



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIRUGÍA Y SUS
ESPECIALIDADES 040 F

**TÍTULO: REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA DE LA
LEVOBUPIVACAÍNA ISOBÁRICA Y LA BUPIVACAÍNA
HIPERBÁRICA PARA ANESTESIA EN CIRUGÍA DE
FRACTURA DE CADERA**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Rosa M^a Herrera Castro

Dirigida por:

Dr. José De Andrés Ibáñez

Dr. Francisco J. Morales Olivas

Valencia, 2015

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del
Dolor del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Facultad de Medicina y Odontología

TÍTULO: Repercusión hemodinámica de la levobupivacaína
isobárica y la bupivacaína hiperbárica para anestesia en cirugía
de fractura de cadera

Autor:

Rosa M^a Herrera Castro

Licenciada en Medicina y Cirugía

Facultativo Especialista en Anestesiología, Reanimación y
Tratamiento del Dolor

Directores de Tesis:

Dr. José De Andrés Ibáñez

Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y
Tratamiento del Dolor

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Profesor Titular de Anestesiología, Reanimación y
Tratamiento del Dolor

Universidad de Valencia

Dr. Francisco J. Morales Olivas

Dr. en Medicina y Cirugía

Catedrático de Farmacología

Universidad de Valencia jubilado

José de Andrés Ibáñez, Profesor Titular de Anestesiología de la Universitat de València y Jefe de Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia y Francisco J. Morales Olivas, Dr. en Medicina y Cirugía y Catedrático de Farmacología de la Universitat de València jubilado.

CERTIFICAN:

Que el trabajo **“Repercusión hemodinámica de la levobupivacaína isobárica y la bupivacaína hiperbárica para anestesia en cirugía de fractura de cadera”** presentado por la licenciada en Medicina y Cirugía Rosa María Herrera Castro para optar al grado de Doctora, ha sido realizado bajo su dirección.

Valencia, Julio 2015

A mi tía Menchu,

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral, si bien ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación por parte de la autora y de sus colaboradores, no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré y muchas de las cuales han sido un soporte muy fuerte en momentos de desánimo.

Al Dr. De Andrés José por las facilidades que me ha brindado a lo largo de la composición de la tesis.

Al Dr. Francisco Morales Olivas por la dedicación al trabajo y por el entusiasmo que transmite siempre.

Al Dr. Luis Estañ por la confianza depositada desde la propuesta del trabajo; me hubiera gustado compartir contigo el resultado.

A la Dra. Inocencia Martínez por su generosidad y disposición para enseñar.

A Elena y a Davinia, por el rigor y la exigencia durante tantísimas horas de trabajo.

A todos los investigadores colaboradores del estudio COLEBANES, en especial a los que fueron residentes y hoy son ya adjuntos, Dra. Saiz, Dra. Vergara, Dra. Almenara, Dra. González y Dr. Martínez.

A mis estimados cirujanos traumatólogos y ortopedas del Consorcio Hospital General de Valencia por facilitar el estudio en las horas y horas de quirófano.

Al equipo de quirófano de Traumatología y Ortopedia ("COT 1") del Consorcio Hospital General de Valencia.

A mi familia y a tantos amigos.

ÍNDICE

Listado de símbolos, abreviaturas y siglas.....	XVII
Listado de tablas.....	XXV
Listado de figuras.....	XXVII
I. INTRODUCCIÓN.....	1
▪ Fractura de cadera.....	3
▪ Anestesia del paciente anciano.....	5
▪ Cambios fisiológicos del anciano que influyen en la respuesta anestésica.....	10
▪ Impacto de la reparación quirúrgica de la fractura de cadera en el anciano.....	12
▪ Manejo anestésico del paciente con fractura de cadera.....	20
▪ Propiedades farmacológicas de los vasopresores.....	31
▪ Propiedades farmacológicas de bupivacaína y levobupivacaína.....	34
II. OBJETIVOS.....	41
2.1. Objetivo principal.....	43
2.2. Objetivos secundarios.....	43

III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	45
3.1. Diseño del estudio	47
3.2. Definición de la población de estudio: criterios de selección.....	47
3.2.1. Criterios de inclusión.....	47
3.2.2. Criterios de exclusión.....	48
3.2.3. Tamaño de la muestra.....	48
3.3. Tratamiento.....	49
3.3.1. Fármaco en investigación y fármaco control.....	49
3.3.2. Tratamientos que se administraron.....	50
3.3.3. Método de asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento	51
3.3.4. Terapia previa y concomitante	52
3.3.5. Retirada de los sujetos del estudio	53
3.4. Variables del estudio.....	54
3.4.1. Variables de seguridad.....	54
3.4.1.1. Variables relacionadas con el objetivo principal.....	54
3.4.1.2. Variables relacionadas con los objetivos secundarios: eventos adversos	

intra y posoperatorios.....	56
A. Eventos adversos intraoperatorios.....	56
1) Cardiovasculares y Respiratorios.....	56
2) Otros.....	56
3) Asociados a la técnica quirúrgica.....	56
4) Asociados a la técnica anestésica.....	56
B. Eventos adversos posoperatorios (a las 48 horas).....	57
1) Cardiovasculares y Respiratorios.....	57
2) Otros.....	57
3) Asociados a la técnica quirúrgica.....	57
4) Asociados a la técnica anestésica.....	57
3.4.2. Variables sociodemográficas.....	57
Datos del paciente.....	57

Patología asociada.....	57
Tipo de fractura de cadera.....	58
Fecha de fractura (FFX).....	59
Fecha de ingreso hospitalario (FIH).....	59
Fecha de alta hospitalaria (FAH).....	59
Estancia hospitalaria (EH).....	59
3.4.3. Variables relacionadas con las	
técnicas anestésicas y quirúrgicas.....	59
Nivel de punción.....	59
Tipo de implante quirúrgico.....	59
Fecha de intervención quirúrgica (FIQ).....	59
Tiempo anestésico (tA), minutos.....	60
Tiempo quirúrgico (tQ), minutos.....	60
3.5. Descripción del tratamiento y definición de	
la exposición.....	60
3.6. Seguimiento del paciente.....	63
3.7. Métodos estadísticos	63

3.7.1. Planes estadísticos y analíticos.....	63
3.7.1.1.Generalidades.....	63
3.7.1.2.Población / grupos de datos a evaluar.....	64
3.8. Aspectos éticos y legales.....	67
IV.RESULTADOS.....	71
V. DISCUSIÓN.....	97
VI. CONCLUSIONES.....	109
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	113
ANEXOS.....	137
Anexo 1 Cuaderno de recogida de datos.....	139
Anexo 2 Plan de trabajo	153

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS.

AA: antiagregantes

AAP: antiagregantes plaquetarios

AAS: ácido acetil-salicílico

AC: anticoagulantes

ACO: anticoagulantes orales

ACV: Accidente cerebrovascular

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINE: anti-inflamatorios no esteroideos

Ar: Artritis reumatoide

ARP: artroplastia

ASA : American Society of Anesthesiologists

BAV1: Bloqueo de 1º grado

BAV2 Bloqueo de 2º grado

BAV3: Bloqueo de 3º grado

BC: Bronquitis crónica

BPC: normas de Buena Práctica Clínica

BUPI: bupivacaína isobárica

Cd: Coloide (Cd)

CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

cm: centímetro

Cplsq: Cardiopatía isquémica

CRD: cuaderno de recogida de datos

Crt: Cristaloide

D: diuresis

DCS: placas DCS

DHS: placas DHS

DLP: Dislipemia

DM1: DM tipo 1

DM2: DM tipo

DS=desviación típica

EA: eventos adversos

EAO: Estenosis aórtica

EAP: Enfermedad arterial periférica

ECD: Enfermedad cerebral degenerativa

ECVA: Enfermedad crónica de las vías aéreas

Ef: Efedrina

EGV: Embolia gaseosa venosa

EH: Estancia hospitalaria

EP: Enfisema pulmonar

EspA: Espondilitis anquilosante

Ex: Exitus

Extra: Extrasístoles auriculares

ExtrAV: Extrasístoles del nódulo o del haz AV

FAH: Fecha de alta hospitalaria

Fb: fractura basicervical

Fc: frecuencia cardíaca

Fcc: fractura de cabeza de cuello

Fe: Fenilefrina (Fe)

FFX: Fecha de fractura

FIH: Fecha de ingreso hospitalario

FIQ: fecha de la intervención quirúrgica

Fper: fractura pertrocantérica

Fsub: fractura subcapital

Fsut: fractura sutrocantérica

Ftr: fractura transcervical

Fxf: Fractura de fémur

g/dl: gramos por decilitros

GAMMA: placas gamma

Glba: Glucemia basal alterada

H= hombres

Hb: hemoglobina

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HIPFAN: Hip Fracture Perioperative Anaesthesia Network

HNF: heparina no fraccionada

Hp: Hipotiroidismo

HpC: Hepatitis crónica

Hper: Hipertiroidismo

HTA 2: Hipertensión arterial secundaria

HTA e: Hipertensión arterial esencial

IAM: Infarto agudo de miocardio

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

IM: Insuficiencia mitral

IMC: índice de masa corporal

InAo: Insuficiencia aórtica

IRC: Insuficiencia renal crónica
IT: Insuficiencia tricuspídea
ITT: población por intención de tratar
kg /m²: kilogramos por metro cuadrado
kg: kilogramos
Lc: lactato
LEVO: levobupivacaína isobárica
In: Lesión nerviosa
lpm: latidos por minuto.
Lpm: litros por minuto
M= mujeres
mcg: microgramos
mg: miligramos
ml: mililitros.
mmHg: milímetros de mercurio
mmol/L: micromoles por litro
N: Neumonía
N=: número de pacientes
NA: Neuropatía autonómica
NHFD: National Hip Fracture Database
O₂: oxígeno
ObI: Obesidad clase I

ObII: Obesidad clase II

ObIII: Obesidad clase III

ObIV: Obesidad clase IV

OIMPL: otros

OS: osteosíntesis

PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono

PADI: presión arterial diastólica invasiva

PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno

par: parestesias

PASI: presión arterial sistólica invasiva

pH: pH

ph: punción hemática

PP: prótesis parcial de cadera

PTC: prótesis total de cadera

RM: resonancia magnética

SAOS: Síndrome apnea obstructiva del sueño

SatO₂: saturación arterial de oxígeno

Solución BUPI: combinación de bupivacaína hiperbárica al 0.5% con fentanilo.

Solución LEVO: combinación de levobupivacaína isobárica al 0.5% con fentanilo.

SpO₂?: saturación parcial de oxígeno

tA: tiempos anestésicos

TC: tomografía computarizada

Th: Transfusión hematíes

Tpl: Transfusión plasma

tQ: tiempos quirúrgicos

TVP: Trombosis venosa profunda

V: Vómitos

Listado de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT 2010.

Figura 2. Variación de los valores de PASI y PADI registrados a la entrada en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y al final de la misma en los grupos bupivacaina y levobupivacaina.

Figura 3. Variación de la Fc registrada a la entrada en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y al final de la misma entre los grupos bupivacaina y levobupivacaina.

Figura 4. Efecto de la bupivacaína y de la levobupivacaína en los valores de hemoglobina a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia.

Figura 5. Valores de diuresis representativos de la tendencia a la disminución de la diuresis a lo largo de la anestesia en los grupos bupivacaina y levobupivacaina.

Figura 6. Tendencia del lactato (mol/l) a lo largo de la anestesia en los grupos bupivacaina y levobupivacaina.

Figura 7. Proporción de pacientes en los grupos BUPI y LEVO que recibieron efedrina en los 3 tiempos del estudio.

Figura 8. Necesidades de efedrina a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaina y levobupivacaina.

Figura 9. Porcentaje de pacientes que reciben coloides en los distintos tiempos de anestesia.

Figura 10. Estancia media hospitalaria en días en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Listado de tablas

Tabla I. Variables basales del total de pacientes (N=143).

Tabla II. Porcentaje del tipo de fracturas de cadera más frecuentes en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla III. Porcentaje del tipo de implantes más frecuentes en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla IV. Nivel de punción lumbar.

Tabla V. Valores de presión arterial sistólica invasiva (PASI) (mmHg) y de presión arterial diastólica invasiva (PADI) (mmHg) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla VI. Valores de frecuencia cardíaca registrados a la entrada en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y al final de la misma en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla VII. Valores de Hb a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla VIII. Valores de SpO₂ (%) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla IX. Valores de SaO₂ (%) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla X. Valores de PaO₂ a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla XI. Valores de PaCO₂ (%) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla XII. Valores de pH a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla XIII. Valores de diuresis (ml) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla XIV. Valores de lactato (mol/l) registrados a la entrada en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y al final de la misma en los grupos bupivacaina y levobupivacaina.

Tabla XV. Número de pacientes que requirieron fenilefrina (mcg) en los grupos bupivacaina y levobupivacaina a lo largo de la anestesia.

Tabla XVI. Dosis de efedrina (mg) administrada en los 3 tiempos anestésicos en los grupo BUPI y LEVO ($p < 0.01$).

Tabla XVII. Valores de algunas variables principales a los 30 minutos de la anestesia en pacientes tratados con efedrina.

Tabla XVIII. Valores de algunas variables principales al final de la anestesia en pacientes tratados con efedrina.

Tabla XIX. Volumen de cristaloides en los grupos bupivacaína y levobupivacaína desde el inicio hasta el final de la anestesia.

Tabla XX. Porcentaje de pacientes que recibieron coloides a lo largo de la anestesia.

Tabla XXI. Porcentaje de eventos intraoperatorios más frecuentes en los grupos tratados con bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla XXII. Porcentaje de eventos posoperatorios más frecuentes producidos a las 48 horas de la anestesia en los grupos tratados con bupivacaína y levobupivacaína.

Tabla XXIII. Tiempo anestésico en minutos (min).

Tabla XXIV. Tiempo quirúrgico en minutos (min).

I. INTRODUCCIÓN

Los ancianos constituyen un grupo cada vez más numeroso entre los pacientes atendidos en un hospital y ello posiblemente esté asociado, entre otros factores, a la mejora en la esperanza de vida de la población en general. Se estima que una de cada tres personas será intervenida quirúrgicamente después de cumplir los 65 años, siendo la cirugía por fractura de cadera una de las más frecuentes en este grupo de edad. Los cambios fisiopatológicos y la patología específica asociada al envejecimiento hacen que la población anciana sea más vulnerable en general, y que como consecuencia de estos cambios tenga mayor morbimortalidad peri-operatoria. Además los ancianos presentan mayor sensibilidad a algunos fármacos, lo que favorece la presentación de reacciones adversas. El uso de anestésicos locales y generales debe considerar estas peculiaridades¹.

Fractura de cadera

La fractura de cadera es frecuente en los países desarrollados, en España se producen anualmente 30.000 casos. El término fractura femoral proximal o “fractura de cadera” se refiere a una fractura de fémur en la zona inmediatamente distal al cartílago articular de la cadera, a un nivel de aproximadamente cinco centímetros por debajo del borde inferior del trocánter menor. La mayoría de estas fracturas ocurre en ancianos, con una edad alrededor de 80 años; el 75% se producen en las mujeres, este predominio es debido a la elevada prevalencia de la osteoporosis y la lesión en el 90% de los casos es el resultado de una simple caída^{2,3}. Por otra parte, los pacientes

institucionalizados tienen una incidencia 3 veces mayor para fracturarse la cadera respecto a aquellos que viven en la comunidad.

