



Anestesia espinal con levobupivacaína hiperbárica al 0,75 % para artroscopia ambulatoria de rodilla: estudio aleatorio doble ciego que compara tres dosis diferentes

Spinal Anesthesia Using 0.75 % Hyperbaric Levobupivacaine for Outpatient Knee Arthroscopy: Randomized Double-Blind Study Comparing Three Different Doses

Fredy Ariza Cadena*, Luis Fernando González Arboleda*, Jaime Humberto Jordán*, Jorge Humberto Mejía Mantilla*, Carmen Sofía Cárdenas*, Rafael Ordóñez*, Paulo José Llinás**

Recibido: agosto 2 de 2010. Enviado para modificaciones: agosto 18 de 2010. Aceptado: agosto 31 de 2010.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la probabilidad de bloqueo motor a través del tiempo, al comparar tres dosis de levobupivacaína hiperbárica (LBPH) al 0,75 %, utilizando una técnica espinal unilateral.

Métodos. 180 pacientes ASA I-II entre 18 y 60 años programados para artroscopia unilateral de rodilla fueron aleatorizados prospectivamente a recibir 7,5 mg (n = 59), 9,37 mg (n = 61) y 11,25 mg (n = 60) de LBPH al 0,75 %, a través de una aguja Whitacre 27-gauge, y fueron dejados en decúbito lateral por cinco minutos. Un observador independiente evaluó el nivel de bloqueo motor y sensitivo luego del retorno a la posición supina, al final de la cirugía y cada diez minutos en UCPA hasta el alta.

Resultados. No hubo diferencias demográficas o en las tasas de falla de bloqueo al comparar los grupos. El tiempo de resolución completa del

SUMMARY

Objective. To assess the probability of motor block through time by means of a comparison between three doses of 0.75 % hyperbaric levobupivacaine (HLBP) using a unilateral spinal technique.

Methodos. 180 ASA I-II patients between 18 and 60 years of age scheduled for unilateral knee arthroscopy were randomized prospectively to receive 7.5 mg (n = 59), 9.37 mg (n = 61) and 11.25 mg (n = 60) of 0.75 % HLBP through a 27-gauge Whitacre needle, and were left in a lateral decubitus position for five minutes. An independent observer assessed the level of motor and sensory block after returning to the supine position, at the end of surgery, and every ten minutes in the PACU until discharge.

Results. There were no differences in demographics or failure rates among the groups among the groups. The time for complete resolution of the

* Depto de Anestesiología, Reanimación y Clínica del Dolor. fredyariza@hotmail.com

** Departamento de Ortopedia. Fundación Valle de Lili. Depto de Anestesiología, centro de ortopedia y fracturas, Cali, Colombia. Correspondencia a Fredy Ariza Cadena. fredyariza@hotmail.com

bloqueo motor fue menor cuando se utilizó 7,5 mg (145 ± 49 frente a 156 ± 65 frente a $170 \pm 70,5$ min., respectivamente. $P = 0,006$), así como los tiempos de permanencia en UCPA (155 ± 45 frente a 178 ± 70 frente a 184 ± 72 min., respectivamente, $P = 0,004$), sin diferencias en los tiempos de resolución del bloqueo sensitivo. La probabilidad de resolución del bloqueo motor a los 200 min. fue significativamente mayor en el grupo de 7,5 mg [0,95 (95 % CI 0,84 - 0,98) frente a 0,80 (0,67 - 0,88) frente a 0,73 (0,59 - 0,82), respectivamente. OR: 1,84 (95 % CI 1,28 - 2,64)].

Conclusión. 7,5 mg de LBPH al 0,75 % por vía espinal es una dosis eficaz y segura en pacientes sometidos a procedimientos artroscópicos unilaterales de rodilla, lo que disminuye significativamente su estancia en recuperación y la duración del bloqueo motor.

Palabras clave: Anestesia raquídea, anestésicos locales, procedimientos quirúrgicos ambulatorios, artroscopia, rodilla (Fuente: DeCS, BIREME).

INTRODUCCIÓN

La anestesia espinal para procedimientos ambulatorios de miembros inferiores podría considerarse una técnica con varias ventajas sobre la anestesia general, cuando se evalúa la utilización de recursos, la satisfacción del paciente y la analgesia tanto intraoperatoria como en el postoperatorio inmediato (1). Publicaciones recientes han mostrado que dosis bajas de anestésico local asociadas con lateralización del bloqueo agilizan la aparición de condiciones óptimas al momento del alta y un menor consumo de opioides postoperatorios (2,3). La bupivacaína racémica espinal en dosis bajas para procedimientos artroscópicos de rodilla muestra un perfil clínico adecuado, pero poco se sabe acerca del comportamiento de su isómero levógiro considerado como una alternativa con menores efectos cardiovasculares, similar potencia y un comportamiento clínico equiparable (4-6).

La *levo*-bupivacaína (LBP) es un enantiómero simple del hidroclorehidrato de bupivacaína, descrita químicamente como (*S*)-1-butyl-2-piperidylformo-2', 6'-xylidide hidroclorehidrato. Su perfil farmacodinámico por vía subaracnoidea permite un mayor bloqueo sensitivo que motor, respec-

motor block was shorter when 7.5 mg were used (145 ± 49 vs. 156 ± 65 vs. 170 ± 70.5 min, respectively. $P = 0,006$). Length of stay in the PACU was also shorter (155 ± 45 vs. 178 ± 70 and 184 ± 72 min, respectively, $P = 0,004$), with no difference in the time periods for the resolution of the sensory block. The probability of block resolution after 200 minutes was significantly higher in the group receiving 7.5 mg [0.95 (95 % CI 0.84 - 0.98) vs. 0.80 (0.67 - 0.88) vs. 0.73 (0.59 - 0.82), respectively. OR: 1.84 (95 % CI 1.28 - 2.64)].

Conclusions. The spinal administration of 7.5 mg of 0.75 % HLBP is effective and safe in patients undergoing unilateral arthroscopic procedures of the knee. This reduces length of stay in the recovery room and the duration of the motor block.

Keywords: Spinal anesthesia, levobupivacaine, ambulatory surgical procedures, arthroscopy, knee (Source: MeSH, NLM).

INTRODUCTION

Spinal anesthesia for outpatient procedures of the lower limbs may have several advantages over general anesthesia in terms of the use of resources, patient satisfaction and intra-operative and immediate post-operative analgesia (1). Recent publications have shown that low doses of local anesthetic associated with lateralized blocks are quick to create optimum conditions at the time of discharge, with lower use of post-operative opioids (2,3). Low-dose spinal racemic bupivacaine for arthroscopic procedures of the knee has been shown to have an adequate clinical profile, although little is known about the behavior of its levogiric isomere that has been considered as an alternative with lower cardiovascular effects, similar potency and comparable clinical performance (4-6).

Levobupivacaine (LBP) is a simple enantiomere of bupivacaine hydrochloride chemically described as (*S*)-1-butyl-2-piperidylformo-2', 6'-xylidide hydrochloride. Its pharmacodynamics in subaracnoidal administration allows for a greater sensory block as compared to racemic bupivacaine when isobaric solutions are

to a la bupivacaína racémica cuando se utilizan soluciones isobáricas (7). Paradójicamente, los datos obtenidos de estudios donde se comparan soluciones hiperbáricas sugieren un mayor tiempo de resolución del bloqueo espinal cuando se usan dosis equipotentes en concentraciones iguales (0,5 %, 8 mg) (8).

