. Sin embargo, uno de los factores limitantes de nuestro estudio es la falta de un grupo de control con pacientes operados por síndrome del túnel carpiano en quienes se haya utilizado un manguito hemostático para comparar los resultados. Por lo tanto, las estimaciones de este tipo son cualitativas y basadas en estudios publicados y la experiencia personal de los autores con las anestias convencionales.

No utilizar un manguito hemostático, ni venda Esmarch, ni un dispositivo ecográfico para guiar el bloqueo regional y la duración estimada más breve del procedimiento en relación con los métodos convencionales (porque el procedimiento anestésico dura menos y no es necesario un tiempo de hemostasia adicional como sucede al liberar el manguito hemostático) implican una reducción de los costos. Aunque se recomienda la presencia de un anesthesiólogo, podría realizarse en entornos adecuados sin este profesional. No se recomienda su empleo sin estudios prequirúrgicos ni en ámbitos fuera del quirófano.

El sangrado fue mínimo y la visualización del campo quirúrgico, muy buena, lo que no prolongó el tiempo de cirugía. Los beneficios para los pacientes fueron no sufrir dolor local intra- o posoperatorio inmediato ni en el sitio habitual del torniquete. Asimismo, se notó cualitativamente un breve tiempo de permanencia en el centro asistencial comparado con el habitual, en procedimientos con bloqueo regional o anestesia general.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses.

ORCID de L. Poitevin: <https://orcid.org/0000-0002-8652-4723>

BIBLIOGRAFÍA

1. Lalonde DH, Wong A. Dosage of local anaesthesia in wide awake hand surgery. *J Hand Surg Am* 2013;38(10):2025-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.07.017>
2. Lalonde D, Bell M, Benoit P, Sparkes G, Drenkel K, Chang P. A multicentre prospective study of 3,110 consecutive cases of elective epinephrine use in the fingers and hand: the Dalhousie project clinical phase. *J Hand Surg Am* 2005;30(5):1061-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2005.05.006>

3. McKee DE, Lalonde DH, Thoma A, Glennie DL, Hayward JE. Optimal time delay between epinephrine injection and incision to minimize bleeding. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(4):811-4. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182818ced>
4. Lichtman DM, Florio RL, Mack GR. Carpal tunnel release under local anaesthesia: evaluation of the outpatient procedure. *J Hand Surg Am* 1979;4(6):544-6. [https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(79\)80007-6](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(79)80007-6)
5. Lalonde DH. "Hole-in-one" local anaesthesia for wide awake carpal tunnel surgery. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(5):1642-4. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f1c0ef>
6. Duncan KH, Lewis RC Jr, Foreman KA, Nordyke MD. Treatment of carpal tunnel syndrome by members of the American Society for Surgery of the hand: results of a questionnaire. *J Hand Surg Am* 1987;12(3):384-91. [https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(87\)80011-4](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(87)80011-4)
7. Braithwaite BD, Robinson GJ, Burge PD. Haemostasis during carpal tunnel release under local anaesthesia: a controlled comparison of a tourniquet and adrenaline infiltration. *J Hand Surg Br* 1993;18(2):184-6. [https://doi.org/10.1016/0266-7681\(93\)90103-m](https://doi.org/10.1016/0266-7681(93)90103-m)
8. Ralte P, Selvan D, Morapudi S, Kumar G, Waseem M. Haemostasis in open carpal tunnel release: tourniquet vs local anaesthetic and adrenaline. *Open Orthop J* 2010;4:234-6. <https://doi.org/10.2174/1874325001004010234>
9. Lalonde DH. *Wide awake hand surgery*. New York: Thieme Medical Publishers; 2016.
10. Gordley KP, Basu CB. Optimal use of local anaesthetics and tumescence. *Sem Plast Surg* 2006;20 (4):219-24. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951579>
11. Lalonde DH, Wong A. Local anaesthetics: what's new in minimal pain injection and best evidence in pain control? *Plast Reconstr Surg* 2014;134(4 Suppl 2):40S-49S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000679>