En los años 2010-11 se intervinieron en el CHGUV 2.226 fracturas de cadera sobre un total de 11.717 altas por cirugía traumatológica, el 19% eran fracturas de cadera.

Se estima que en el año 1990 ocurrieron 1,7 millones de fracturas de cadera en todo el mundo⁴. El número continúa creciendo, debido a la combinación del aumento de la población anciana y a la cada vez mayor longevidad. Rockwood⁵ propone incluso el término de epidemia. Se prevé que para el año 2050 la cifra a nivel mundial será de 6,26 millones de fracturas de cadera⁶ y en la Comunidad Europea será superior a 1 millón de fracturas⁷.

La frecuente coexistencia en las personas mayores de factores que favorecen las caídas (debilidad muscular, dificultades para la marcha, déficit visual, combinación de fármacos distintos, etc.) y de comorbilidad médica asociada, confiere a este grupo de pacientes una especial predisposición a presentar complicaciones médicas graves relacionadas con la fractura⁸.

Aunque la fractura de cadera, por lo general, es la única lesión, los pacientes con frecuencia tienen muchas otras enfermedades asociadas con el envejecimiento, como patología neuromuscular, neuropatía periférica, infecciones, arritmias cardíacas, hipotensión postural, enfermedades cardíacas valvulares y como consecuencia reciben diferentes fármacos⁹.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con fracturas de cadera tienen un deterioro cognitivo al menos moderado (calificación en las pruebas mentales > 7), el 20% son personas institucionalizadas y el 50% requieren ayuda para caminar o están inmovilizados.

Anestesia del paciente anciano

Por el deterioro fisiológico de diversas funciones orgánicas¹, el paciente anciano presenta características especiales que deben tomarse en cuenta tanto para el tratamiento quirúrgico como anestésico.

El sistema ASA es un sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists¹⁰ (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente. Se distinguen 5 tipos enumerados del I al V: Clase I, corresponde a aquel paciente saludable no sometido a cirugía electiva; Clase II, paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención; Clase III, paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía grave o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macro-angiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a grave, angor pectoris, infarto de miocardio antiguo, etc.; Clase IV, paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo:

insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal graves (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones graves en otros órganos, etc.; y Clase V, enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico grave, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral grave, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con un tratamiento anestésico muy personalizado.

Aproximadamente el 70% de los pacientes intervenidos de fractura de cadera tiene un estado físico ASA I-IV ^{8,9}; el 35% tiene una comorbilidad; 17% tiene dos y el 7% tiene tres o más. Recientemente se ha desarrollado un sistema de puntuación sumativa, la puntuación de Nottingham durante el tratamiento de la fractura de cadera¹¹, para predecir la mortalidad postoperatoria en función del número de comorbilidades y otros factores (edad, sexo masculino, malignidad, función cognitiva pre-operatoria, lugar de residencia y anemia), proporcionando al anestesiólogo información acerca de los posibles resultados postoperatorios, resultados que pueden ser discutidos con el paciente o sus familiares previamente al procedimiento quirúrgico.

Las enfermedades que más afectan a esta población son las expuestas a continuación¹¹:

La anemia pre-operatoria, ocurre en aproximadamente el 40 % de los pacientes y puede ser el resultado de la hemorragia

relacionada con la fractura, la hemodilución, la nutrición pobre y/o la enfermedad crónica. La hemorragia y la hemodilución pueden causar una caída de la concentración de hemoglobina (Hb) peri-operatoria, aproximadamente de 2.5 g/dl. Por lo tanto, los pacientes que son anémicos preoperatoriamente probablemente serán muy anémicos en el postoperatorio inmediato, con el riesgo de padecer una isquemia miocárdica y/o cerebral peri-operatoria. Esto ha llevado a la toma de decisión de transfundir a aquellos pacientes cuya Hb en el preoperatorio es <8 g/dl para reponer posibles pérdidas durante la intervención y cuando el valor de Hb es <9 g/dl si coexiste enfermedad cardiorrespiratoria¹².

La leucocitosis y la neutrofilia son comunes (el 45 % y el 60 %, respectivamente) en el peri-operatorio en forma de respuesta reactiva al propio trauma más que como consecuencia de una infección. Una leucocitosis $> 17 \times 10^9/L$ puede indicar una infección (comúnmente pulmonar o urinaria)¹¹. Las enfermedades cardiovasculares son muy frecuentes en la población anciana^{13,14} (35%). Entre ellas pueden incluirse la hipertensión arterial, las arritmias¹⁵, la cardiopatía isquémica¹⁶ y las valvulopatías¹⁷⁻¹⁹. Entre los cuadros vasculares (13%) destacan los soplos carotídeos y la claudicación.

Las patologías de tipo respiratorio (14%) como la bronquitis crónica, el enfisema pulmonar y la enfermedad crónica de las vías aéreas^{20,21} son frecuentes.

También se da patología de tipo endocrino-metabólico como la glucemia basal alterada²²⁻²⁶, la diabetes mellitus²⁷⁻³¹ (9%), la

obesidad³², la hipercolesterolemia, el hipotiroidismo y el hipertiroidismo³³⁻³⁵.

Otras situaciones frecuentes son los tumores malignos (8%), la insuficiencia hepática crónica³⁶, la insuficiencia renal crónica^{37,38} (3%) y las enfermedades de tipo degenerativo³³⁻³⁵ como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

Los mayores de 60 años consumen el 60% de los medicamentos prescritos en el Reino Unido y 20% de las personas mayores de 70 años toma más de cinco medicamentos a la vez^{11,39}. Según la Encuesta Nacional de Salud Española 2011-12ENSE más del 80% de las personas de más de 65 años consumen medicamentos regularmente⁴⁰. Esto aumenta la probabilidad de aparición de reacciones adversas, que pueden ser agravadas por la reserva fisiológica limitada de esta población, y de las cuales el 80% son potencialmente evitables.

Muchos pacientes reciben anticoagulantes orales (ACO) o antiagregantes (AA), fármacos que aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con la cirugía y con la anestesia¹¹. El peri-operatorio es un periodo de alto riesgo trombótico arterial y venoso y el uso óptimo de los antiagregantes plaquetarios (AAP) y de los anticoagulantes (AC) debe ser una prioridad para minimizar dicho riesgo sin incrementar el hemorrágico. Entre los grupos farmacológicos de mayor consumo por parte de los pacientes intervenidos de fractura de cadera o de la fractura del extremo proximal de fémur, se encuentran tanto los anti-agregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel, ticlopidina) como los anticoagulantes

(acenocumarol, warfarina, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux). El manejo de los mismos en el período perioperatorio constituye uno de los aspectos esenciales en el cuidado de los pacientes candidatos a cirugía por fractura de cadera o extremo proximal del fémur debido a la necesidad de equilibrar adecuadamente el riesgo de sangrado frente al riesgo trombótico^{11,41} (arterial o venoso). Por otra parte, el paciente al que se le ha prescrito la toma de cualquier AAP o ACO lo precisará como fármaco protector y la retirada de los fármacos de forma injustificada puede precipitar la aparición de eventos adversos de tipo cardiovascular, neurológico o respiratorio, entre otros.

La realización de técnicas neuro-axiales bajo los efectos de los AAP ha sido un tema polémico. Las diferentes recomendaciones de las sociedades de anestesiología se recogen en un reciente documento de revisión de ámbito europeo⁴². Básicamente son que la realización de una técnica regional neuro-axial en un paciente bajo los efectos del AAS como fármaco único que altera la hemostasia no supone un incremento de riesgo de sangrado en la punción y que bajo los efectos del clopidogrel o la ticlopidina no está recomendada hasta que transcurran los tiempos de seguridad recomendados (7 y 10 días, respectivamente).

Cambios fisiológicos del anciano que influyen en la respuesta anestésica

Con el envejecimiento, disminuye tanto el número de fibras miélicas como el diámetro de las mismas en las raíces dorsales y ventrales de la médula espinal. Con 90 años, más de un tercio del total de las fibras miélicas ha desaparecido. Las capas de tejido conectivo que cubren los tejidos nerviosos están consumidas debido al deterioro generalizado de los mucopolisacáridos, por lo que las soluciones de anestésico local (AL) pueden atravesar las capas más rápida y fácilmente⁴³. Pasados los 30 años de edad, la velocidad de conducción de los nervios periféricos, y particularmente de los nervios motores, comienza a disminuir de forma constante⁴⁴. Con el aumento de la edad aparecen modificaciones en el espacio epidural⁴³.

Los forámenes intervertebrales se esclerosan y la duramadre se hace más permeable al AL^{43,45}. Con el envejecimiento se reduce el volumen de LCR y aumenta el peso específico⁴⁶.

Como consecuencia de los cambios anteriormente descritos, el bloqueo sensitivo y motor después de la administración epidural lumbar o torácica de una determinada dosis (de volumen y concentración definidas) de una solución de AL es más alto⁴⁷. El aumento del efecto analgésico con la edad ha sido atribuido a una menor dispersión de la solución de AL debida al cierre esclerótico progresivo de los forámenes intervertebrales⁴⁷. Debido a que con el envejecimiento degenera el tejido graso, el espacio epidural pierde resistencia,

y esto también puede contribuir, en el anciano, a una mayor difusión longitudinal de las soluciones de AL inyectadas.

Se entiende por baricidad, la densidad de una solución de anestésico local en comparación con la densidad del líquido cefalorraquídeo humano de la solución. Con soluciones isobáricas, el efecto de la edad sobre el nivel máximo de analgesia subaracnoidea es insignificante^{48,49}. El empleo de soluciones hiperbáricas produce en el anciano un bloqueo sensitivo de nivel más alto y un inicio del bloqueo motor más rápido. Aunque en el anciano, la posición después de la administración de la bupivacaína hiperbárica modificaría el nivel dermatomérico definitivo de la analgesia^{50,51}. La posible reducción del volumen de LCR y las variaciones de la configuración anatómica de la columna vertebral lumbar y torácica debidas al envejecimiento, pueden producir una mayor extensión del bloqueo en sujetos ancianos tratados con soluciones hiperbáricas⁴⁶.

Los opioides epidurales o subaracnoideos se administran a los pacientes quirúrgicos para procurar una analgesia prolongada posoperatoria.

Con el envejecimiento también se producen cambios en las necesidades anestésicas y analgésicas intravenosas. En los pacientes ancianos puede manifestarse un aumento de la sensibilidad a los opioides. El mayor efecto puede explicarse por cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos¹¹ que se producen con el aumento de la edad. En general, los pacientes de edad avanzada requieren dosis más bajas de medicación pre-anestésica. No obstante, como las fracturas de cadera son

muy dolorosas, en particular durante el traslado hacia la sala de operaciones. Salvo contraindicación por una enfermedad grave concomitante, puede administrarse un opioide con una benzodiacepina previamente al traslado a la mesa de operaciones bajo supervisión médica.

Impacto de la reparación quirúrgica de la fractura de cadera en el anciano

Los estudios clínicos indican que la primera causa de morbilidad en pacientes mayores de 65 años son los eventos adversos cardiovasculares y respiratorios que se producen tras la reparación quirúrgica de las fracturas de cadera. La mortalidad intrahospitalaria en España se sitúa entre el 4% y el 8%⁵²⁻⁵⁵.

Alcanza el 30% de los pacientes tras 12 meses de haberse intervenido la fractura, a los 3 años del 48,8% y a los 7 años hasta el 73,6%⁵³. Valorando tres criterios (el estado de la marcha, los antecedentes médicos y el estado mental) se puede establecer un pronóstico de mortalidad precoz. Así, el 90% de estos pacientes estará vivo y será independiente al año si los 3 criterios preoperatorios son normales. Si uno, dos o los tres son anormales, la mortalidad en el primer año será del 24, 39 y 73% respectivamente^{5,54}. Sin duda, las complicaciones pulmonares y cardiovasculares son la causa predominante de muerte en el primer mes tras la cirugía⁵³. La edad avanzada (la media de edad de presentación es de 80 años), el sexo femenino (2 a 3 veces más frecuente en mujeres), las enfermedades graves asociadas, la presencia de disfunción

cerebral, así como el manejo anestésico-quirúrgico de la fractura y las complicaciones postoperatorias son factores pronósticos reconocidos⁵⁴⁻⁶⁰.

Los factores peri-operatorios predictivos de mortalidad son la aparición de un desplazamiento secundario o de una complicación médica (anemia, flebitis, infección, etc.) o la demora de varios días en la intervención. La cirugía debería ser realizada antes de las 48 horas de la fractura de cadera^{2,61}. El 80 % de los hospitales oferta la cirugía en este tiempo^{6,63}. El meta-análisis realizado por Shiga indica que el retraso de la cirugía más allá de las 48 horas de la admisión se asocia con una estancia hospitalaria prolongada y con un aumento tanto de la morbilidad (llagas de presión, neumonía, complicaciones trombo-embólicas) como de la mortalidad⁶³⁻⁶⁵. No hay evidencia que sugiera que el resultado mejore, por retrasar la cirugía para permitir la estabilización fisiológica preoperatoria. Sin embargo, las ventajas de la cirugía urgente deben ser valoradas en contra de los riesgos de ciertas comorbilidades no tratadas.

Las fracturas de cadera precisan un elevado consumo de hemoderivados. Aproximadamente el 55% de los pacientes es transfundido en el peri-operatorio⁶⁶, porcentaje que varía de unos centros a otros en función de la variabilidad existente en la práctica médica al respecto. Además de los aspectos derivados de los costes relacionados y de la disponibilidad de sangre, existe una preocupación creciente respecto a la relación entre la transfusión sanguínea alogénica y una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias, mayor estancia en unidades de cuidados intensivos e infecciones (efecto

inmunomodulador), lo que invita a una revisión de la práctica transfusional y a la búsqueda de alternativas. Los criterios transfusionales recogidos en la conferencia de consenso nacional son los siguientes⁶⁷:

1. anemia crónica: Hb < 5 gr/dl; Hb 5-8 gr/dl según criterio clínico.
2. anemia aguda en pacientes adultos previamente sanos: Hb < 8 gr/dl.
3. anemia aguda en pacientes con riesgo de isquemia cerebral o miocárdica o enfermedad cardiorrespiratoria: Hb < 9 gr/dl.
4. anemia preoperatoria: Hb < 8 gr/dl, teniendo en cuenta la cifra de Hb inicial para reponer posibles pérdidas. Hb < 9 gr/dl si coexiste enfermedad cardiorrespiratoria.

Por otra parte, además de la propia fractura y el procedimiento quirúrgico, existen otros factores complementarios que propician la anemia en estos enfermos. Tras una cirugía mayor, se produce una respuesta inflamatoria sistémica, en la que los mediadores inflamatorios interfieren en la eritropoyesis, disminuyendo la síntesis de eritropoyetina e induciendo un estado de deficiencia funcional de hierro en el que aún siendo los depósitos en la médula ósea normales, éste hierro no está disponible para los precursores eritroides, ya sea por un defecto en la liberación desde los macrófagos o en la incorporación a la transferrina⁶⁸. Este estado se caracteriza por un descenso de la sideremia y de la concentración y saturación de la transferrina, aumento de la ferritina sérica y normalidad del receptor soluble de transferrina. Esta deficiencia funcional

no suele responder a la administración oral de hierro, puesto que la absorción intestinal de hierro está frecuentemente disminuida, especialmente si el paciente presenta unos depósitos tisulares normales⁶⁸. Para intentar corregir esta situación se ha utilizado con éxito el hierro intravenoso, solo o asociado a eritropoyetina en el peri-operatorio. Las experiencias con la combinación de hierro intravenoso y eritropoyetina son prometedoras en pacientes con fractura de cadera, pero los estudios son escasos y con pocos enfermos^{69,70}. Más recientemente, en nuestro país, se han comunicado buenos resultados con la administración de hierro intravenoso preoperatorio solo, obteniendo un descenso relativo del 31% en la necesidad de transfusión alogénica, con muy buena tolerancia clínica⁷¹. Estos resultados invitan a considerar la utilización de hierro intravenoso en el preoperatorio de la fractura de cadera, con el objeto de estimular la eritropoyesis e intentar disminuir la tasa transfusional en estos pacientes.