Poco se han estudiado los efectos comparativos de dosis decrecientes de LBP en cuanto a la duración del bloqueo motor y la calidad de analgesia intraoperatoria, y no es claro si existe una diferencia clínica real en cuanto a las ventajas que promueven el uso de este s-enantiómero en dosis bajas por vía espinal. El objetivo de este estudio clínico aleatorizado fue evaluar la probabilidad de bloqueo motor a través del tiempo y el perfil clínico, al comparar tres diferentes dosis de LBP hiperbárica (LBPH) al 0,75 % (7,5, 9,37 y 11,25 mg), utilizando una técnica espinal unilateral corta (cinco minutos) y recrear la situación de muchas salas de cirugía donde el bloqueo se realiza en el quirófano mismo y donde el manejo eficaz de los tiempos de inducción es fundamental para la realización de jornadas arduas de cirugía artroscópica ambulatoria unilateral de rodilla.

MÉTODOS

Con aprobación del CIEM se diseñó un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego de grupos paralelos, con una relación 1:1:1, en el que se incluyeron, previo consentimiento informado, pacientes con estado físico ASA I-II, entre 18 y 60 años, programados para artroscopia ambulatoria unilateral de rodilla en un hospital universitario de nivel IV y en una clínica privada de cirugía ortopédica. Fueron excluidos aquellos sujetos con patologías cardíacas o pulmonares no compensadas, quienes hubiesen consumido antiplaquetarios o anticoagulantes durante la última semana previa al procedimiento y pacientes programados para procedimientos adicionales no artroscópicos, bilaterales o reconstrucciones ligamentarias complejas.

Prevía monitorización estándar no invasiva, todos los pacientes recibieron un bolo de lactato de Ringer de 5 ml/kg, posterior a lo cual fueron colocados en posición decúbito lateral con el miembro por intervenir en posición dependiente, tratando

used (7). Paradoxically, results from studies comparing hyperbaric solutions suggest longer spinal block resolution times when equal concentrations of equipotent doses are used (0.5 %, 8 mg) (8).

There are hardly no comparative studies regarding the effects of decreasing doses of LBP in terms of the duration of the motor block and the quality of the intra-operative analgesia, and it is not clear whether there is a true clinical difference in terms of the advantages of the spinal use of low doses of this s-enantiomere. The objective of this comparative randomized clinical trial was to assess the clinical profile and motor block probability through time using three different doses of 0.75 % hyperbaric LBP (HLBP) (7,5, 9,37 and 11,25 mg) with a short (5 minutes) unilateral spinal technique, recreating the situation of many operating rooms where the block is performed in the OR and where the effective management of the induction time is critical during the highly-demanding periods of outpatient unilateral arthroscopic procedures in the knee.

METHODS

A prospective randomized double-blind study of parallel groups on a 1:1:1 ratio was designed with the approval of the IRB. The study included, prior informed consent, ASA I-II patients between 18 and 60 years of age scheduled for unilateral outpatient knee arthroscopy in a level IV university hospital and in a private orthopedic surgery clinic. Patients with uncompensated cardiac or pulmonary disorders who had used anti-platelet aggregation or anticoagulant medications during the week prior to the procedures, and patients scheduled for additional non-arthroscopic, bilateral procedures, or complex ligament reconstructions were excluded.

Using non-invasive standard monitoring, all patients received one bolus dose of 5 ml/kg of Ringer's lactate and were then positioned in lateral decubitus with the limb to be operated in a dependent position, trying to maintain the table in a level as neutral as possible. After one bolus dose of midazolam IV (0.05 mg/kg), the

de mantener el nivel de la mesa quirúrgica lo más neutral posible. Luego de un bolo de midazolam IV (0,05 mg/kg) se realizó la punción lumbar por abordaje medial en los interespacios L2-L3 o L3-L4, utilizando una aguja espinal Whitacre 27-gauge, momento en el cual fueron asignados aleatoriamente a recibir 7,5 mg (grupo Levo-7,5, $n = 59$), 9,37 mg (grupo Levo-9,37, $n = 61$) y 11,25 mg (grupo Levo-11,25, $n = 60$) de LBPH al 0,75 %. La aleatorización se realizó con base en una asignación en bloques balanceados dinámicos y mediante un sistema de sobres cerrados.

Luego de obtener líquido cefalorraquídeo de manera libre, el orificio lateral de la aguja fue dirigido hacia el miembro dependiente. La dosis generada por el sobre de aleatorización fue envasada en una jeringa de 3 ml y aplicada a través de la aguja espinal, a una velocidad de 0,1 ml/seg., sin posteriores maniobras de aspiración al final de la inyección. Cada asignación y aplicación del medicamento fue realizada por uno de los anestesiólogos participantes de este estudio que estuviera disponible, siempre y cuando no formara parte directa del manejo intraoperatorio durante cirugía. Todos los pacientes se dejaron en la misma posición por un periodo de cinco minutos, luego de lo cual retornaron a la posición supina, para dar inicio al procedimiento artroscópico.

Un observador independiente cegado a la dosis asignada evaluó el bloqueo motor y sensitivo solamente del lado quirúrgico, inmediatamente después del retorno a la posición supina y luego de colocar los vendajes sobre el sitio quirúrgico al final de la cirugía. El bloqueo motor fue evaluado utilizando la escala modificada de Bromage (1 = incapaz de mover los pies o las rodillas; 2 = capaz de mover sólo los pies; 3 = empieza a mover las rodillas; 4 = debilidad detectable de la cadera en supino [flexión completa de rodillas]; 5 = no se detecta debilidad de la cadera en supino; 6 = capaz de doblar parcialmente las rodillas, estando de pie).

El bloqueo sensitivo fue evaluado según la tolerancia a la estimulación eléctrica transcutánea (EET) determinada en cuatro sitios quirúrgicos comunes: cara lateral de tobillo (S1), cara medial de la rodilla (L3), región inguinal (T12) y ombligo (T10), mediante un estimulador de nervio peri-

lumbar puncture was performed through a medial approach into the L2-L3 or L3-L4 intervertebral spaces using a 27-gauge spinal Whitacre needle. At that point, patients were randomly assigned to receive 7.5 mg (Levo-7.5 group, $n = 59$), 9.37 mg (Levo-9.37 group, $n = 61$) or 11.25 mg (Levo-11.25 group, $n = 60$) of 0.75 % HLBP. Randomization was based on a dynamic balanced block, using a close-envelope allocation system.

After the expression of free cerebral-spinal fluid, the needle was directed towards the dependent limb. The dose mandated by the randomization envelope was placed in a 3 ml syringe and administered through the spinal needle at a rate of 0.1 ml/sec, with no additional aspiration maneuvers at the end of the injection. Each allocation and administration of the drug was conducted by any one of the anesthesiologists participating in the study who was available, as long as he/she was not directly responsible for the intra-operative management of the patient. All patients were kept in the same position for a period of five minutes before placing them back in a supine position for the start of the arthroscopic procedure.

An independent observer, blinded to the allocated dose, was responsible for assessing the motor and sensory blocks only on the operated side, immediately after returning the patient to the supine position and once the dressings had been placed on the surgical site upon completion of the procedure. The motor block was assessed using the modified Bromage scale (1 = unable to move feet or knees; 2 = able to move only the feet; 3 = starts to move the knees; 4 = detectable hip weakness in supine position [complete knee flexion]; 5 = no detectable hip weakness in supine position; 6 = able to bend knees partially while standing).