Otra característica de los pacientes con fractura de cadera es la frecuente presencia de hipoxia pre-operatoria⁷², debida posiblemente a la presencia de embolismo graso, a la existencia de atelectasias basales por reposo en cama prolongado, a la congestión pulmonar (y derrame pleural) por insuficiencia cardíaca congestiva o a la consolidación pulmonar por infección.

También puede observarse trombosis venosa profunda y embolia pulmonar después de la cirugía de extremidades inferiores^{60,79,80}. Los factores de riesgo adicionales son

obesidad, edad superior a 60 años, procedimientos de más de 30 minutos e inmovilización de más de cuatro días. Los pacientes intervenidos de cirugía de reconstrucción de cadera tienen mayor riesgo, la tasa de trombosis venosa profunda en estudios antiguos era tan alta como 50%. En algunos estudios se reportó una incidencia de embolismo pulmonar clínicamente significativo después de la cirugía de cadera de hasta 20%, mientras que la de embolismo mortal fue de 1 a 3%⁸¹. Los probables mecanismos fisiopatológicos principales son el estasis venoso y el estado de hipercoagulación secundarios a la respuesta inflamatoria localizada y sistémica a la cirugía. La anticoagulación profiláctica⁸² y el uso intermitente de dispositivos de compresión neumática de miembros inferiores han disminuído de manera significativa la incidencia de trombosis venosa profunda y de trombo-embolia pulmonar. En pacientes intervenidos de fractura de cadera de alto riesgo se recomiendan dosis bajas de heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM)⁸². A menos que el paciente tenga riesgo muy elevado, los anticoagulantes se inician varias horas después de la cirugía para disminuir el riesgo de sangrado posoperatorio inmediato⁸¹. De hecho, datos más recientes muestran que la incidencia total de trombosis venosa profunda posterior a artroplastia total de cadera puede ser tan baja como 1.5% y la de embolia pulmonar 0.7%, aunque ambas siguen siendo más altas en personas mayores de 70 años de edad. Esta reducción en las complicaciones trombo-embólicas se debe a la implementación de estrategias conservadoras quirúrgicas y anestésicas, como la profilaxis de rutina para

trombosis venosa profunda, la rehabilitación temprana y el uso más frecuente de la anestesia regional^{8,58}.

La anestesia neuro-axial puede disminuir las complicaciones trombo-embólicas por diferentes mecanismos: aumento en el flujo venoso de extremidades inferiores inducido por vía simpática, efectos antiinflamatorios sistémicos de los AL, menor reactividad plaquetaria, atenuación del aumento posoperatorio del Factor VIII y von Willebrand, atenuación de la disminución posoperatoria de antitrombina III y alteraciones en la liberación de hormonas de estrés. La lidocaína por vía intravenosa ha demostrado prevenir la trombosis, favorecer la fibrinólisis y disminuir la agregación plaquetaria^{10,75}.

La mayoría de las fracturas de cadera se trata quirúrgicamente, por lo tanto, representa uno de los procedimientos ortopédicos de urgencia más frecuentes⁹. El tipo de cirugía dependerá de las características de la fractura (localización, calidad del hueso, desplazamiento y conminución), de la valoración del paciente (edad, nivel de funcionalidad previo a la fractura y de la capacidad de participar en un programa de rehabilitación) y de la experiencia del cirujano¹¹. Las fracturas más comunes son las de cuello de fémur y las pertrocantéreas⁷³, que representan en torno al 90% del total⁷⁴. El tratamiento quirúrgico puede ser la fijación de la fractura o el reemplazo de la cabeza femoral con una artroplastia. La fijación interna incluye el uso de tornillos o clavijas, solos o en combinación con una placa lateral aplicada al fémur, o mediante el uso de un clavo intramedular con un tornillo cruzado insertado en la cabeza femoral. La artroplastia incluye la escisión del área

fracturada del hueso y reemplazo parcial o total de cadera que puede fijarse con cemento. Las distintas opciones terapéuticas serán las siguientes^{73,76}: fracturas subcapitales en personas jóvenes, se realizará una osteosíntesis con tornillos canulados, si afectase a adultos y pacientes geriátricos la opción sería una prótesis parcial o total de cadera; aquellos casos de fracturas transcervicales y pertrotrocantéricas se aplicarán placas DHS, clavos gamma, clavos de Ender, etc. En las fracturas subtrocantéricas se aplicarán clavos gamma, placas DCS y otros tipos de clavos intramedulares. Las fracturas que afectasen al cuello femoral podrían ser tratadas con fijación interna o por medio de artroplastia primaria, dependiendo de las características del paciente, prefiriéndose la fijación interna para pacientes jóvenes con fracturas no desplazadas o mínimamente desplazadas y la artroplastia para los pacientes mayores de 70 años.

La estancia hospitalaria y la morbimortalidad postoperatoria pueden reducirse optimizando el estado de salud previo y posterior a la cirugía^{53,57,78}. La morbimortalidad postoperatoria puede estar influida por la técnica anestésica. Una reciente revisión sistemática⁸³ sugiere que la técnica regional central (subaracnoidea y peridural) reduce a 1/3 la incidencia de infarto de miocardio postoperatorio pero no halla relación significativa entre el tipo de anestesia y la mortalidad. White registró en una base de datos a 65.535 pacientes intervenidos de fractura de cadera para determinar diferencias entre los tratados con anestesia general y con anestesia regional⁸. El tipo de anestesia se registró en 59.191 pacientes (90 %). No hubo

ninguna diferencia significativa en la mortalidad a los cinco días (el 2.8 % contra el 2.8 %, $p=0.991$), a los 30 días (el 7.0 % contra el 7.5 %, $p=0.053$), y en relación con el ASA y con el aumento de la edad, entre los 30.130 pacientes que recibieron anestesia general y los 22.999 pacientes que recibieron anestesia subaracnoidea. No obtuvo otros resultados. La NHFD (National Hip Fracture Database) reunió a partir de 2007 los datos de más de 200.000 pacientes con fractura de cadera, y actualmente reúne los datos del 95 % de los pacientes con fractura de cadera en cada uno de los 188 hospitales de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte⁹. Era evidente que el tratamiento anestésico influenciaba los resultados posquirúrgicos. Los médicos interesados en la promoción de una práctica anestésica más segura establecieron en 2007 la red de trabajo HIPFAN (Hip Fracture Perioperative Anaesthesia Network) que pasó a llamarse en 2011 HipPeN (Hip Fracture Perioperative Network). Obtuvieron el primer informe en 2010 destacando diversos cambios en la práctica anestésica, en el tratamiento y en los resultados peri-operatorios relacionados con la técnica anestésica, la transfusión de sangre y la hipotensión. Sugirieron que la anestesia subaracnoidea debía ser considerada para todos los pacientes, que sólo el 44% de los pacientes era tratado con anestesia subaracnoidea y que en algunos servicios de anestesia se practicó en más del 80% de los casos, mientras que en otros en menos del 10%. La conclusión fue que la técnica anestésica se decidió con frecuencia, en función del departamento local o en función de la preferencia individual del anestesiólogo, en lugar de ser una

respuesta a las necesidades, las comorbilidades y las preferencias individuales de los pacientes. Otro resultado fue la elección de la bupivacaína hiperbárica (< 10 mg) con el paciente en posición en decúbito lateral (cadera fracturada declive); casi el 80% de los pacientes recibieron más de 1,9 ml (9 mg) de bupivacaína 0,5% hiperbárica, y una dosis media de 2,5 ml (12,5 mg). La evidencia aportó que dosis menores de bupivacaína hiperbárica 0,5% se asociaban con una incidencia menor de hipotensión relativa intra-operatoria. Los investigadores decidieron seguir con el análisis de esta asociación y establecer, si el uso de dosis más bajas de bupivacaína se relacionaban con una incidencia mayor de fallo de la técnica y si el uso de dosis más bajas o de otros tipos de anestésicos locales (por ej. bupivacaína isobárica), mejorarían los valores de presión arterial intra-operatoria. El último resultado del informe fue la incidencia de hipotensión intra-operatoria, concluyendo que debía ser evitada y que se producía en la mayoría de los pacientes intervenidos por fractura de cadera (56-89%). La hipotensión fue menos frecuente entre los pacientes que recibieron anestesia subaracnoidea en comparación con los que recibieron anestesia general.

Manejo anestésico del paciente con fractura de cadera

Los bloqueos nerviosos de la extremidad inferior pueden ser usados junto con la anestesia general con el objetivo de reducir la cantidad de anestésicos generales y que el paciente se

beneficie de la analgesia postoperatoria que produce el bloqueo regional¹¹.

No hay suficiente evidencia científica para determinar la técnica anestésica óptima para los pacientes intervenidos de cirugía de fractura de cadera. Por consiguiente, los anestesiólogos tienden a adherirse a una técnica con la que se sienten familiarizados, practicando una anestesia neuro-axial y/o una anestesia general.

La investigación debería interesarse en demostrar si existen los medios para que ambos tipos de anestesia sean más seguros y la (s) causa (s) de las diferencias entre ambos. Estas pueden incluir resultados post-anestésicos como la hipotensión, la anemia, el dolor, la confusión, la infección respiratoria y la movilización del paciente.

Las técnicas anestésicas regionales reducen el riesgo de mortalidad inmediata (1 mes) y el riesgo de trombosis venosa profunda^{84,85}; a su vez, los autores sostienen que existe una tendencia (sin significación estadística) a reducir la incidencia de infarto agudo de miocardio, la confusión postoperatoria y la hipoxia postoperatoria; todo ello se acompaña de una menor morbilidad postoperatoria, siendo la población anciana la más favorecida durante el tratamiento anestésico con técnicas regionales. En función de la técnica anestésica regional empleada (bloqueo epidural lumbar, bloqueo subaracnoideo, bloqueo del plexo lumbar o del plexo sacro) se obtiene un bloqueo metamérico distinto.

Al realizar una punción subaracnoidea habitualmente elegimos un interespacio que esté alejado de la médula espinal para

evitar su punción accidental. Este interespacio debe ser más caudal que el borde inferior de la primera vértebra lumbar (L1), ya que según los textos clásicos, el cono medular llega a esta altura en cerca de 90% de los casos. Sin embargo, Broadbent⁸⁶ reevaluó este punto en una cohorte de 97 pacientes a los que se realizó una resonancia nuclear magnética (RM) y evidenciaron que en 19% de los casos, el cono medular se extendía más caudal que L1. Habitualmente utilizamos referencias anatómicas como guía para detectar el interespacio más apropiado, sin embargo, esta práctica es inexacta y puede derivar en una elección con riesgo potencial. Lirk⁸⁷ estudió lo precisa que es la Línea de Tuffier (línea que une las crestas ilíacas) para detectar un interespacio a nivel lumbar; para ello, reclutaron una muestra de anestesiólogos que debían identificar en cadáveres en posición prono un interespacio al azar, predecir a qué interespacio correspondía y luego corroborarlo con un estudio por imágenes con tomografía computarizada (TC). Pudieron comprobar que a pesar de tener una buena correlación global (predicción correcta con un rango de error de ± 1 interespacio), las predicciones sobreestimaron el interespacio (un segmento más cefálico que el predicho) en 18% de los casos a nivel lumbar y 13% a nivel cérico-torácico. Afortunadamente, cuando realizamos una punción subaracnoidea en decúbito lateral asociado a flexión de las extremidades inferiores en posición genupectoral, la cola de caballo se aleja de la línea media hacia anterior y lateral a favor de la gravedad⁸⁸, lo que aleja a las estructuras neurales de la punta de la aguja espinal. Es decir, para una punción

subaracnoidea, debemos preferir puncionar lo más caudal posible y colocar al paciente en posición decúbito lateral, en posición genupectoral, siempre que lo permitan sus condiciones.

La distribución de los anestésicos locales dentro del espacio subaracnoideo determina la extensión del bloqueo de la conducción nerviosa, existiendo múltiples factores que pueden condicionar la altura del bloqueo⁸⁷. La penetración del anestésico local en su lugar de acción, el tejido nervioso, no se produce con la misma rapidez e intensidad en todos sus componentes. El flujo sanguíneo hístico influye en las concentraciones de anestésicos locales en las estructuras nerviosas subaracnoideas regulando la velocidad de captación por los tejidos⁸⁸. La presencia de mielina así como la existencia de fibras nerviosas motoras, sensitivas y simpáticas con diferentes diámetros y velocidades de conducción, va a ocasionar la aparición de bloqueos de la conducción nerviosa diferenciales al no actuar el anestésico local con la misma rapidez en todas ellas⁸⁹.

La captación del anestésico local tampoco es igual en los diferentes componentes de la médula^{88,90,91}. La simpatectomía ocasionada durante una anestesia subaracnoidea se considera que se extiende de dos a seis segmentos por encima del nivel sensitivo obtenido⁸⁷.

La elección de la dosis subaracnoidea para un procedimiento quirúrgico depende de varios factores, por una parte de factores dependientes del paciente, como la cantidad de LCR⁹¹, el embarazo, el índice de masa corporal⁹² (IMC), la edad y la

anatomía¹, y por otra parte de factores dependientes de la técnica, como el tipo de fármaco, la baricidad, la dosis y la velocidad de inyección. El término baricidad se utiliza para referirse a la comparación de la densidad de varias soluciones, siendo la densidad peso de 1 mL de esa solución a temperatura estándar.

La baricidad es importante para determinar la propagación del anestésico local en el espacio espinal, y es igual a la densidad del fármaco entre la densidad del LCR a 37°C. Los anestésicos locales pueden ser hiperbáricos, hipobáricos o isobáricos respecto del LCR¹; la baricidad es el principal determinante del modo en que se distribuyen cuando se inyectan en el LCR.

Las soluciones hipobáricas son menos densas que el LCR y tienden a elevarse contra la fuerza de gravedad. Las soluciones isobáricas son tan densas como el LCR, de modo que tienden a permanecer en el nivel en que se inyectan. Las soluciones hiperbáricas son más densas que el LCR, de tal forma que tienen la tendencia a seguir a la fuerza de gravedad después de la inyección.

La baricidad de las soluciones hipobáricas es de menos de 1.0 respecto del LCR, y por lo general se producen añadiendo agua destilada estéril al anestésico local. La tetracaína, la dibucaína y la bupivacaína se han usado como soluciones hipobáricas para anestesia subaracnoidea. Luego de la inyección de un anestésico subaracnoideo hipobárico, la posición del paciente adquiere importancia porque son los primeros minutos los que determinan la propagación de la anestesia. Si el sujeto se encuentra en posición de

Trendelenburg, el anestésico se propagará en dirección caudal, pero si está en posición de Trendelenburg inversa, la propagación será en dirección cefálica.

La baricidad de las soluciones isobáricas es igual a 1.0. Para la anestesia subaracnoidea isobárica se ha usado con éxito tanto levobupivacaína como bupivacaína, y la posición del paciente no afecta la propagación del anestésico local, al contrario de lo que ocurre con las soluciones hiperbáricas o hipobáricas. La inyección se aplica en cualquier posición, para después colocar al paciente en la posición necesaria para la intervención quirúrgica. La dosis por gravedad no tiene que ver con la propagación de las soluciones isobáricas, a diferencia de lo que sucede con los anestésicos locales hipobáricos o hiperbáricos.

En la anestesia subaracnoidea, la baricidad de las soluciones hiperbáricas es superior a 1.0. Una solución de anestésico local se torna hiperbárica al agregarle dextrosa o glucosa, como en el caso de la bupivacaína, la lidocaína y la levobupivacaína. La posición del paciente afecta la propagación del anestésico. En un individuo en posición de Trendelenburg, el fármaco viajaría en dirección cefálica, y viceversa.

La cantidad de líquido cefalorraquídeo (LCR) a nivel lumbar condiciona el efecto de los anestésicos. Esto fue descrito por Carpenter⁹¹ en un estudio realizado en voluntarios sanos, en el que encontraron una correlación entre el efecto anestésico de 50 mg de lidocaína 5% hiperbárica y la cantidad de LCR cuantificado por RM. Este hallazgo fue posteriormente corroborado por Higuchi⁹⁴ utilizando bupivacaína isobárica.

Desafortunadamente, no existe un buen parámetro antropométrico que permita predecir la cantidad de LCR en una persona en particular. Sullivan⁹² estudió prospectivamente 71 pacientes y correlacionó la cantidad de LCR lumbar (medido post reconstrucción tridimensional con RM) y parámetros antropométricos. Pudo obtener una correlación inversa significativa con el índice de masa corporal (-0,27 (p=0,02) y con el peso del paciente, similar a los hallazgos de Carpenter⁹¹. Un ejemplo interesante es lo que ocurre en los pacientes con síndrome de Marfan, quienes por una alteración colágena secundaria a la mutación del gen de fibrilina-1, presentan alteración de las estructuras que contienen colágeno, incluido el saco dural. Estos pacientes presentan un ensanchamiento del saco a nivel lumbar, lo que hace que se acumule una mayor cantidad de LCR que en condiciones normales^{94,95}. Esto hace predecir que una anestesia subaracnoidea con dosis estándar de anestésico sea insuficiente, como fue observado por Lacassie⁹⁶ en dos pacientes embarazadas, portadoras de un síndrome de Marfan y que fueron sometidas a cesárea electiva con una anestesia subaracnoidea continua. Las pacientes recibieron 17,5 y 21 mg de bupivacaína en dosis acumulativas respectivamente, sin lograr un nivel sensitivo más cefálico que T7, requiriendo una anestesia general para completar el procedimiento. Esto realza la importancia de la cantidad relativa de LCR como el factor predictor más importante de éxito para un bloqueo anestésico subaracnoideo.

Históricamente ha sido motivo de discusión la relación entre dosis-volumen-concentración de los anestésicos locales y su

efecto subaracnoideo debido a la dificultad para separar factores que se interrelacionan. La dosis y el volumen participan en la propagación de los anestésicos locales luego de la inyección espinal, aunque se ha demostrado que la dosis es más importante que el volumen. La concentración de anestésico local antes de la inyección no influye en la distribución, pues una vez inyectado, al mezclarse con el LCR, la concentración cambia.

El LCR se produce en el cerebro a 0.35 ml/min y llena el espacio subaracnoideo. En el adulto, el volumen aproximado de este líquido transparente e incoloro es de 150 ml, la mitad de los cuales está en el cráneo y el resto, en el conducto raquídeo. Sin embargo, dicho volumen varía considerablemente, y la reducción puede deberse a obesidad, embarazo o cualquier otra causa que incremente la presión abdominal. Esto se debe, en parte, a la compresión del agujero de conjugación o intervertebral, que desplaza el LCR. La distribución del anestésico local después del bloqueo subaracnoideo depende de múltiples factores y uno de ellos es el volumen del LCR. Carpenter⁹¹ mostró que en la región lumbosacra se correlaciona con la altura máxima del bloqueo sensitivo y la duración de la anestesia quirúrgica. Por otra parte, la densidad del líquido cefalorraquídeo se relaciona con el nivel máximo del bloqueo sensitivo, y el volumen lumbosacro se correlaciona con dicho nivel, así como con el inicio y la duración del bloqueo motor. No obstante, dada la amplia variabilidad del volumen del LCR, la capacidad para predecir el nivel del bloqueo subaracnoideo una vez inyectado el

anestésico local es muy baja, incluso si se calcula y aplica el índice de masa corporal.

Con la edad, la altura del bloqueo parece incrementarse con la bupivacaína isobárica, pero no con la hiperbárica. Si existe una correlación entre la edad y la altura de la anestesia subaracnoidea, no es, en sí, suficiente como para considerarse como factor predictivo fiable en clínica. Igual que con el sitio de inyección, parece que la baricidad es importante para determinar la altura del bloqueo en poblaciones de edad avanzada, pero la edad, de por sí, no es un factor independiente. Recientemente Malinovsky⁹⁷ evaluó la relación entre el volumen y baricidad de la bupivacaína como anestésico subaracnoideo único, en una población de noventa adultos sanos. A todos ellos se les administró 10 mg de bupivacaína isobárica o hiperbárica, administrada en 2,5 ó 10 mL de volumen total. Evaluó latencia, nivel sensitivo/motor y duración analgésica. Comprobó que el volumen en el cual fueron administradas no influyó en ninguno de los parámetros analizados para cada grupo (isobárico e hiperbárico). Sin embargo, la forma isobárica presentó mayor duración anestésica y bloqueo motor que la forma hiperbárica. Según este autor este es un argumento más que apoya que la forma isobárica tiene una mayor variabilidad anestésica que la hiperbárica y por lo tanto es menos predecible. Es muy probable que al analizar el concepto de anestesia, el volumen que se esté inyectando no sea tan crítico como la masa de fármaco, ya que se está administrando una dosis máxima o supra-máxima; sin embargo, al analizar el concepto de

analgesia, el volumen parece ser un factor crítico en el comportamiento.

Las técnicas regionales han sido exhaustivamente descritas por Raj PP⁹⁸ y junto con las observaciones de otros autores se puede decir que el bloqueo completo para la cirugía de cadera se obtiene con las técnicas centrales⁹⁸, en especial con la técnica subaracnoidea buscando el bloqueo metamérico desde L2 hasta S2 con fármacos anestésicos locales hiperbáricos e isobáricos, que es, de hecho, la técnica anestésica habitual en nuestro entorno. La "Scottish Intercollegiate Guidelines Network⁹⁹" ha redactado la única recomendación que concierne la opción de técnica anestésica para la cirugía de fractura de cadera, a saber "la anestesia subaracnoidea / epidural debería ser considerada para todos los pacientes que son intervenidos de fractura de cadera, a no ser que estuviera contraindicada". Con los anestésicos hiperbáricos como la bupivacaína, se obtiene el bloqueo metamérico completo desde T10 hasta S2 mientras que con el anestésico isobárico como la bupivacaína y la levobupivacaína, se obtiene el bloqueo metamérico completo desde L2 hasta L5 y en un porcentaje elevado de pacientes no resulta completo desde T10 a L1 y entre S1 y S2.

Sin embargo, las técnicas regionales centrales parecen predisponer a la hipotensión intra-operatoria y a la aparición de complicaciones por accidentes vasculares cerebrales. Durante el manejo del paciente anciano candidato a cirugía de cadera debe evitarse la hipotensión secundaria a los bloqueos subaracnoideos ya que favorece la aparición de eventos adversos en el período peri-operatorio⁸. Los dos factores

primordiales en el desarrollo de hipotensión tras una anestesia subaracnoidea son la edad y un nivel alto del bloqueo anestésico¹. Como ya se describió con anterioridad, en el anciano contribuyen a la extensión del bloqueo simpático factores como la degeneración gradual de los nervios periféricos y centrales, los cambios en la estructura anatómica de las vértebras lumbares y torácicas y la reducción del volumen cefalorraquídeo¹. Una complicación frecuente descrita por Reguant durante la cirugía de cadera con anestesia subaracnoidea es la inestabilidad hemodinámica¹⁰⁰. El principal factor causante de hipotensión es la denervación funcional simpática que ocasiona vasodilatación venosa y arterial. La venodilatación puede aumentar mucho la capacitancia venosa y ocasionar un descenso del retorno venoso y del gasto cardíaco¹⁰¹. Habitualmente se utilizan vasopresores para el control del tono vascular y cargas de volumen preventivas o no para compensar la vasodilatación venosa. Hasta el momento, no existe consenso en cómo utilizar estas medidas, por lo que en la bibliografía aparecen referencias al uso de diferentes fármacos vasoconstrictores con diferentes pautas de administración y al empleo de diversas soluciones parenterales^{103,104}. Todo ello genera confusión, especialmente en determinados grupos de riesgo como los cardiópatas, ancianos o embarazadas^{104,105}. La hipotensión secundaria a bloqueo subaracnoideo puede evitarse administrando una dosis baja de anestésico local o bien asociando al anestésico local un adyuvante, como el fentanilo, de forma que se minimiza la dosis del anestésico local¹⁰. Con la

asociación de un anestésico local como la bupivacaína o la levobupivacaína con un opioide como el fentanilo se consigue a la vez mejorar la calidad y la duración del bloqueo subaracnoideo.

Propiedades farmacológicas de los vasopresores

La efedrina¹⁰ es un fármaco agonista adrenérgico α y β , con efecto vasopresor, inotrópico y cronotrópico positivo, que por tanto incrementa la postcarga, la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Las dosis repetidas frecuentes o las dosis simples, pero elevadas, pueden provocar depresión miocárdica. Reduce el flujo sanguíneo cerebral y renal e incrementa el flujo sanguíneo coronario y el del músculo esquelético. También produce broncodilatación por estimulación de los receptores beta-2. El inicio de acción es casi inmediato y el efecto máximo aparece a los 2 a 5 minutos de la administración intravenosa. La dosis empleada para el tratamiento de la hipotensión es de 25 a 50 mg i.v , repetidos si es necesario a los 5 o 10 minutos. Puede desarrollarse tolerancia (taquifilaxia), pero esta cede al dejar de administrar el fármaco durante unos 15 minutos.

La fenilefrina¹⁰ es un agente alfa-adrenérgico puro, que provoca vasoconstricción con aumento de las resistencias vasculares sistémicas y aumento de la presión arterial, sin afectar al inotropismo. Frecuentemente produce disminución refleja de la frecuencia cardíaca, que puede afectar de forma negativa al gasto cardíaco. El inicio de acción es similar al de la efedrina y dura unos 20 minutos. Se administra vía parenteral, intravenosa en forma de bolo lento de 100 mcg, repetido en 3-5

minutos si es preciso o en perfusión (10 mg en 500 ml de suero fisiológico o glucosado 5%) a un ritmo inicial de 25-50 µg/minuto (75-150 ml/h de la disolución).

Con ambos fármacos se debe tener especial precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, arteriosclerosis, hipertensión, aneurismas, glaucoma de ángulo estrecho o diabetes mellitus y en el caso de la efedrina, en pacientes con arritmias cardíacas o hipertiroideos. Ninguno de los fármacos está exento de reacciones adversas¹⁰. Las de tipo cardiovascular más frecuentes con efedrina a las dosis indicadas son la hipertensión y la bradicardia. También pueden provocar hipotensión, taquicardia, síndrome coronario agudo y parada cardíaca; además la fenilefrina puede producir bradicardia refleja y arritmias cardíacas. Se pueden producir trastornos neurológicos como cefalea, hemorragia cerebral, vértigo; respiratorios como disnea y edema pulmonar; gastrointestinales como vómitos y sialorrea; urológicas como retención urinaria; alteraciones del metabolismo de la glucosa y cutáneas como sudoración, hormigueo y necrosis tisular en caso de extravasación. Los trastornos psiquiátricos se producen con más frecuencia con el uso de efedrina. Los más frecuentes son la confusión, la depresión, el delirio, las alucinaciones mixtas y un estado de ánimo eufórico. Los trastornos del sistema nervioso se pueden observar con ambos vasoconstrictores y son más llamativos con la efedrina. Son frecuentes el nerviosismo y la irritabilidad, la logorrea, la fatiga, el insomnio y la cefalea. A dosis elevadas, vértigo, confusión, somnolencia, temblor e hiperreflexia. La fenilefrina carece de

efectos estimulantes significativos sobre el sistema nervioso central a las dosis habituales. Puede producir dolor de cabeza, hemorragia cerebral, vértigo, desvanecimiento y embotamiento. Ambos vasoconstrictores pueden interactuar con otros medicamentos¹⁰. Los inhibidores de la mono-aminooxidasa (IMAO) inhiben la metabolización de la efedrina, lo que refuerza y prolonga los efectos, dando lugar a crisis hipertensivas. La administración simultánea de efedrina y de otros simpaticomiméticos produce un efecto aditivo y aumenta la toxicidad. La atropina bloquea la bradicardia refleja e incrementa el efecto presor de la efedrina. La metildopa, la reserpina, los diuréticos y los bloqueantes alfa-adrenérgicos reducen el efecto simpaticomimético de la efedrina. Los betabloqueantes contrarrestan tanto el efecto hipertensivo como el broncodilatador de la efedrina. Puede producirse un aumento del riesgo de arritmias si se administra hidrocloreto de fenilefrina Genfarma a pacientes que estén recibiendo glucósidos cardíacos, quinidina o antidepresivos tricíclicos. La fenilefrina puede aumentar la presión sanguínea y por tanto revertir la acción de muchos agentes antihipertensivos. Su interacción con los fármacos bloqueantes de los receptores α y β puede ser compleja.

Propiedades farmacológicas de bupivacaína y levobupivacaína

Según sus fichas técnicas¹⁰⁵, la bupivacaína está autorizada a distintas concentraciones para la anestesia espinal disuelta en cloruro sódico al 0,9% (solución isobárica) o en glucosa (solución hiperbárica), mientras que la levobupivacaína se presenta en solución isobárica en diferentes concentraciones para la misma indicación. Ambos fármacos están también indicados para la administración subaracnidea. Como medicamentos de uso humano autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁰⁵ ambos pueden ser utilizadas en la práctica clínica habitual según criterio médico.

La bupivacaína y la levobupivacaína son dos anestésicos locales de tipo amida¹⁰⁶. En realidad se trata de la misma molécula, pero mientras que bupivacaína es una mezcla racémica de dos enantiómeros, la levobupivacaína contiene solo el isómero levo en un intento de conseguir un fármaco con menor toxicidad cardíaca.