The sensory block was assessed on the basis of patient tolerance to transcutaneous electrical stimulation (TES) measured at four common surgical sites, namely, lateral aspect of the ankle (S1), medial aspect of the knee (L3), inguinal region (T12) and umbilicus (T10), using a peripheral nerve stimulator (Ministim®

férico (ENP Ministim® model MS-IV, Organon, Dublín, Irlanda), debidamente calibrado, usando tétanos de 50-Hz por cinco segundos inicialmente a 10 mA, hasta un máximo de 60 mA. Este límite máximo fue escogido con base en estudios previos que mostraron que EET a 60 mA eran equivalentes a la intensidad de la estimulación causada por una incisión quirúrgica (9,10).

Al momento de inicio del procedimiento, el anesthesiólogo encargado del caso, quien había sido previamente instruido sobre la metodología, evaluó y registró la calidad de la analgesia intraoperatoria como suficiente, parcialmente suficiente o insuficiente. En el caso de hallar parcialmente insuficiente el bloqueo, se consideró la administración de un bolo de 50 mcg de fentanyl y 1-2 mg de midazolam, seguido de un lapso de cinco minutos para continuar. Si llevado a cabo este tiempo las condiciones de analgesia eran inadecuadas para continuar con el procedimiento, se procedía a realizar inducción y mantenimiento bajo anestesia general. Todos los pacientes recibieron al final del procedimiento una infiltración intraarticular de 20 ml de bupivacaína al 0,25 %. No se utilizó torniquete en ningún caso.

La hipotensión relevante (disminución > 30 % de la presión sistólica de base) fue tratada mediante bolos de 1 mg de etilefrina (Effortil; Boehringer Ingelheim, Colombia) por vía endovenosa hasta obtener presiones adecuadas; la presencia de bradicardia (< 50 latidos/min.) fue tratada con bolos de 0,5 mg de atropina por vía endovenosa. Si se evidenciaban saturaciones de pulso inferiores a 92 %, se administró oxígeno por cánula nasal a 3 Lt/min. Cualquier evento adverso durante el intraoperatorio fue registrado en el formato único de recolección de datos intraoperatorio. Al finalizar el procedimiento, todos los pacientes recibieron una dosis de dipirone (metamizol) 2,5 g y/o diclofenaco sódico 75 mg por vía endovenosa.

Independiente del curso del intraoperatorio, todos los pacientes continuaron su seguimiento por una enfermera cegada al grupo de aleatorización y previamente entrenada sobre la metodología de evaluación, desde su llegada inmediata a la UCPA y cada diez minutos, hasta el momento en que se consideró que tanto el bloqueo motor como el

PNS model MS-IV, Organon, Dublin, Ireland), correctly calibrated, and 50-Hz tetanus during five seconds, initially at 10 mA, up to a maximum of 60 mA. The top limit was selected on the basis of prior studies that had shown that TES at 60 mA was equivalent to the intensity of the stimulus caused by a surgical incision. (9,10)

At the start of the procedure, the anesthesiologist in charge of the case, who had been instructed previously on the methodology, assessed and recorded the quality of the intra-operative analgesia as sufficient, partially sufficient or insufficient. In the event the block was found to be partially insufficient, the administration of a 50 µg bolus of fentanyl and 1-2 mg of midazolam was considered, followed by a five-minute waiting time before continuing. If after that time period the analgesia was inadequate to continue with the procedure, induction was performed and the patient was maintained under general anesthesia. All patients received an intra-articular infiltration of 20 ml of 0.25 % bupivacaine at the end of the procedure. In no case was a tourniquet used.

Relevant hypotension (fall > 30 % from baseline systolic pressure) was treated using an IV bolus dose of ethylefrine 1 mg (Effortil; Boehringer Ingelheim, Colombia) until adequate blood pressure was obtained; the presence of bradycardia (< 50 beats/min) was treated with IV boluses of atropine 0.5 mg. In the event of evidence of pulse saturations below 92 %, oxygen by nasal cannula was administered at a rate of 3 Lt/min. All adverse events during the intra-operative period were recorded in the intra-operative data collection form. At the end of the procedure, all patients received one dose of dipirone (metamizol) 2.5 g and/or sodium diclofenac 75 mg IV.

Regardless of the intra-operative course, all patients were followed by a nurse blinded to the randomization group and who had received training regarding the protocol, from the moment they arrived at the PACU and then every ten minutes until both the motor and the sensory blocks were considered to have fully

sensitivo hubiesen sido resueltos por completo. Durante este periodo se registró la presencia de eventos adversos y la necesidad de fármacos para analgesia diferentes a los estipulados en el protocolo. Se consideraron criterios para el alta, la presencia de signos vitales estables, la capacidad para tolerar líquidos por vía oral y la ausencia de dolor o náusea. Todos los pacientes fueron instruidos en consultar a urgencias si se presentaba cefalea importante, dolor de espalda, alteraciones neurológicas en los miembros inferiores, o cualquier otro síntoma atípico.

Durante toda la investigación se realizaron calibraciones periódicas del ENP para garantizar la correcta evaluación del bloqueo sensitivo. Se planeó un análisis interino para definir la viabilidad y la seguridad del estudio a la mitad del reclutamiento. De igual forma, durante ese periodo se realizó una prueba de concordancia interobservador (índice Kappa) con dos observadores cegados que evaluaron simultáneamente a 13 (8 %) del total de sujetos.

El cálculo de la muestra requerida para el presente estudio se basó en la media y la desviación estándar para la resolución del bloqueo motor reportadas previamente (2,3). Se calculó que se necesitarían 165 pacientes para detectar una diferencia en el OR de bloqueo motor de 0,5 a los 200 minutos, utilizando un error α de 0,05 y un poder de 0,8. Sin embargo, presuponiendo alrededor de un 10 % de faltantes de información y/o pérdidas, se aproximó la muestra total a 180 pacientes (60 por grupo) utilizando la fórmula de Schoenfeld para análisis de tiempo de falla, al presumir que todos los pacientes eventualmente presentarían el evento.

El análisis fue realizado por un estadístico independiente utilizando el programa Stata 11.0 (StataCorp, LP). Se realizaron estadísticas descriptivas de las variables continuas; se estimó la distribución de los datos así como sus medidas de tendencia central y de dispersión. Ya que se presumía que la distribución del bloqueo motor y tiempo de descarga producirían una desviación de los datos hacia la derecha, lo cual no cumpliría con los criterios de normalidad y homogeneidad implícitos en el análisis de varianza, se decidió realizar de manera alterna una transformación logarítmica para intentar normalizar las distribuciones.

resolved. During this period, the presence of adverse events and the need for analgesics other than those included in the protocol were recorded. Discharge criteria included stable vital signs, the ability to tolerate liquids by mouth and the absence of pain or nausea. All patients were instructed to come to the emergency room in the event of significant headache, back pain, neurological alterations in the lower limbs, or any other atypical symptom.

Throughout the research, the PNS was periodically calibrated in order to ensure correct assessment of the sensory block. An interim analysis was planned in order to determine study safety and viability halfway into the recruitment process. An inter-observer agreement test (Kappa index) was also performed during this period where two blinded observers assessed 13 (8 %) of the total number of subjects simultaneously.