La bupivacaína racémica es considerada desde hace muchos años como el anestésico local de larga duración de elección en multitud de procedimientos anestésicos regionales, en particular para la técnica subaracnoidea. Se recomienda emplear dosis bajas para minimizar sus efectos cardiovasculares y sobre sistema nervioso central. La levobupivacaína es el S-enantiómero de la bupivacaína, sus indicaciones son las mismas que las de la mezcla racémica

34,107

Los anestésicos locales ejercen su función bloqueando los canales de sodio de la membrana neural. La forma no iónica del anestésico difunde a través de la membrana y posteriormente desde el interior celular, la forma iónica interacciona con receptores específicos de los canales de sodio. Esta unión evita la activación del canal y la generación del potencial de acción. Ello genera una disminución de la excitabilidad de las fibras nerviosas que es dosis dependiente y bloquea los impulsos nerviosos sensitivos, motores y autonómicos de manera transitoria. Aunque también pueden bloquear en diferentes grados los canales de calcio y potasio y los receptores NMDA estas acciones tienen menor influencia en el efecto farmacológico. Los anestésicos locales actúan en nervios periféricos, pero también en otros tejidos como el cardíaco o el sistema nervioso central produciendo efectos que pueden considerarse reacciones adversas¹.

Una característica de la bupivacaína y sus isómeros es su capacidad de producir bloqueos nerviosos diferenciales, siendo el bloqueo sensitivo más profundo y prolongado que el bloqueo motor. Además la levobupivacaína tiene baja afinidad por los canales de sodio del corazón lo que la diferencia de la bupivacaína y la hace más segura en pacientes con riesgo de presentar reacciones adversas cardíacas ^{108,109}. Se ha descrito que los isómeros levo tienden a producir mayor vasoconstricción que los dextro¹¹⁰.

Las propiedades farmacocinéticas son muy semejantes. Aunque la magnitud de la absorción está influenciada por el lugar de administración, la técnica anestésica y la

vascularización del lugar de administración, la bupivacaína administrada localmente difunde bien a través de membranas y tejido conectivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 10 y 30 minutos después de la administración. Se une en un 95% a las proteínas plasmáticas y presenta una semivida de 1,5 a 5,5 horas, en el caso de levobupivacaína la unión a proteínas es mayor del 97% y la vida media es de 80 ± 22 minutos. Las diferencias se podrían resumir diciendo que levobupivacaína se une más a proteínas plasmáticas, tiene menor volumen de distribución, mayor aclaramiento plasmático y una semivida más corta¹¹¹.

En estudios en humanos, la cinética de distribución de levobupivacaína administrada por vía intravenosa es esencialmente la misma que la de bupivacaína. La principal vía metabólica es la hepática con participación de enzimas del grupo del citocromo P-450 y posterior conjugación con ácido glucurónico. Solamente un 6% de bupivacaína se excreta por vía renal de forma inalterada mientras que no hay excreción urinaria de levobupivacaína sin modificar.

Las reacciones adversas con anestésicos locales de tipo amida son raras, pero pueden aparecer efectos tóxicos graves como resultado de una sobredosis o de una inyección intravascular no intencionada. Se ha notificado sensibilidad cruzada entre los distintos miembros del grupo.

Las reacciones adversas^{1,107} más comúnmente notificadas son hipotensión, náusea, anemia, vómitos, mareo, dolor de cabeza, fiebre, dolor durante el procedimiento, dolor de espalda y síndrome de sufrimiento fetal en obstetricia. No se han descrito

metahemoglobinemias y las reacciones alérgicas son muy raras. Los efectos por sobredosis en anestesia subaracnoidea o dificultades en la técnica anestésica pueden originar dolor de espalda o dolor de cabeza, incontinencia fecal y/o urinaria, hipotensión, parestesia y parálisis de las extremidades inferiores, problemas respiratorios y ritmo cardíaco lento.

La inyección subaracnoidea accidental de anestésicos locales puede conducir a una anestesia subaracnoidea muy alta¹. Los efectos cardiovasculares están relacionados con depresión del sistema de conducción cardíaco y reducción de la excitabilidad y contractilidad miocárdicas. Normalmente estos efectos están precedidos de toxicidad mayor del SNC, p. ej. de convulsiones, pero en casos raros, el paro cardíaco puede aparecer sin efectos prodrómicos en el SNC. El daño neurológico es una consecuencia rara pero conocida de la anestesia regional, particularmente de la anestesia epidural y subaracnoidea. Puede ser debido a una lesión directa sobre la médula o los nervios espinales, a un síndrome de la arteria espinal anterior, a la inyección de una sustancia irritante o a la inyección de una solución no estéril. En casos raros, estos efectos pueden ser permanentes. Se han notificado casos de debilidad prolongada o trastornos sensitivos, algunos de los cuales han sido permanentes, asociados al tratamiento con levobupivacaína. Es difícil determinar si los efectos a largo plazo fueron el resultado de la toxicidad del medicamento o de un trauma desapercibido durante la cirugía u otros factores mecánicos, tales como la inserción y manipulación del catéter. Se han notificado casos del síndrome de cauda equina (cola de

caballo) o signos y síntomas de daño potencial en la base de la médula espinal o de las raíces de los nervios raquídeos (incluyendo parestesia, debilidad o parálisis de las extremidades inferiores, pérdida de control del intestino y/o control de la vejiga y priapismo) asociados con la administración de levobupivacaína. Estas reacciones fueron más graves y en algunos casos no se resolvieron cuando levobupivacaína se administró durante más de 24 horas. Sin embargo, no se puede determinar si estas reacciones adversas se deben a un efecto de la levobupivacaína, del trauma mecánico de la médula espinal o las raíces de los nervios raquídeos, o del acúmulo de sangre en la base de la columna vertebral. También se han notificado casos de síndrome de Horner transitorio (ptosis, miosis, enoftalmos, sudoración unilateral y / o rubor) en asociación con el uso de anestesia regional, incluyendo la levobupivacaína. Esta reacción adversa se resuelve con la suspensión del tratamiento.

En los ensayos clínicos, a las mismas concentraciones nominales, levobupivacaína tiene un efecto clínico similar al de bupivacaína y ambos anestésicos son igual de efectivos¹¹². Sin embargo, la baja afinidad por los canales de sodio del corazón de la levobupivacaína le confiere a este fármaco la ventaja de producir menos eventos cardiovasculares por lo que podría ser una alternativa por vía subaracnoidea en pacientes con patología de tipo cardiovascular, respiratoria y nerviosa central y/o periférica¹¹².

Las diferencias que se puedan encontrar en la práctica clínica entre los efectos de bupivacaína y levobupivacaína podrían

explicarse por el tipo de solución utilizada ya que bupivacaína se puede utilizar en forma isobárica o hiperbárica mientras que el isómero levo sólo se emplea en solución isobárica. Como se describió anteriormente, la baricidad puede influir en la distribución del anestésico y por tanto en sus efectos.

II. OBJETIVOS

Los datos procedentes de los escasos estudios comparativos entre levobupivacaína y bupivacaína nos llevan a plantear la hipótesis de que la levobupivacaína es más segura sobre el sistema cardiovascular que la bupivacaína, ambas en combinación con fentanilo, en pacientes con 65 años o más intervenidos de fractura de cadera.

Para comprobar nuestra hipótesis hemos planteado la realización de un ensayo clínico con los siguientes objetivos.

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar los efectos hemodinámicos de ambos anestésicos en combinación con fentanilo, en pacientes con 65 años o más intervenidos de fractura de cadera.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Valorar los posibles eventos adversos durante la cirugía y a las 48 horas del acto quirúrgico.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Ensayo clínico, fase IV abierto, simple ciego, para evaluar la repercusión hemodinámica de la levobupivacaína isobárica 0.5 % con fentanilo frente a la bupivacaína hiperbárica 0.5% con fentanilo para anestesia subaracnoidea en pacientes con fractura de cadera.

3.2. Definición de la población de estudio: criterios de selección

Sujetos de 65 años o más, intervenidos de fractura de cadera con anestesia subaracnoidea entre Mayo del 2013 y Junio del 2014 en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) atendiendo a las necesidades de asistencia sanitaria pública a una población en torno a los 372.000 habitantes.

3.2.1. Criterios de inclusión: hombres y mujeres de 65 años o más edad, que cumplieron los requisitos en la visita pre-anestésica para ser tratados con anestesia subaracnoidea con levobupivacaína y fentanilo o bupivacaína y fentanilo:

- estado físico: entre I y IV, según la Asociación Americana de Anestesiología (ASA),
- peso > 40 kg,
- altura >140 cm,
- índice de masa corporal (IMC) <50 kg/m²,

que dieron su consentimiento informado para su participación en el estudio.

3.2.2. Criterios de exclusión: aquellos pacientes con:

- hipertensión arterial no controlada (valores de presión arterial sistólica no

invasiva >180 mmHg y/o de presión arterial diastólica no invasiva >110 mmHg),

- Fc >120 lpm, SpO₂ <90% a la llegada a quirófano

- con contraindicación para la realización de anestesia neuroaxial (infección en el sitio de punción o distinto al de punción,

enfermedad neuromuscular de tipo degenerativo, hipovolemia, coagulopatía o tratamiento anticoagulante, obesidad mórbida extrema y aumento de la presión intracraneal)

- rechazo del paciente.

3.2.3. Tamaño de la muestra: se calculó el tamaño muestral necesario para detectar una diferencia mínima entre ambos grupos de 18 mmHg en PASI y PADI, de 18 latidos/min en la frecuencia cardíaca y de 3-4 g en la hemoglobina, 1.75 puntos porcentuales en la saturación, todas ellas con un nivel de significación $p < 0.05$ y una potencia estadística del 85%. Se ajustó al 10% de las pérdidas aceptadas. Se obtuvo un tamaño muestral de 150 pacientes.

3.3. Tratamiento

3.3.1. Fármaco en investigación y fármaco control

➤ Fármaco en investigación: Levobupivacaína isobárica 0.5% (Chirocane 0.5%™ Abbott)

1. Nombre del medicamento: Chirocane 5 mg/ml

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Un mililitro (ml) contiene 5 mg de levobupivacaína como levobupivacaína hidrocloreto. Cada ampolla contiene 50 mg en 10 ml.

Excipientes: 3,6 mg/ml de sodio por ampolla. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. de la ficha técnica.

3. Forma farmacéutica

Solución inyectable/concentrado para solución para perfusión. Solución incolora, transparente.

➤ Fármaco control: Bupivacaína hiperbárica 0.5% (Braun 0.5% MiniPlasco)

1. Nombre del medicamento: bupivacaína hiperbárica

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Un mililitro (ml) contiene 5 mg de bupivacaína hidrocloreto. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. de la ficha técnica.

3. Forma farmacéutica

Solución inyectable. Solución acuosa transparente e incolora.

Ambos fármacos fueron suministrados desde el servicio de farmacia del CHGUV y no por los respectivos laboratorios farmacéuticos.

3.3.2. Tratamientos que se administraron

Levobupivacaína isobárica frente a la bupivacaína hiperbárica por vía subaracnoidea.

- Solución LEVO, que contenía la combinación de levobupivacaína isobárica al 0.5% con fentanilo.
- Solución BUPI, que contenía la combinación de bupivacaína hiperbárica al 0.5% con fentanilo.

La solución LEVO equivalía a la combinación de levobupivacaína isobárica al 0.5% (ChirocaneTM, Abbott) y fentanilo, un opioide sintético [1 ampolla de fentanilo contiene 3 ml y cada ml contiene 50 microgramos (μg)].

La solución BUPI equivalía a la combinación de bupivacaína hiperbárica al 0.5% (Braun 0,5% Mini-Plasco) y fentanilo,.

Las dosis empleadas de bupivacaína hiperbárica o de levobupivacaína fueron de 6 mg en ambos casos y la dosis de fentanilo de 10 μg en ambos casos.

Ambas soluciones anestésicas están registradas para uso clínico en la anestesia subaracnoidea, la levobupivacaína en la formulación isobárica y la bupivacaína en las formulaciones hiperbárica e isobárica. Ambas se encuentran preparadas y disponibles en las distintas áreas

quirúrgicas, específicamente durante el estudio, en el área quirúrgica de Traumatología y Ortopedia.

Una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica invasiva (PASI y PADI) y/o de la frecuencia cardíaca superior al 20% respecto a los valores basales se consideraron hipotensión y bradicardia y se trataron con efedrina (10 mg) o fenilefrina (10 µg) intravenosa y atropina 0.5 mg intravenosa respectivamente.

La fluidoterapia con cristaloides y coloides (soluciones sintéticas y hemoderivados) se aplicó según las necesidades del paciente.

3.3.3. Método de asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento

La asignación a uno de los grupos se realizó al azar de forma que el sujeto desconocía el grupo de tratamiento al que fue asignado mientras que el investigador conocía la intervención (estudio simple ciego).

Se incluyeron y recogieron de forma consecutiva los datos de 150 pacientes.

Para asegurar la protección de datos personales se trató la muestra de forma anónima mediante la elaboración de un doble listado asignando un número con tres dígitos (001, 002,...) a cada paciente del 001 al 150.

Todos los datos se registraron en un cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado al efecto (Anexo I). Se elaboró

un plan de gestión de datos que incluyó toda la documentación y actividades de gestión de datos relacionados con el estudio, entre ellas: la validación de la base de datos, guías para la introducción de los datos, plan de validación y chequeos de calidad, la reunión de evaluación de datos, así como el plan de análisis estadístico

3.3.4. Terapia previa y concomitante

Entre los fármacos más comúnmente implicados en la población en estudio encontramos:

- Fármacos permitidos

Se incluyó la toma de los siguientes fármacos previamente a la punción subaracnoidea:

1. Ácido-acetil-salicílico (AAS) o anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
2. Analgésicos.
3. Anti-hipertensivos.
4. Diuréticos.
5. Antidepresivos.
6. Neurolépticos y sedantes.

- Fármacos no permitidos

En cuanto a los pacientes ancianos con fractura de cadera en tratamiento con AAP y/o ACO, se siguieron las diferentes recomendaciones de las sociedades de anestesiología⁷⁸. Básicamente son, que la realización de una técnica regional neuroaxial en un paciente bajo los

efectos del ácido acetil-salicílico (AAS) como fármaco único que altera la hemostasia no supondría un incremento de riesgo de sangrado en la punción y, bajo los efectos del clopidogrel o la ticlopidina no estaría recomendada hasta que transcurriesen los tiempos de seguridad recomendados (7 y 10 días, respectivamente).

Los fármacos inhibidores de la hemostasia (AAP y ACO) y los tiempos de seguridad establecidos antes de la punción neuroaxial son para la heparina no fraccionada (HNF), 4 horas y un TTPA ratio $\leq 1,5$, para la heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica, 12 horas, para la heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéutica, 24 horas, para el fondaparinux, 36 horas, para los anticoagulantes orales (AO), 3 días e INR $< 1,5$, para el AAS y los AINES, no es necesario y clopidogrel o la ticlopidina, recomendable 7 y 10 días respectivamente.

3.3.5. Retirada de los sujetos del estudio

Se intentó que todos los pacientes completasen el estudio dentro de los márgenes de seguridad y límites del consentimiento informado. Ningún paciente retirado del estudio fue incluido más tarde. Si lo estimó adecuado, el investigador pudo retirar un paciente del estudio dando cuenta justificada. Se pudo suspender el tratamiento y el paciente pudo ser retirado del estudio por las siguientes razones.

a. A requerimiento propio, sin indicar motivos.

b. Por criterios de eficacia: cuando el paciente recibió el régimen de medicación estipulado en el ensayo y se presentó un deterioro en su situación clínica que requirió iniciar tratamiento con otra medicación no permitida en éste protocolo. Por “falta de respuesta” de los pacientes observados durante la fase de tratamiento activo.

c. Por criterios de seguridad: aparición de patología grave que supuso un cambio en la situación clínica del paciente impidiendo que completase la totalidad de la fase de tratamiento activo. Si aparecieron acontecimientos adversos (incluidas las enfermedades intercurrentes), que impidieron continuar con la medicación del estudio.

d. Abandono prematuro: cuando se produjo una interrupción prematura del estudio, se sometió al paciente a un examen final, siempre que fue posible, en el que se incluyeron los procedimientos previstos para la visita.