The estimated sample size for this study was based on the mean and standard deviation for motor block resolution previously reported. (2,3) It was estimated that 165 patients would be required in order to detect an OR difference in motor block of 0.5 at 200 minutes, using an α error of 0.05 and a power value of 0.8. However, assuming approximately 10 % missing or lost information, the total sample was approximated to 180 patients (60 per group) using the Schoenfeld formula analyzing time to failure, based on the assumption that all patients would eventually present the event.

The analysis was conducted by an independent statistician using the Stata 11.0 software (StataCorp, LP). Continuous variables were statistically described, and data distribution as well as central and scatter trends were estimated. Considering that the assumption was that the motor block distribution and the discharge time would skew the data to the right, departing from the normalcy and homogeneity criteria implicit in the variance analysis, it was decided to perform an alternative logarithmic transformation in an attempt at normalizing the distributions.

Dado lo anterior, para la comparación entre grupos se utilizaron los métodos de Bonferroni y Wilcoxon en el caso de variables continuas (si no se cumplían los criterios de normalidad). Las variables categóricas fueron analizadas mediante la prueba de χ^2 , estimado por el log de la verosimilitud (log likelihood). Se construyeron curvas de probabilidad de tiempo para la resolución del bloqueo motor, al utilizar curvas de sobrevida globales y luego estratificar por grupo de tratamiento. Una vez calculados los IC 95 %, se estimó la significancia estadística mediante la prueba de *log-rank test*. Si las curvas de sobrevida (Kaplan Meier) no reportaban diferencias significativas entre los grupos, se planteó la posibilidad de realizar un ajuste de las razones de tasas por las covariadas incluidas mediante modelos multivariados de riesgos proporcionales (modelo de Cox). No se planeó realizar análisis de subgrupos.

RESULTADOS

Entre junio de 2006 y diciembre de 2009 se aleatorizaron, hasta completar el tamaño de muestra, a 183 pacientes sucesivos, de los cuales 3 tuvieron que ser retirados del análisis debido a que no recibieron el tratamiento asignado ($n = 2$) y por datos incompletos en recuperación ($n = 1$) (figura 1). A partir de la aleatorización número 102 se adicionó previa verificación de condiciones por el CIEM y el Instituto de Investigaciones Clínicas (IIC) de la Fundación Valle del Lili, un nuevo centro que participó reclutando pacientes de manera simultánea hasta el final del estudio.

Se analizaron los 180 pacientes restantes (grupo Levo-7,5, $n = 59$; grupo Levo-9,37; $n = 61$ y grupo Levo-11,25, $n = 60$), sin encontrar diferencias en las variables demográficas al analizar los tres grupos entre sí (tabla 1). En ninguno de los grupos se presentaron episodios de inestabilidad hemodinámica que requirieran maniobras adicionales de expansión de volumen o vasopresores. Las evaluaciones realizadas de manera dual mostraron un grado significativo de concordancia interobservador (K de Cohen = 0,775; $p < 0,001$) para las valoraciones sucesivas de bloqueo motor y sensitivo.

Al analizar el número de pacientes con bloqueo ineficaz para realizar el procedimiento quirúrgi-

In view of the above, the Bonferroni and Wilcoxon methods were used for comparison between the groups in the case of continuous variables (if the normalcy criteria were not met). Categorical variables were analyzed using the χ^2 test, estimated on the basis of the log likelihood. Probability curves of time to motor block resolution were built using overall survival curves and stratification by treatment group. Once the 95 % CI were calculated, statistical significance was estimated using the *log-rank test*. The possibility of adjusting ratios by covariates was determined using proportional risk multivariate models (Cox model), in the event the survival curves (Kaplan Meier) did not report significant differences between the groups. No subgroup analysis was considered.

RESULTS

Between June 2006 and December 2009, 183 consecutive patients were randomized until the sample size was completed. Of the 183, three had to be excluded from the analysis because they did not receive the treatment allocated ($n = 2$), and because of incomplete recovery-room data ($n = 1$) (Fig. 1). After randomization number 102, a new center was added, prior verification by CIEM and the Fundación Valle del Lili Clinical Research Institute (CRI). This center recruited patients simultaneously until the end of the study.

The remaining 180 patients were included in the analysis (Levo-7.5 group, $n = 59$; Levo-9.37 group, $n = 61$ and Levo-11.25 group, $n = 60$), and no differences were found in the demographic variables as a result of the analysis between the groups (table 1). There were no episodes of hemodynamic instability requiring additional volume expansion maneuvers or the use of vasopressors in any of the groups. Dual assessments showed a significant degree of inter-observer agreement (Cohen's $K = 0.775$; $p < 0,001$) for consecutive motor and sensory block assessments.

When analyzing the patients in whom the block was insufficient to perform the surgical procedure, no significant differences were found (2/59 vs. 3/61 vs. 2/60 for the Levo-7.5, 8.25

co no se evidenciaron diferencias significativas (2/59 frente a 3/61 frente a 2/60 para los grupos Levo-7,5, 8,25 y 11,25, respectivamente; $p = 0,303$). Treinta y tres pacientes (56 %) en el grupo Levo-7,5, 27 (44 %) del grupo Levo-9,37 y 21 (35 %) del grupo Levo-11,25 fueron capaces de pasarse por sí solos a la camilla al final de cirugía ($p = 0,022$) (tabla 2).

Los tiempos en que se alcanzó la resolución completa del bloqueo motor fueron significativamente diferentes al comparar los grupos (145 ± 49 min. grupo Levo-7,5, 156 ± 65 min. grupo Levo-9,37 y $170 \pm 70,5$ min. grupo Levo-11,25; $p = 0,006$), sin diferencias en los tiempos de resolución del bloqueo sensitivo (tabla 2). El tiempo de permanencia en UCPA también fue significati-

and 11.25 groups, respectively; $p = 0,303$). Thirty-three patients (56 %) in the Levo-7.5 group, 27 (44 %) in the Levo-9.37 group and 21 (35 %) in the Levo-11.25 group were able to walk to the stretcher on their own at the completion of the surgical procedure ($p = 0.022$) (table 2).

Times to achieve complete motor block resolution were significantly different in the comparison between the groups (Levo-7.5 group, 145 ± 49 min; Levo-9.37 group, 156 ± 65 min; Levo-11.25 group, 170 ± 70.5 min; $p = 0,006$), with no differences in times to achieve complete sensory block resolution (table 2). Length of stay in the PACU was also significantly shorter for the Levo-7.5 group ($155 \pm$

Figura 1. Flujograma de reclutamiento, seguimiento y análisis

Figure 1. Flow diagram for recruitment, follow-up and analysis

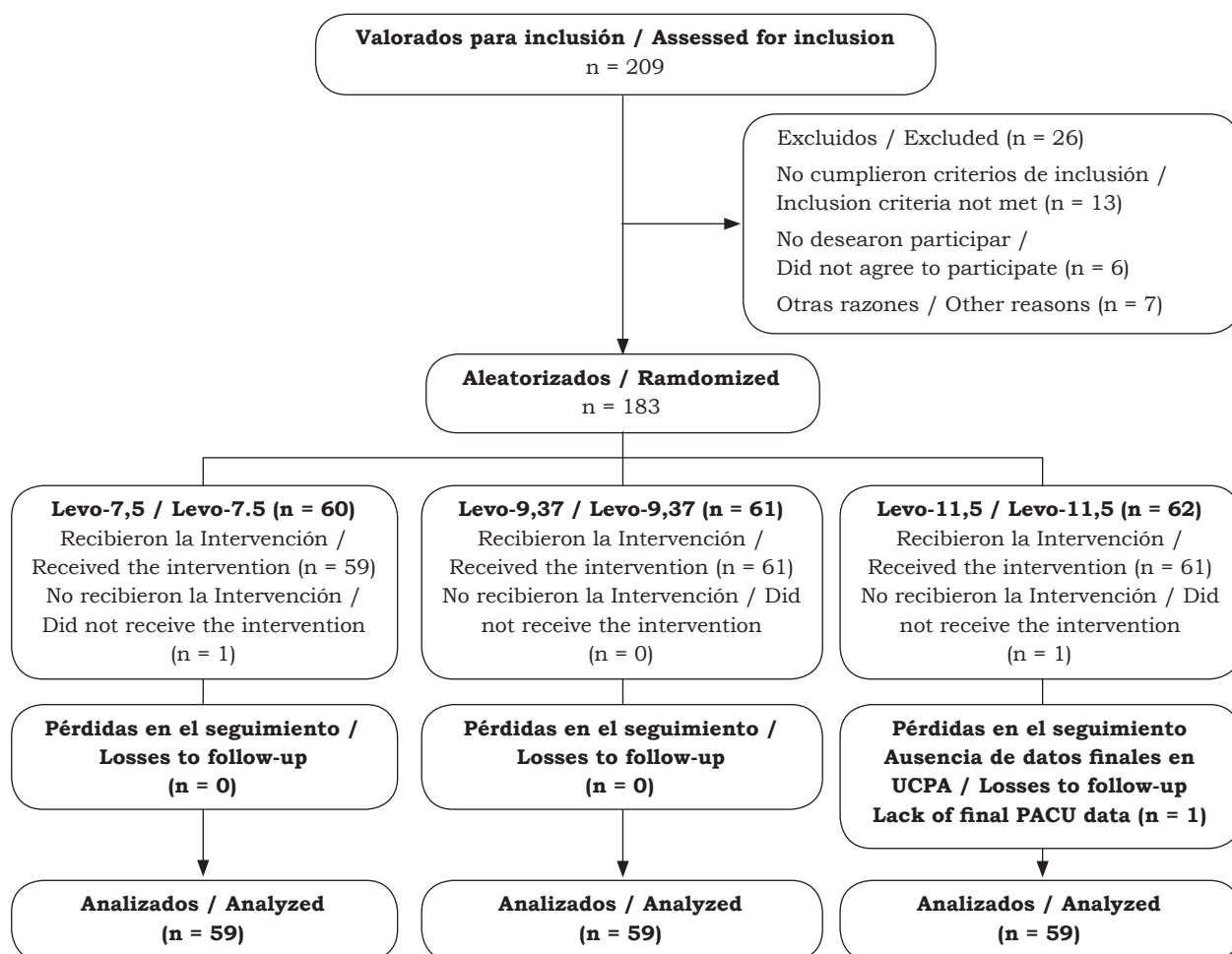


Tabla 1. Datos demográficos y tiempos quirúrgicos

	Levo- 7,5 n = 59	Levo- 9,37 n = 61	Levo- 11,25 n = 60	P
Edad (años)	42 ± 13	47 ± 13	44 ± 12	0,131
Peso (kg)	74,7 ± 12,3	73,3 ± 11,4	75,7 ± 13,9	0,565
Talla (cm)	168 ± 9	167 ± 6	168 ± 9	0,801
ASA I/II	50/9	47/14	49/11	0,654
Tiempo quirúrgico (min.)	30 ± 17	30 ± 12	26 ± 14,5	0,440
Artroscopia diagnóstica/ terapéutica	1/58	2/59	1/59	0,789

Valores representados como medias ± DE excepto para el tiempo quirúrgico (mediana ± IQR).

Table 1. Demographic data and surgical times

	Levo- 7.5 n = 59	Levo- 9.37 n = 61	Levo- 11.25 n = 60	P
Age (years)	42 ± 13	47 ± 13	44 ± 12	0.131
Weight (kg)	74.7 ± 12.3	73.3 ± 11.4	75.7 ± 13.9	0.565
Height (cm)	168 ± 9	167 ± 6	168 ± 9	0.801
ASA I / II	50 / 9	47 / 14	49 / 11	0.654
Surgical time (min)	30 ± 17	30 ± 12	26 ± 14.5	0.440
Diagnostic / therapeutic arthroscopy	1 / 58	2 / 59	1 / 59	0.789

Values are expressed as the mean ± SD except for the surgical time (median ± IQR).

Tabla 2. Variables intraoperatorias y de recuperación

Table 2. Intra-operative and recovery variables

	Levo-7,5 n = 59	Levo-9,37 n = 61	Levo-11,25 n = 60	P
Bloqueo suficiente para realizar el procedimiento Sufficient block to undertake the procedure	57	58	59	0,789
Conversión a anestesia general Conversion to general anesthesia	2	3	1	0,303
Paso a la camilla sin ayuda al final de cirugía [n (%)] Move to the stretcher with no help0 at the end of the surgery [n (%)]	33 (56)	27 (44,2)	21 (35)	0,022*
Resolución completa del bloqueo motor (min.) Complete resolution of the motor block (min)	145 ± 49	156 ± 65	170 ± 70,5	0,006*
(log min.) (log min)	4,9 ± 0,34	5,05 ± 0,33	5,11 ± 0,36	
Resolución completa del bloqueo sensitivo (min.) Complete resolution of the sensory block (min)	118 ± 57	136 ± 60	135,5 ± 50	0,056
(log min.) (log min)	4,7 ± 0,39	4,82 ± 0,42	4,86 ± 0,46	
Estancia en UCPA (min.) Length of stay in the PACU (min)	155 ± 45	178 ± 70	183,5 ± 72	0,008*

Valores representados como frecuencias absolutas y proporciones. Se resaltan (*) los datos significativamente diferentes / Values expressed as absolute frequencies and proportions. Significantly different data are highlighted (*)

Los tiempos de resolución del bloqueo fueron tomados desde el momento de aplicación de LBPH (medianas ± IQR) / Block resolution time measurements were started as soon as the HLBP was administered (median ± IQR).