3.4. Variables del estudio

3.4.1. Variables de seguridad

3.4.1.1. Variables relacionadas con el objetivo principal

Se recogieron las siguientes variables cuantitativas continuas:

- presión arterial sistólica invasiva (PASi), medida en mmHg.

- presión arterial diastólica invasiva (PADI), medida en mmHg.
- frecuencia cardíaca (Fc/lpm), medida en latidos por minuto.
- saturación parcial de oxígeno (SpO₂%) medida en %.
- diuresis horaria (D/h), medida en ml.
- hemoglobina arterial (Hb) medida en g/dl.
- presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂), medida en mmHg.
- presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), medida en
mmHg.
- pH (pH).
- lactato (Lc) medido en mmol/L.
- saturación arterial de oxígeno (SatO₂), medida en %.
- Efedrina (Ef), medida en mg
- Fenilefrina (Fe), medida en mcg.
- Volumen de líquidos
- Cristaloide (Crt), medido en ml.
- Coloide (Cd), medido en ml.

Las variables expuestas fueron registradas a la entrada del paciente en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y al final de la anestesia.

3.4.1.2. Variables relacionadas con los objetivos secundarios: eventos adversos intra y posoperatorios

A. Eventos adversos intraoperatorios: se recogieron a la entrada del paciente en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y final de la anestesia.

Se recogieron como variables cualitativas nominales binarias los siguientes eventos adversos:

- 1) Cardiovasculares y Respiratorios: embolia gaseosa venosa (EGV), Trombosis venosa profunda (TVP), Infarto agudo de miocardio (IAM), Accidente cerebrovascular (ACV), Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), Neumonía (N), Exitus (Ex).
- 2) Otros: Insuficiencia renal aguda (IRA), Vómitos (V).
- 3) Asociados a la técnica quirúrgica: Transfusión hematíes (Th), Transfusión plasma (Tpl), Lesión nerviosa (In), Fractura de fémur (Fx f).
- 4) Asociados a la técnica anestésica: parestesias (par), punción hemática (ph), otros.

B. Eventos adversos posoperatorios (a las 48 horas)

Se recogieron como variables cualitativas nominales binarias los siguientes eventos adversos:

- 1) Cardiovasculares y Respiratorios: Trombosis venosa profunda (TVP), Infarto agudo de miocardio (IAM), Accidente cerebrovascular (ACV), Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), Neumonía (N), Exitus (Ex).
- 2) Otros: Insuficiencia renal aguda (IRA), Infección urinaria (Infu), Vómitos(V).
- 3) Asociado a la técnica quirúrgica: Transfusión hematíes (Th), Transfusión plasma (Tpl), Déficit neurológico (defnq), Infección de la herida quirúrgica (Infhq).
- 4) Asociado a la técnica anestésica: déficit neurológico (defn), cefalea pospunción dural (CPPD), lumbalgia (lumb).

3.4.2. Variables sociodemográficas

❖ Datos del paciente: Se recogieron como variable cuantitativa discreta el N° de código (N° consecutivo), como variable cualitativa nominal binaria el sexo, como variables cuantitativas continuas la edad (años), el peso (kg), la talla (cm) y el IMC (kg/m^2).

❖ Patología asociada: Se recogieron como variables cualitativas nominales binarias los siguientes patologías

médicas: Bronquitis crónica (BC), Enfisema pulmonar (EP), Enfermedad crónica de las vías aéreas (ECVA), Hipertensión arterial esencial (HTA e), Hipertensión arterial secundaria (HTA 2), Enfermedad arterial periférica (EAP), Enfermedad cerebral degenerativa (ECD), Accidente cerebrovascular (ACV), Bloqueo de 1º grado (BAV1), Bloqueo de 2º grado (BAV2), Bloqueo de 3º grado (BAV3), Extrasístoles auriculares (Extra), Extrasístoles del nódulo o del haz AV(ExtraV), Estenosis pulmonar (EP), Insuficiencia tricuspídea (IT), Insuficiencia mitral (IM), Insuficiencia aórtica (EAo), Insuficiencia cardíaca (IC), Cardiopatía isquémica (Cplsq), Hepatitis crónica (HpC), Insuficiencia renal crónica (IRC), Glucemia basal alterada (Glba), DM tipo 1 (DM1), DM tipo (DM2), Neuropatía autonómica (NA), Dislipemia (DLP), Obesidad clase I (ObI), Obesidad clase II (ObII), Obesidad clase III (ObIII), Obesidad clase IV (ObIV), Síndrome apnea obstructiva del sueño (SAOS), Hipotiroidismo (Hp), Hipertiroidismo (Hper), Artritis reumatoide (Ar), Espondilitis anquilosante (EspA), Uso de Antiagregante plaquetario (AAP), Uso de AINE (AINE).

❖ Tipo de fractura de cadera: Se recogieron como variables cualitativas nominales binarias los siguientes tipos de fractura de cadera: fractura de cabeza de cuello (Fcc), fractura subcapital (Fsub), fractura transcervical (Ftr), fractura basicervical (Fb), fractura pertrocantérica (Fper), fractura sutrocantérica (Fsut).

Se consideraron como variables cuantitativas continuas las siguientes variables:

- ❖ Fecha de fractura (FFX).
- ❖ Fecha de ingreso hospitalario (FIH).
- ❖ Fecha de alta hospitalaria (FAH).
- ❖ Estancia hospitalaria (EH), en días.

Las fechas de alta y de la estancia hospitalaria se recogieron en los archivos del hospital a los 15 días de la intervención quirúrgica.

3.4.3. Variables relacionadas con las técnicas anestésicas y quirúrgicas

- ❖ Nivel de punción: Se recogieron como variables cualitativas nominales binarias los siguientes niveles vertebrales, L2-L3, L3-L4, L4-L5.
- ❖ Tipo de implante quirúrgico: : Se recogieron como variables cualitativas nominales binarias los siguientes tipos de tratamientos quirúrgicos: osteosíntesis (OS), prótesis parcial de cadera (PP), prótesis total de cadera (PTC), artroplastia (ARP), placas DHS (DHS), placas gamma (GAMMA), placas DCS (DCS), otros (OIMPL).
- ❖ Fecha de intervención quirúrgica (FIQ).

Los datos recogidos también incluían las siguientes variables cuantitativas continuas: la fecha de la intervención quirúrgica (FIQ), los tiempos quirúrgicos (tQ) y

anestésicos (tA) medidos en minutos. Se definió la duración de la anestesia como el tiempo entre la realización de la técnica subaracnoidea y la salida del paciente del quirófano y se definió el tiempo quirúrgico como el tiempo entre el posicionamiento del paciente por los cirujanos y la finalización de la técnica quirúrgica.

- ❖ Tiempo anestésico (tA), minutos.
- ❖ Tiempo quirúrgico (tQ), minutos.

3.5. Descripción del tratamiento y definición de la exposición

Una vez que el paciente fue instalado en el antequirófano, se procedió al acceso de una vía venosa con aguja de calibre 20G, 18G o 16G según facilidad de punción y a la administración intravenosa de 1000 ml de una solución cristaloide o coloide, a administrar en 30 minutos y a la profilaxis antibiótica con 2 gramos de cefazolina si no existió alergia a los beta-lactámicos, en cuyo caso se administró clindamicina 600 mg por acceso intravenoso. Los pacientes recibieron premedicación anestésica con 1 miligramo (mg) de midazolam asociado a 25 microgramos (μ g) de fentanilo ambos intravenosos. A continuación se trasladó al paciente hasta quirófano donde se procedió, con el paciente en posición supina a la monitorización hemodinámica no invasiva con la colocación de seis derivaciones electrocardiográficas, tres conocidas como estándares (I, II, III) y tres conocidas como aumentadas

(aVF, aVL y aVR), la frecuencia cardíaca (Fc) medida en latidos por minuto (lpm), la saturación parcial de oxígeno expresada en % a través de un pulsioxímetro colocado en el dedo índice (SpO₂%) y las presiones arteriales sistólica y diastólica medida en mmHg; al paciente se le colocó una gafa nasal con 2 Lpm de O₂ y capnografía visible en el monitor. Seguidamente se procedió a la monitorización de la presión sistólica y diastólica invasiva a partir de la canalización arterial (arteria radial, humeral, femoral o pedia). Para la colocación fue obligatorio usar una técnica aséptica con el empleo de guantes, mascarilla, guantes, gorro, bata y campos estériles.

A continuación se procedió a la realización de la técnica subaracnoidea con el paciente en decúbito lateral con el miembro fracturado en posición proclive. Tras la preparación estéril del campo anestésico se realizó la infiltración local con lidocaína 2%, 3 ml. Tanto la solución LEVO como la BUPI de anestésico fueron administradas por el anestesiólogo (del servicio de anestesiología asignado al quirófano según el organigrama habitual), de forma aséptica, en el espacio subaracnoideo, con una aguja de tipo *Whitacre* de calibre 25 G; la punción se realizó por vía medial o paramedial entre los espacios intervertebrales L2-L3, L3-L4 o L4-L5, con el bisel en dirección cefálica. Tras confirmar la salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) claro se administró la solución LEVO o la solución BUPI. La inyección se realizó en 10 segundos previa aspiración de LCR.

Una vez finalizada la punción espinal se colocó al paciente en decúbito supino, se procedió al sondaje vesical y a la colocación de las botas de la mesa quirúrgica; se trasladó desde la camilla hasta la mesa de quirófano donde se colocó en posición quirúrgica, en decúbito lateral o supino. El anestesiólogo procedió, antes del inicio de la cirugía, a comprobar el bloqueo sensitivo y motor. El grado de bloqueo sensitivo fue valorado a partir del método del pinchazo (1=hipoalgesia, 2=analgesia, 3=analgesia con hipoestesia y 4=anestesia) utilizando una aguja hipodérmica de calibre 22 G. El grado de bloqueo motor fue valorado con la escala de Bromage modificada (0=no bloqueo motor, flexión de caderas, rodillas y tobillos; 1=mueve sólo rodillas, imposibilidad de extender las piernas; 2=capaz de mover los tobillos incapaz de flexionar rodillas; 3=incapaz de flexionar tobillos, rodillas o caderas, bloqueo motor completo).

Finalizada la cirugía, el paciente fue trasladado a la Unidad de Recuperación Posquirúrgica.

El Anexo 2 recoge el plan de trabajo.

3.6. Seguimiento del paciente

PERÍODOS DE EVALUACIÓN (Visitas)

- 1ª visita: visita pre-anestésica e información y consentimiento informado del sujeto a incluir en el proyecto de investigación: 24 horas previas al acto anestésico.
- 2ª visita: recogida de posibles eventos adversos: a las 48 horas de la anestesia, en la cama de hospitalización.

3.7. Métodos estadísticos

3.7.1. Planes estadísticos y analíticos

3.7.1.1. Generalidades. Las características demográficas y basales se resumieron por grupo de tratamiento mediante estadísticos descriptivos para todos los pacientes incluidos en el estudio y a la población por intención de tratar (ITT). Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes; los datos continuos como media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo y se compararon para comprobar la homogeneidad inicial de los grupos de tratamiento mediante el test de t de Student para datos continuos normalmente distribuidos (o test de la U de Mann-Whitney para no normales) y el test de la ji-cuadrado para las variables categóricas.

Si se detectaron diferencias significativas en las variables

basales entre grupos antes del tratamiento, se consideró un ajuste en el análisis principal.

En todas las pruebas de contraste de hipótesis el nivel de significación se fijó en el 5%, a menos que se expresase específicamente otro valor de alfa.

Los resultados de las historias médicas y de los acontecimientos adversos se codificaron mediante los códigos MedDRA y las medicaciones con los códigos ATC (OMS-DM).

3.7.1.2. Población/grupos de datos a evaluar. Se consideró a efecto del análisis de los datos el siguiente tipo de población.

- Población de Seguridad: la población por intención de tratar (ITT) que hubiera recibido al menos una dosis de tratamiento. El análisis de seguridad se realizó en la población definida como de seguridad.

Para comparar las variables en distintos momentos de la operación quirúrgica (antes, durante y después), se calcularon las variaciones entre tiempos para cada parámetro:

1. $V1 = \text{Valor 1} - \text{Valor 0}$ (valor a los 30 minutos- valor entrada quirófano)
2. $V2 = \text{Valor 2} - \text{Valor 1}$ (valor final- valor a los 30 minutos)

3. $V3 = \text{Valor 2} - \text{Valor 0}$ (valor final- valor entrada quirófano)

Así pues, se dispuso de 3 valores para cada parámetro y paciente. Se comparó cada una de estas variaciones entre los 2 grupos de pacientes.

Las preguntas a resolver fueron por ejemplo, ¿fue mayor la variación total media de PASI (V3) – desde antes de operar hasta terminar la anestesia- en los pacientes con Levobupivacaína o con Bupivacaína.

Parámetro	GRUPO BUPI	GRUPO LEVO
V1	media	media
V2	media	media
V3	media	media

¿Serán estadísticamente distintos estos promedios?

Los test estadísticos para la comparación de estas variaciones entre grupos fueron:

-Si las distribuciones fueron normales, se aplicó la prueba paramétrica de comparación de medias t-student para muestras independientes.

-Si las distribuciones no fueron normales, se aplicó la prueba no paramétrica de comparación de distribuciones Mann-Whitney para muestras independientes.

Las variables secundarias del estudio fueron los eventos adversos (EA). Un EA se define como la aparición o empeoramiento de cualquier signo, síntoma o estado clínico que tenga lugar después del inicio de la medicación del estudio, incluso aunque se considere que no está relacionado con el tratamiento del estudio. La recogida de los EA se realizó mediante preguntas específicas en las visitas del estudio y también se recogieron aquellos que se comunicaron voluntariamente por los pacientes y se detectaron en las exploraciones realizadas.

La incidencia de los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento se tabularon por grupo de tratamiento. Los acontecimientos adversos se considera que ocurrieron durante el tratamiento, si se iniciaron o empeoraron después de la primera administración de la medicación del estudio. Se prepararon otra serie de tablas para los acontecimientos adversos graves y/o relacionados con el fármaco.

Se comparó la incidencia de estos eventos entre los dos grupos de pacientes para cada momento establecido (cirugía, 48 horas de la cirugía). Así pues, existieron dos grupos de análisis bivariantes.

El test estadístico para comparar la presencia de estos eventos entre grupos fue la prueba Chi^2 de Pearson de comparación de proporciones.

Evento	GRUPO BUPI	GRUPO LEVO
Presencia	X %	Y %
No presencia	100-X %	100-Y %
	100%	100%

¿Fueron estadísticamente distintas estas proporciones?

El nivel de significatividad empleado en todos los análisis bivariantes fue del 5% ($\alpha=0.05$). El software estadístico que se utilizó para realizar el plan estadístico fue el SPSS para Windows 17.0.

3.8. Aspectos éticos y legales

El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en los siguientes documentos:

1. Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1996.
2. Directiva 91/507/EEC: Normas que rigen los productos médicos en la Comunidad Europea.
3. Declaración de Helsinki, Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y biomedicina, Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y derechos humanos y requisitos establecidos en

la legislación Española en el ámbito de investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

El estudio respetó los principios legales aplicables (generales y autonómicos) sobre protección de datos personales, así como los referentes a los derechos y obligaciones en materia de información y documentación sanitaria.