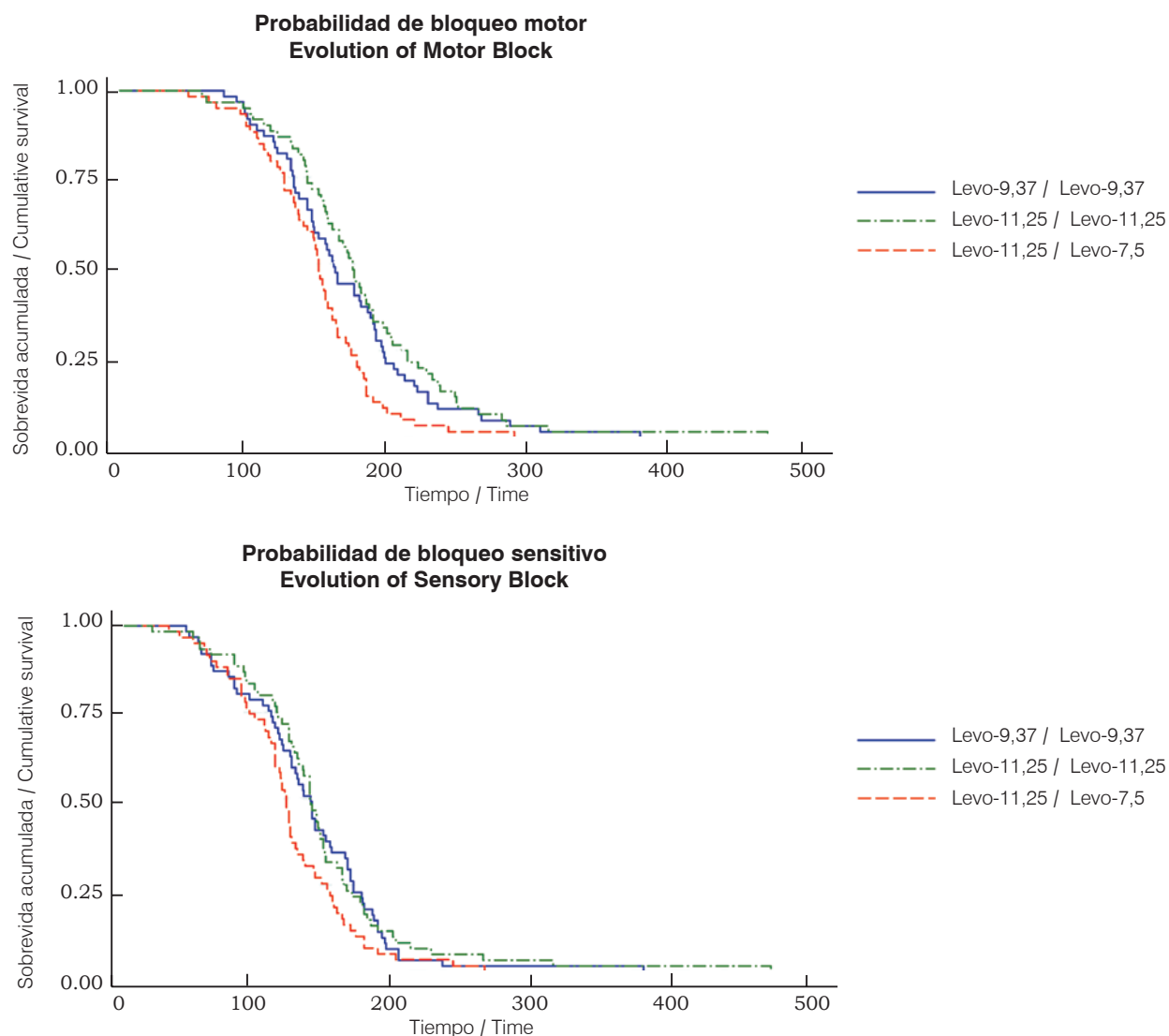
Log min. = transformación logarítmica de la variable *tiempo* en minutos / Log min = logarithmic transformation of the *time* variable in minutes.

vamente menor para el grupo Levo-7,5 (155 ± 45 frente a 178 ± 70 y 184 ± 72 ; $p = 0,004$). La posibilidad de presentar bloqueo motor a los 200 minutos luego de la inyección intratecal fue significativamente mayor para el grupo Levo-7,5 [0,95 (IC 95 % 0,84-0,98) frente a 0,80 (0,67 - 0,88), frente a 0,73 (0,59 - 0,82)], al analizar las tablas de resolución a través del tiempo (Figura 2 y Tabla 3. OR: 1,84 [IC 95 % 1,28-2,64], *log-rank test*; $p = 0,001$).

45 vs. 178 ± 70 and 184 ± 72 ; $p = 0,004$). The possibility of presenting motor block 200 minutes after the intra-thecal injection was significantly greater in the Levo-7.5 group [0,95 (95 % CI 0.84-0.98) vs. 0.80 (0.67-0.88), vs. 0.73 (0.59-0.82)], when analyzing the resolution through time (figure 2 and table 3. OR: 1.84 [95 % CI 1.28-2.64], *log-rank test*; $p = 0,001$).

Figura 2. Probabilidad de bloqueo motor (A) y sensitivo (B) a través del tiempo con 7,5 mg (grupo Levo-7,5, $n = 59$), 9,37 mg (grupo Levo-9,37, $n = 61$) y 11,25 mg (grupo Levo-11,25, $n = 60$) de levo-bupivacaína hiperbárica al 0,75 %, utilizando una técnica espinal unilateral de inyección única

Figure 2. Probability of motor (A) and sensory (B) block through time with 7.5 mg (Levo-7.5 group, $n = 59$), 9.37 mg (Levo-9.37 group, $n = 61$) and 11.25 mg (Levo-11.25 group, $n = 60$) of 0.75 % hyperbaric levo-bupivacaine using a single-injection unilateral spinal technique



Ninguno de los pacientes presentó eventos adversos en UCPA o requirió estrategias adicionales fuera de lo establecido en el protocolo para manejo del dolor postoperatorio. No se presentaron casos de cefalea pospunción u otras complicaciones que requirieran consultar a urgencias o manejo adicional.

Tabla 3. Probabilidades acumuladas de recuperación del bloqueo motor

Punto de corte	Levo-7,5 n = 59	Levo-9,37 n = 61	Levo-11,25 n = 60
60 min	0,01 (0-0,04)	-	0,01 (0-0,04)
90 min	0,06 (0,01-0,13)	0,04 (0-0,10)	0,05 (0-0,10)
120 min	0,29 (0,16-0,39)	0,19 (0,09-0,29)	0,15 (0,05-0,23)
200 min	0,95 (0,84-0,98)	0,8 (0,67-0,88)	0,73 (0,59-0,82)

Junto con el cálculo de probabilidad se muestran los IC 95 %

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo, aleatorizado doble ciego compara tres dosis diferentes de LBPH hiperbárica al 0,75 % en pacientes llevados a procedimientos artroscópicos unilaterales de rodilla, lo que demuestra que dosis tan bajas como 7,5 mg ofrecen los mejores resultados en cuanto a estancia en recuperación y duración del bloqueo motor, sin afectar las tasas de falla del bloqueo para este tipo de procedimientos.

Una revisión sistemática reciente realizada por Nair y colaboradores, que analizó 17 estudios clínicos aleatorios, concluyó que dosis de BPV hiperbárica al 0,5 % tan bajas como 4-5 mg eran suficientes para proveer condiciones intraoperatorias adecuadas en artroscopia ambulatoria de rodilla (11). Con tan sólo unos pocos estudios que comparaban LBPH al 0,5 % con la mezcla racémica y con ropivacaína, hasta el momento no se había evaluado de manera aleatoria la eficacia intraoperatoria y la resolución del bloqueo motor con tres dosis decrecientes de LBPH al 0,75 %.

None of the patients presented adverse events in the PACU or required strategies other than those established in the protocol for post-operative pain management. There were no cases of post-puncture headache or other complications requiring a visit to the emergency room or additional management.

Table 3. Cumulative probabilities of motor block recovery

Cut-off point	Levo-7.5 n = 59	Levo-9.37 n = 61	Levo-11.25 n = 60
60 min	0.01 (0-0.04)	-	0.01 (0-0.04)
90 min	0.06 (0.01-0.13)	0.04 (0-0.10)	0.05 (0-0.10)
120 min	0.29 (0.16-0.39)	0.19 (0.09-0.29)	0.15 (0.05-0.23)
200 min	0.95 (0.84-0.98)	0.8 (0.67-0.88)	0.73 (0.59-0.82)

The 95 % CI are shown together with the probability calculations

DISCUSSION

This prospective, randomized, double-blind study compares three different doses of 0.75 % hyperbaric levo-bupivacaine in patients undergoing unilateral arthroscopic procedures of the knee and shows that a dose as low as 7.5 mg offers the best results in terms of length of stay in the recovery room and duration of the motor block, without affecting the rates of adequate blocks for these types of procedures.

A recent systematic review by Nair *et al.* concluded, after analyzing 17 randomized clinical trials, that 0.5 % hyperbaric bupivacaine at a dose as low as 4-5 mg, was sufficient to provide adequate intra-operative conditions in outpatient knee arthroscopy (11). With only a few studies comparing 0.5 % HLBP with the racemic mix and with ropivacaine, intra-operative efficacy and resolution of the motor block had not been assessed in a randomized design with three decreasing doses of 0.75 % HLBP.

Al realizar el análisis a priori de los desenlaces principales mediante un método sin ajuste por covariadas, como el descrito por Kaplan y Meier, se encontró en primera instancia una diferencia significativa al comparar el grupo de menor dosis frente a los demás (log-rank test), por lo que no fue necesario realizar ajustes subsecuentes o implementación de otras metodologías de análisis estadístico para este estudio.

A diferencia de múltiples reportes en pacientes para cirugía de miembros inferiores, nuestro estudio mostró unas tasas de falla del bloqueo correspondientes al 3 % - 4 % independiente de la masa total de agente inyectada, a diferencia de Casati y colaboradores, quienes reportaron unas tasas de efectividad del 100 % cuando compararon BPV hiperbárica (0,5 %; 8 mg), LBPH (0,5 %; 8 mg) y ropivacaína hiperbárica (0,5 %; 12 mg) (12). Esto puede deberse a que, a pesar de la estandarización en la técnica de inyección, existen diferencias sustanciales en la habilidad y capacidad para vencer factores tan importantes como las dificultades técnicas durante la fase de inyección del anestésico local.

Al respecto, un estudio realizado por Brun-Buisson y colaboradores en pacientes de cirugía ortopédica de un hospital universitario reportó unas tasas de falla de los bloqueos espinales con BPV hasta del 9,6 %, con una disminución significativa cuando se utilizaron técnicas espinales continuas (4,8 %) (13), lo cual concordaba con un estudio previo realizado por el mismo autor, en el que se logró disminuir hasta un máximo de 3 % (14). Lo anterior nos hace sugerir que las tasas de falla de nuestro estudio clínico se encuentran dentro del rango esperable para la práctica clínica usual, y resaltar el hecho de que éstas no fueron significativamente diferentes al comparar los grupos.

Sobre los tiempos de estancia en recuperación y de resolución completa del bloqueo motor encontramos una disminución significativa con dosis menores de LBPH que podría ser importante en aquellos servicios donde las prolongaciones de estancias en recuperación son un asunto trascendental para la dinámica de los pacientes ambulatorios. La lidocaína por vía espinal fue por muchos años el medicamento de elección para procedimientos ambulatorios cortos, por la rapi-

The *ex ante* analysis of the main outcomes using a method with no covariate adjustment like the one described by Kaplan and Meier found an initial significant difference when comparing the group receiving the lower dose with the other groups (*log-rank test*). For this reason, no subsequent adjustments were required and there was no need to implement other analytical methodologies for this study.

Unlike multiple reports in patients scheduled for lower limb surgery, our study showed block failure rates of 3 % - 4 % regardless of the total injected mass of the drug, including the work by Casati *et al.* who reported 100% effectiveness rates when they compared hyperbaric BPV (0.5 %; 8 mg), HLBP (0.5 %; 8 mg) and hyperbaric ropivacaine (0.5 %; 12 mg) (12). This may be explained by the substantial differences in the ability to overcome important factors like the technical difficulties during the injection of the local anesthetic, despite the standardization of the injection technique.

In this respect, a study by Brun-Buisson *et al.* in patients undergoing orthopedic surgery in a university hospital, reported spinal block failure rates of up to 9.6 % using BVP, with significant reductions when continuous spinal techniques (4.8 %) were used (13). This finding was consistent with a prior study by the same author, where a maximum reduction down to 3 % was achieved (14). This leads us to suggest that the failure rates in our study are within the expected range for the usual clinical practice, and to underscore the fact that that they were not significantly different when comparing the groups.

Regarding length of stay in recovery and complete resolution of the motor block, we found a significant reduction using lower doses of HLBP. This may be important in services where longer stays in the recovery room are a critical issue for outpatient flows. Spinal lidocaine was for many years the drug of choice for short outpatient procedures because of fast block resolution but, unfortunately, strong reports of persistent neurological symptoms flashed a

dez en la resolución del bloqueo, pero infortunadamente los reportes contundentes de síntomas neurológicos persistentes pusieron en alerta su utilización por esta vía (15,16).

Cappelleri y colaboradores compararon 7,5 y 5 mg de LBPH al 0,5 %, con 7,5 mg de ropivacaína hiperbárica al 0,75 %; encontraron que LBPH 5 mg era tan eficaz y equiparable en términos de la resolución del bloqueo motor como la ropivacaína 7,5 mg, pero con una mayor potencia (razón de equipotencia 1 a 1,5). Sin embargo, los autores tuvieron que realizar manualmente las diluciones para obtener las mezclas hiperbáricas (17). Las presentaciones comerciales de LBPH al 0,75 % están disponibles en muchos países y por ello utilizamos dichas concentraciones en nuestro estudio. Estas últimas observaciones harían pensar que es posible disminuir aún más la dosis de LBPH, ya que, en últimas, es más importante la masa total del anestésico local que su concentración, cuando tratamos de predecir la intensidad del bloqueo por vía espinal.

Luego de múltiples discusiones metodológicas, se decidió no utilizar de manera uniforme opioides en este estudio, ya que se podrían enmascarar eventos directamente dependientes de la dosis utilizada de LBPH, como el dolor postoperatorio y la sensibilidad a la EET, al tiempo que incrementarían la incidencia de eventos adversos, como el prurito y la náusea y vómito postoperatorios. La revisión sistemática realizada por Neil y colaboradores mostró que la utilización concomitante de fentanilo con anestésicos locales hiperbáricos en bajas dosis por vía espinal incidía menos en los tiempos de descarga, a la vez que incrementaba la incidencia de náusea y prurito de manera significativa.

Aunque no encontramos diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos como incremento en el consumo de analgésicos, NVPOP, prurito o inestabilidad hemodinámica, nuestro estudio falló en no medir la incidencia de otros eventos tan importantes como la retención urinaria postoperatoria. Voelckel y colaboradores reportaron recientemente que la incidencia de este fenómeno no variaba de manera significativa con el bloqueo unilateral, a pesar de utilizar

warning regarding this route of administration (15,16).