El/La investigador/a accedió, con la firma de este protocolo, a seguir las instrucciones y procedimiento descritos en el mismo y por lo tanto cumplió los principios de BPC en los cuales se basó.

Previamente a la realización del ensayo clínico (*Nº EudraCT: 2012-005559-17* y con fecha de protocolo: 15/01/2013), se solicitó la autorización al CEIC del CHGUV (23 de Febrero del 2013) y posteriormente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (22 de Abril del 2013), la cual asignó un código de protocolo del promotor, el *ACA-SPAI-12-07* (Dra. Rosa M^a Herrera Castro, e investigadora principal). El promotor notificó al CEIC y a la AEMPS, la fecha del inicio del ensayo en España, remitió la información pertinente, según procedía y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias tal y como

establece la legislación vigente.

Se guardaron las normas de seguridad y confidencialidad propias de este tipo de estudios. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rigió por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre. El anonimato del paciente se mantuvo en todo momento, al utilizarse exclusivamente un código numérico de identificación. Las anotaciones recogidas en la historia clínica de los pacientes pueden ser revisadas por las autoridades sanitarias. Los detalles permanecerán siempre confidenciales y no se revelará el nombre del paciente en ningún caso.

El promotor suscribió tras la aprobación de la Comisión de Investigación y del CEIC del Departamento de Salud de Valencia – Hospital General, así como de la AEMPS, una póliza de Responsabilidad Civil, registrada con el número 130/001/008816, que cubrió, en sus términos y condiciones, la responsabilidad legal por daños ocasionados a las personas participantes y derivados de esta investigación, realizada estrictamente en conformidad tanto con el protocolo científico como con la ley aplicable y los estándares profesionales.

El estudio fue monitorizado mediante visitas regulares y llamadas telefónicas al investigador. Durante las visitas al centro, el monitor revisó los registros originales de los pacientes, los registros de existencias de medicación y la

conservación de los documentos. Además, el monitor evaluó los procedimientos del estudio y discutió los eventuales problemas con el investigador. Durante el curso del estudio, se llevó a cabo visitas de auditoría en el centro participante. El investigador permitió el acceso directo a los datos/documentos fuente para las tareas de monitorización, auditoría, revisión por el CEIC (13 de Febrero del 2013 por el CEIC del CHGUV) e inspección por las Autoridades Sanitarias.

El investigador registró a todos los pacientes seleccionados, antes del inicio del tratamiento.

Cualquier modificación al protocolo, una vez autorizado por el CEIC o/y la AEMPS, debió documentarse por escrito, en forma de enmienda. Las enmiendas estuvieron debidamente identificadas, por su número de orden cronológico, fechadas y firmadas por el promotor y el investigador. Todas las enmiendas al protocolo se notificaron al CEIC involucrado en el ensayo, a la AEMPS y a la Comunidad Autónoma antes de su aplicación. Si las modificaciones fueron relevantes, fue necesario además la autorización del CEIC involucrado y de la AEMPS. Los investigadores del estudio fueron adecuadamente informados de todas las modificaciones del protocolo de estudio.

IV. RESULTADOS

Entre el 25 de Mayo del 2013 y el 29 de Mayo del 2014 fueron incluidos en el ensayo y aleatorizados 150 pacientes, 80 fueron asignados al grupo levobupivacacina (LEVO) y 70 al grupo bupivacaina (BUPI). Después de las pérdidas y abandonos fueron incluidos en el análisis 74 pacientes de LEVO y 69 de BUPI (Fig 1). Las características basales de los pacientes se recogen en la tabla I. Todos fueron intervenidos quirúrgicamente por fractura de cadera sin diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al tipo de fractura, ni al tipo de implante (tablas II y III). La anestesia se realizó según lo previsto en el protocolo en todos los pacientes incluidos en el análisis. En un caso del grupo LEVO no fue posible la punción lumbar (Fig. 1), la tabla IV recoge los niveles de punción lumbar, el más frecuente fue L4-L5 en ambos grupos. En todos los casos se registraron las variables previstas en el protocolo.

Tabla I. Variables basales del total de pacientes (N=143).

Variables basales		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)				Levobupivacaína (N=74)			
		%	N	%	Media	DS	N	%	Media	DS
Sexo	H	24	15	22,0			19	26,0		
	M	76	54	78,0			55	74,0		
Edad					83,0	7,0			84,0	6,3
Peso					65,0	10,0			67,0	13,0
Talla					158,0	8,0			161,0	7,8
IMC					26,0	4,0			26,0	4,4
Comorbilidades asociadas		Total (N=143)		Bupivacaína (N=69)		Levobupivacaína (N=74)				
		N	%	N	%	N	%			
RESPIRATORIO		16	11,0	9	13,0	7	10,0			
VASCULAR		103	72,0	51	74,0	52	70,0			
NEUROLÓGICO		53	37,0	23	33,0	30	41,0			
CARDÍACO		47	33,0	22	32,0	25	34,0			
HEPATORRENAL		27	19,0	13	19,0	14	19,0			
ENDOCRINO		94	66,0	45	65,0	49	66,0			
AAP Y/O ACP		8	6,0	6	9,0	2	3,0			

DS=desviación típica; H= hombres; M= mujeres; AAP y/o ACP=toma de antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes plaquetarios.

CONSORT 2010 Diagrama de Flujo

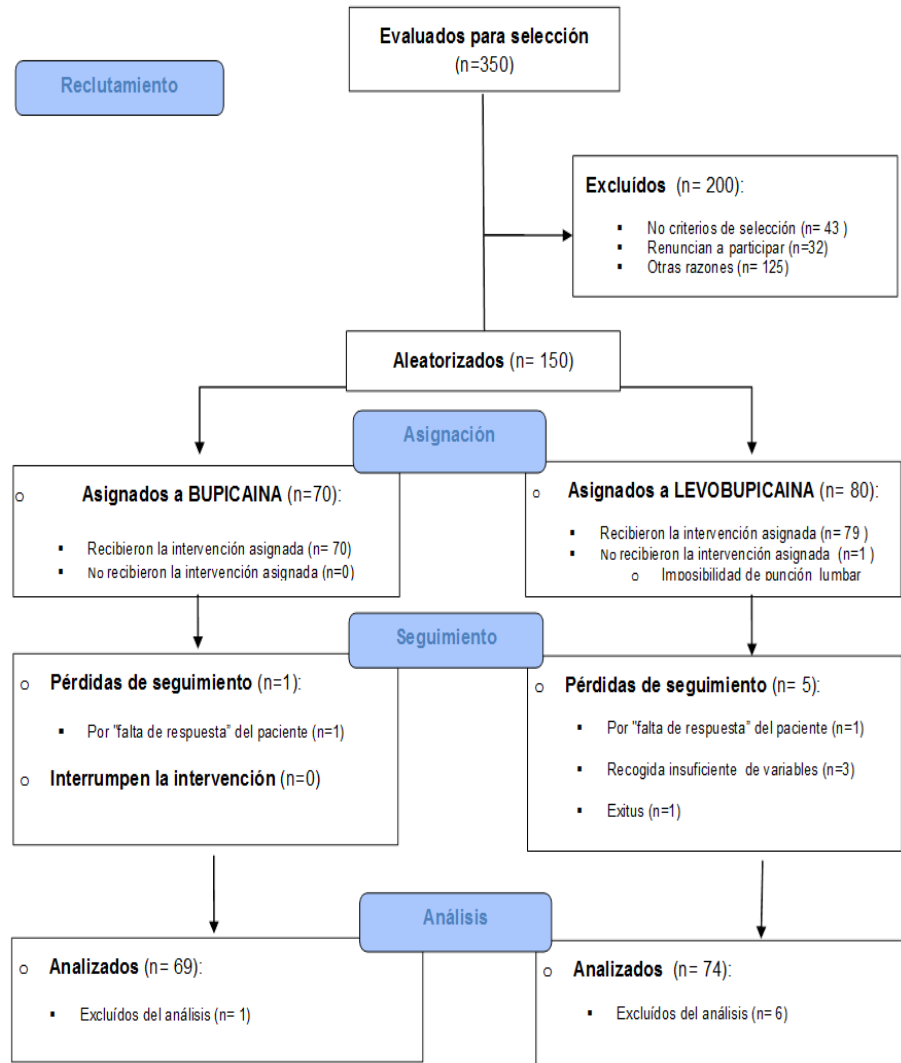


Figura 1. Diagrama de flujo del progreso a través de las fases de reclutamiento, asignación, seguimiento y análisis de los pacientes a los grupos BUPI y LEVO del ensayo clínico COLEBANES.

Tabla II. Porcentaje del tipo de fracturas de cadera más frecuentes en los grupos buivacaína y levobupivacaína.

Tipo de fractura de cadera	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
	%	%
Fractura subcubital	32,0	23,0
Fractura transcervical	1,0	1,0
Fractura basicervical	0,0	8,0
Fractura pertrocanterica	61,0	49,0
Fractura sutrocanterica	6,0	19,0

Tabla III. Porcentaje del tipo de implantes más frecuentes en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Tipo de implante de cadera	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
	%	%
OS	30,0	43,0
PP	23,0	20,0
PTC	1,0	1,0
DHS	30,0	26,0
GAMMA	3,0	1,0
OIMPL	13,0	8,0

OS= Osteosíntesis; PP= Prótesis parcial de cadera; PTC= Prótesis total de cadera; DHS= Placas DHS; GAMMA= Placas gamma; OIMPL=Otros.

Tabla IV. Nivel de punción lumbar.

Nivel de punción	Total (N=143)		Bupivacaína (N=69)		Levobupivacaína (N=74)	
	N	%	N	%	N	%
L2-L3	11	8,0	4	6,0	7	6,0
L3-L4	58	41,0	26	38,0	32	43,0
L4-L5	74	52,0	39	57,0	35	47,0

A continuación se describen los resultados de las distintas variables analizadas.

Presión arterial

A la entrada en quirófano la presión arterial sistólica invasiva (PASI) media fue $168,0 \pm 25,0$ mmHg y la presión arterial diastólica invasiva (PADI) media $73,0 \pm 15,3$ mmHg. Al final de la anestesia ninguno de los valores presentaba diferencias estadísticamente significativas respecto de los iniciales (PASI media $127,0 \pm 26,0$ mmHg y PADI media $56,0 \pm 13,0$ mmHg) (Tabla V).

Tabla V. Valores de presión arterial sistólica invasiva (PASI) (mmHg) y de presión arterial diastólica invasiva (PADI) (mmHg) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

PASI (mmHg)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	168,0	168,0	167,0
	DS	25,0	26,0	24,4
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	119,0	115,4	123,0
	DS	25,8	26,0	25,0
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	127,0	125,0	129,0
	DS	26,3	28,0	24,7
PADI (mmHg)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	73,0	75,0	72,0
	DS	15,0	15,0	15,0
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	53,0	52,0	53,0
	DS	13,0	13,0	12,0
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	56,0	56,0	56,0
	DS	13,0	14,0	12,0

PASI= presión arterial sistólica invasiva; PADI= presión arterial diastólica invasiva.

En ambos grupos se observó una reducción de los valores de PASI y PADI a partir de los 30 minutos de la anestesia. En el grupo BUPI (PASI media 115.36 ± 26.32 mmHg y PADI media $53,0 \pm 13,0$ mmHg), la tendencia a la reducción fue mayor que en el grupo LEVO (PASI media $123,0 \pm 25,0$ mmHg y PADI media $53,0 \pm 12.0$ mmHg). Esa tendencia se mantuvo hasta el final de la anestesia pero sin diferencias estadísticamente significativas (Fig. 2).

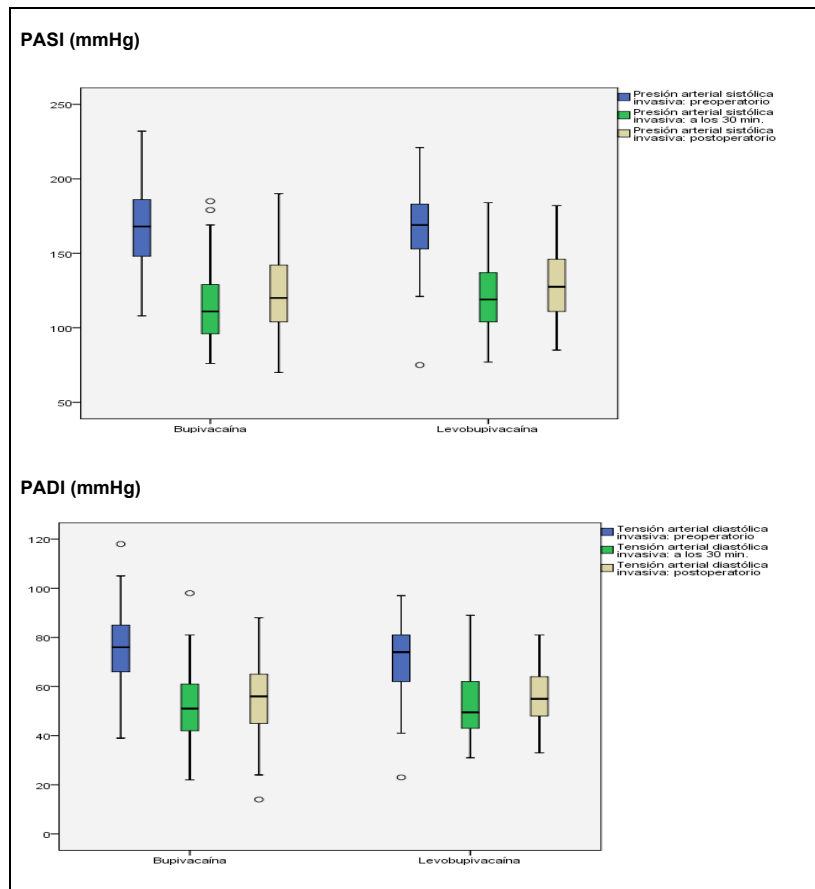


Figura 2. Variación de los valores de PASI y PADI registrados a la entrada en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y al final de la misma en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

PASI= presión arterial sistólica invasiva; PADI= presión arterial diastólica invasiva; 0 = valor atípico.

Frecuencia cardíaca

Los valores iniciales de frecuencia cardíaca (Fc) fueron semejantes en ambos grupos.

En el grupo LEVO se observó una reducción del 7% a los 30 minutos de la anestesia (85 lpm con BUPI, 86 lpm con LEVO a la entrada en quirófano y 86 lpm con BUPI y 81 lpm con LEVO a los 30 minutos de la anestesia), manteniendo la tendencia hasta el final de la misma (Tabla VI).

Tabla VI. Valores de frecuencia cardíaca registrados a la entrada en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y al final de la misma en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Fc		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	86	85	86
	DS	15	15	16
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	84	86	81*
	DS	18	18	16
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	84	86	81*
	DS	18	19	17

Fc (lpm)= frecuencia cardíaca en latidos por minuto.; *= $p < 0.01$.

En el diagrama de cajas se observa como en el grupo LEVO se produjo una variación de la Fc, con tendencia a la reducción entre los 30 minutos de la anestesia y el inicio de la misma (Fig. 3).