Cappelleri *et al.* compared 7.5 and 5 mg of 0.5 % HLBP with 7.5 mg of 0.75 % hyperbaric ropivacaine and determined that HLBP 5 mg was as effective as, and comparable to, ropivacaine 7.5 mg in terms of motor block resolution, but with a higher potency (1:1.5 equipotency ratio). However, the authors had to perform the dilutions manually in order to obtain the hyperbaric mixtures (17). Commercial presentations of 0.75 % HLBP are available in many countries and that was the reason why we used those concentrations in our study. These observations would lead us to think that it is possible to reduce the HLBP dose still more since, ultimately, the total mass of the local anesthetic is more important than its concentration when trying to predict block intensity through the spinal approach.

After multiple discussions around the methodology, it was decided not to use opioids across the board in this study because of the issue of masking of events directly associated with the dose of HLBP such as post-operative pain and the sensitivity to TES, and because they would increase the incidence of adverse events such as itching and post-operative nausea and vomiting. The systematic review by Neil *et al.* showed that the concomitant use of fentanyl with low-dose hyperbaric local anesthetics administered by the spinal route had a smaller impact on discharge times and resulted in a significant increase of nausea and itching.

Although we did not find significant difference in the incidence of adverse events such as an increased use of analgesics, POPNV, itching or hemodynamic instability, our study failed to measure the incidence of other important events such as post-operative urinary retention. Voelckel reported recently that there was no significant variation in the incidence of this event with the use of the unilateral block, despite the use of low dose 0.5 % hyperbaric BPV, and we assume that it must not be very different for the case of HLBP (18). Acute urinary retention is a very frequent but underestimated

bajas dosis de BPV hiperbárica al 0,5 %, lo cual presumimos no debe ser muy diferente para el caso de LBPH (18). La retención urinaria aguda es un evento muy frecuente, pero subvalorado en los pacientes sometidos a anestesia espinal; por ello, creemos que faltan estudios clínicos con suficiente poder para analizar de manera puntual este tema que consideramos una causa común de retraso en el alta de pacientes ambulatorios sometidos a anestesia espinal.

En conclusión, nuestro estudio muestra que 7,5 mg de LBPH al 0,75 % es una dosis eficaz para asegurar condiciones adecuadas de bloqueo espinal para procedimientos artroscópicos ambulatorios unilaterales de rodilla cuando se utiliza una técnica espinal unilateral corta. Adicionalmente, estas dosis bajas de LBPH se asocian con mayor probabilidad de resolución temprana del bloqueo motor y estancias más cortas, sin detrimento de la analgesia postoperatoria o aparición de eventos adversos.

AGRADECIMIENTOS

A Marisol Badiel y Jhon H. Loaiza del IIC de la Fundación Valle del Lili, por sus constantes aportes y críticas positivas a esta investigación. Igualmente, a los doctores Eddy Ríos y Óscar Ramírez, por su paciencia y dedicación.

event in patients receiving spinal anesthesia; for this reason, we believe more clinical studies with sufficient power are required in order to analyze this specific issue that we consider a common cause of delays in the discharge of patients undergoing spinal anesthesia for outpatient procedures.

In conclusion, our study shows that 7.5 mg of 0.75 % HLBP is an effective dose to ensure adequate spinal block conditions for unilateral outpatient arthroscopic procedures of the knee when a short unilateral spinal technique is used. Additionally, these lower doses of HLBP are associated with a higher probability of early motor block resolution and shorter length of stay, without a negative effect on post-operative analgesia or the occurrence of adverse events.

ACKNOWLEDGEMENTS

To Marisol Badiel and Jhon H. Loaiza from the Fundación Valle del Lili Clinical Research Center, for their constant contributions and positive critiques. Also to doctors Eddy Ríos and Oscar Ramírez, for their patience and dedication.

REFERENCES

1. Jankowski CJ, Hebl JR, Stuart MJ, Rock MG, Pagnano MW, Beighley CM, et al. A comparison of psoas compartment block and spinal and general anesthesia for outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1003-9.
2. Fanelli G, Borghi B, Casati A, Bertini L, Montebugnoli M, Torri G. Unilateral bupivacaine spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopy. Italian Study Group on Unilateral Spinal Anesthesia. *Can J Anaesth*. 2000;47(8):746-51.
3. Borghi B, Stagni F, Bugamelli S, Pains MB, Nepoti ML, Montebugnoli M, et al. Unilateral spinal block for outpatient knee arthroscopy: a dose-finding study. *J Clin Anesth*. 2003;15(5):351-6.
4. Kokki H, Ylönen P, Heikkinen M, Reinikainen M. Levobupivacaine for pediatric spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2004;98(1):64-7.
5. Lee YY, Muchhal K, Chan CK. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine in spinal anaesthesia for urological surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31(6):637-41.
6. Alley EA, Kopacz DJ, McDonald SB, Liu SS. Hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg*. 2002;94(1):188-93.
7. Lovo C, Montagna A, D'Angelo L, Volpetti S, Redivo M, Crupi D, et al. La levobupivacaina ipobarica nell'anestesia subaracnoidea in regime di day-surgery: confronto con la bupivacaina. *Minerva Anestesiol*. 2004;70(6):540-1.
8. Moizo E, Marchetti C, Bergonzi PC, Putzu M, Iemi K, De Luca M, et al. Unilateral spinal anesthesia for inguinal hernia repair: a prospective, randomized, double-blind comparison of bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine. *Minerva Anestesiol*. 2004;70(6):542-3.
9. Zbinden AM, Maggiorii M, Petersen-Felix, Lauber R, Thomson DA, Minder CE. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia: I. Motor reactions. *Anesthesiology*. 1994;80(2):253-60.
10. McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ, Stephenson CA. Hyperbaric spinal ropivacaine. A comparison to bupivacaine in volunteers. *Anesthesiology*. 1999;90(4):971-7.
11. Nair GS, Abrishami A, Lermite J, Chung F. Systematic review of spinal anaesthesia using bupivacaine for ambulatory knee arthroscopy. *Br J Anaesth*. 2009;102(3):307-15.
12. Casati A, Moizo E, Marchetti C, Vinciguerra F. A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1387-92.
13. Brun-Buisson V, Bonnet F, Liu N, Delaunay L, Saada M, Porte F, et al. Analysis of failures of spinal anesthesia as a function of practice development in a university hospital. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1991;10(6):539-42.
14. Brun-Buisson V, Bonnet F, Boico O, Saada M. Failure of spinal anesthesia. Evaluation of the practice at a university hospital. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1988;7(5):383-6.
15. Schneider MC, Hampl KF, Kaufmann M. Transient neurologic toxicity after subarachnoid anesthesia with hyperbaric 5% lidocaine. *Anesth Analg*. 1994;79(3):610.
16. Ackerman WE 3rd. Transient neurologic toxicity after subarachnoid anesthesia with hyperbaric 5% lidocaine. *Anesth Analg*. 1993;77(6):1306.
17. Cappelleri G, Aldegheri G, Danelli G, Marchetti C, Nuzzi M, Iannandrea G, et al. Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine and ropivacaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg*. 2005;101(1):77-82.
18. Voelckel WG, Kirchmair L, Rehder P, Garoscio I, Krappinger D, Luger TJ. Unilateral anesthesia does not affect the incidence of urinary retention after low-dose spinal anesthesia for knee surgery. *Anesth Analg*. 2009;109(3):986-7.

Conflicto de intereses: ninguno declarado