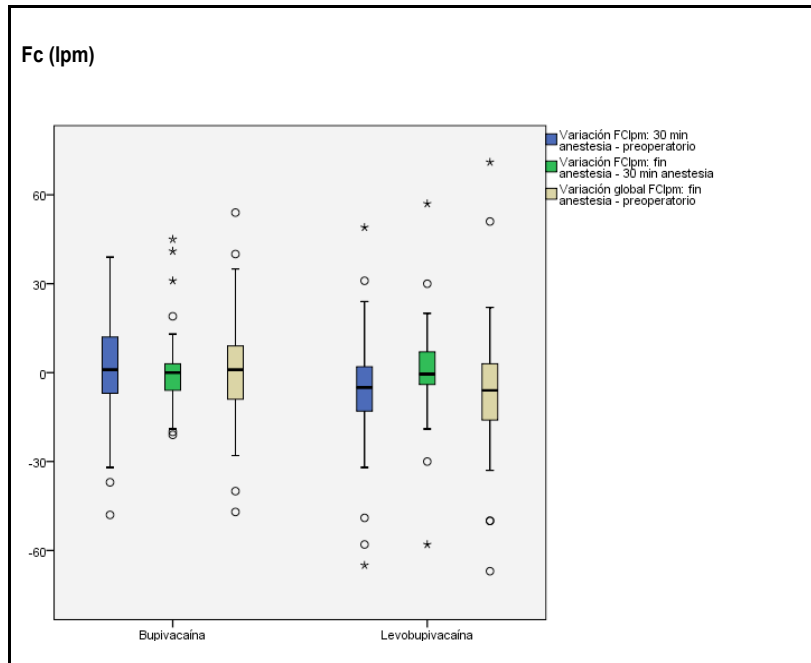


Figura 3. Variación de la Fc registrada a la entrada en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y al final de la misma entre los grupos bupivacaína y levobupivacaína. Fc (lpm)= frecuencia cardíaca medida en latidos por minuto; 0 = valor atípico; ★ =valor extremo; ★=p<0.01.

Hemoglobina

El valor inicial de hemoglobina (Hb) fue semejante en ambos grupos con un valor medio de 11,0 g/dl. No se detectó una

disminución significativa en ninguno de los grupos de pacientes a lo largo de la anestesia (Tabla VII) (Fig. 4).

Tabla VII. Valores de Hb a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Hb		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	11,0	11,0	11,0
	DS	1,6	1,5	1,8
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	11,0	10,0	11,0
	DS	1,5	1,3	1,7
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	11,0	11,0	11,0
	DS	1,4	1,3	1,4

Hb (g/dl) = hemoglobina en gramos/decilitro.

Hb (g/dl)

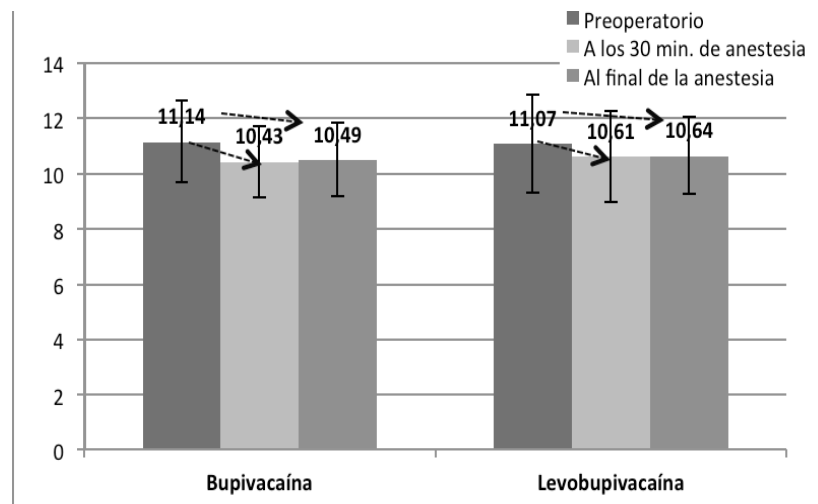


Figura 4. Efecto de la bupivacaína y de la levobupivacaína en los valores de hemoglobina a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia. Hb (g/dl) = hemoglobina en gramos/decilitro.

Saturación parcial y Saturación arterial de oxígeno

Ambos grupos presentaban valores iniciales semejantes que tendieron a aumentar a los 30 minutos manteniéndose hasta el final de la anestesia. (Tablas VIII y IX). En ninguno de los grupos hubo diferencias significativas de las variaciones de SpO₂ y SatO₂ en los tres tiempos de la anestesia.

Tabla VIII. Valores de SpO₂ (%) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

SpO ₂ (%)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	95,0	94,0	95,0
	DS	3,9	4,5	3,2
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	96,0	96,0	97,0
	DS	3,5	3,9	2,9
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	96,0	96,0	97,0
	DS	3,3	3,8	2,6

SpO₂ (%)= saturación paracial de oxígeno medida en porcentaje.

Tabla IX. Valores de SaO₂ (%) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

SaO ₂ (%)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	96,0	96,0	96,0
	DS	3,5	3,5	3,5
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	97,0	97,0	97,0
	DS	2,0	1,9	2,0
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	97,0	97,0	97,0
	DS	2,4	2,5	2,2

SatO₂=saturación arterial de oxígeno medida en mmHg.

Presión arterial de oxígeno y dióxido de carbono

Los valores de PaO₂ a los 30 minutos y al final de la anestesia fueron significativamente mayores que los iniciales en ambos (Tabla X). Sin embargo, los valores de PaCO₂ no presentaron variaciones a lo largo de la anestesia en ninguno de los grupos (Tabla XI).

Tabla X. Valores de PaO₂ a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

PaO ₂ (mmHg)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	78,0	76,0	79,0
	DS	19,0	16,0	22,0
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	102,0	104,0	101,0
	DS	31,0	32,0	31,0
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	97,0	95,0	98,0
	DS	30,0	29,0	30,0

PaO₂=saturación arterial de oxígeno medida en mmHg.

Tabla XI. Valores de PaCO₂ (%) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

PaCO ₂ (mmHg)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	37,0	37,0	37,0
	DS	5,0	5,0	5,0
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	38,0	38,0	38,0
	DS	5,0	6,0	5,0
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	38,0	38,0	37,0
	DS	7,0	8,0	5,0

PaCO₂=saturación arterial de dióxido de carbono medida en mmHg.

pH

No se detectaron diferencias significativas en los valores medios de pH desde el inicio hasta el final de la anestesia (Tabla XII).

Tabla XII. Valores de pH a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

pH		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	7,4	7,4	7,4
	DS	0,0	0,0	0,0
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	7,4	7,4	7,4
	DS	0,1	0,1	0,0
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	7,4	7,4	7,4
	DS	0,1	0,1	0,1

pH= medida de acidez o alcalinidad de la sangre.

Diuresis

En ambos grupos se produjo una reducción significativa de la diuresis desde el inicio hasta el final de la anestesia; a los 30 minutos de la anestesia la diuresis era dos tercios de la inicial. Al final de la anestesia era aproximadamente un cuarto de la inicial en ambos grupos (Fig. 5).

Tabla XIII. Valores de diuresis (ml) a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Diuresis (ml)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	245,0	236,0	255,0
	DS	211,0	199,0	223,0
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	164,0	176,0	152,0
	DS	236,0	277,0	192,0
AL FINAL DE LA ANESTESIA	Media	143,0	53,0	74,0
	DS	64,0	78,0	103,0

Diuresis medida en mililitros.

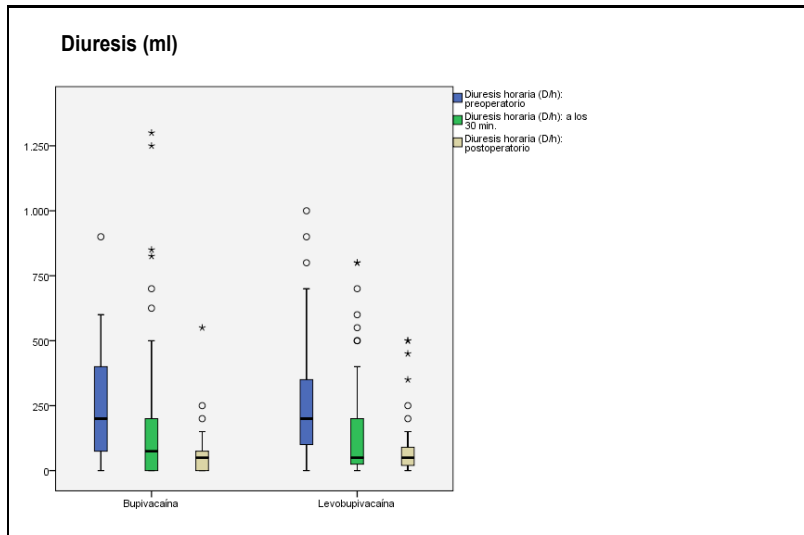


Figura 5. Valores de diuresis representativos de la tendencia a la disminución de la diuresis a lo largo de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína; Diuresis (ml)= diuresis en mililitros; 0 = valor atípico; ★ =valor extremo.

Lactato

En ambos grupos se detectó una tendencia al aumento de los valores medios de lactato desde el inicio hasta el final de la anestesia (Tabla XIV) y (Fig.6).

Tabla XIV. Valores de lactato (mol/l) registrados a la entrada en quirófano, a los 30 minutos de la anestesia y al final de la misma en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

Lc (mmol/l)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	0,8	0,8	0,8
	DS	0,3	0,3	0,3
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	0,9	0,9	0,8
	DS	0,3	0,3	0,2
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	1,0	1,1	1,0
	DS	0,4	0,4	0,3

Lc= lactato en micromoles por litro.

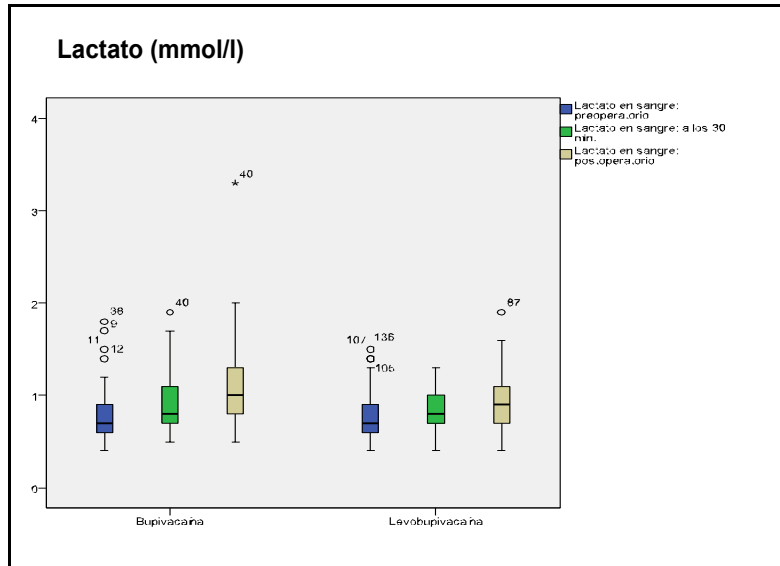


Figura 6. Tendencia del lactato (mol/l) a lo largo de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína; Lc (mmol/l)= lactato en microsmoles por litro; 0 = valor atípico (los números junto a los valores atípicos se refieren al número de casos en la base de datos y no al valor del lactato); ★ =valor extremo.

Requerimientos de vasoconstrictores

El uso de fármacos vasoconstrictores se realizó en función de las necesidades del paciente como se indicó en el protocolo. Se administraron cuando inmediatamente después de la anestesia, se produjo una reducción de la presión arterial invasiva superior al 20% del valor basal.

Sólo recibieron fenilefrina algunos pacientes del grupo BUPI (Tabla XV), mientras que pacientes de ambos grupos requirieron efedrina a lo largo de la anestesia. El uso de efedrina fue significativamente mayor en el grupo BUPI, ya que la recibieron 41 pacientes inmediatamente después de la

anestesia, 28 a los 30 minutos y 10 al final frente a 4, 10 y 2 pacientes respectivamente del grupo LEVO (Fig. 7 y 8).

La dosis media de efedrina fue mayor en el grupo BUPI, en la primera administración fue 17 veces mayor que la del grupo LEVO, siendo las diferencias menores a los 30 minutos y al final (Tabla XVI).

Tabla XV. Número de pacientes que requirieron fenilefrina (mcg) en los grupos bupivacaína y levobupivacaína a lo largo de la anestesia.

Fenilefrina	Bupivacaína (N=69)		Levobupivacaína (N=74)	
	Total	%	Total	%
ENTRADA EN QUIRÓFANO	2,0	3,0	0,0	0,0
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	3,0	4,0	0,0	0,0
AL FINAL DE LA ANESTESIA	3,0	4,0	0,0	0,0

La proporción de pacientes que necesitó efedrina a lo largo de la anestesia fue mayor en el grupo BUPI ($p < 0.01$). También fue mayor la dosis de vasoconstrictor administrada, siendo hasta 17 veces mayor en la primera administración (Tabla XVI). A partir de los 30 minutos de la anestesia la proporción de pacientes que recibió efedrina fue menor en ambos grupos, pero los porcentajes siempre fueron superiores en el grupo BUPI (41% en BUPI y 15% en LEVO) hasta el final (14% en BUPI y 3% en LEVO) (Fig. 6 y 7).

Tabla XVI. Dosis de efedrina (mg) administrada en los 3 tiempos anestésicos en los grupo BUPI y LEVO (p<0.01).

Efedrina (mg)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	9,0	17,0*	1,0
	DS	19,0	23,0	8,0
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	5,0	8,0*	2,0
	DS	9,0	12,0	4,0
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	1,0	2,0	0,0
	DS	5,0	7,0	2,0

Efedrina (mg) en miligramos.; *=p<0.01.

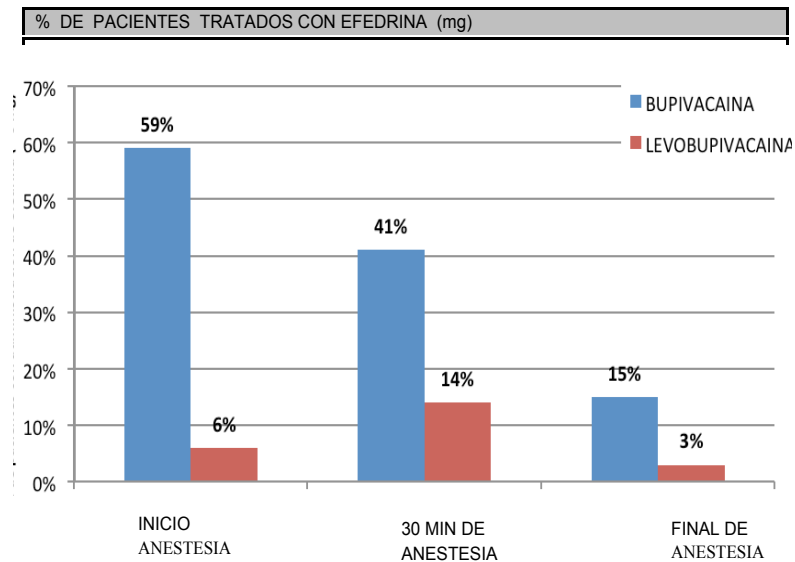


Figura 7. Proporción de pacientes en los grupos BUPI y LEVO que recibieron efedrina en los 3 tiempos del estudio.

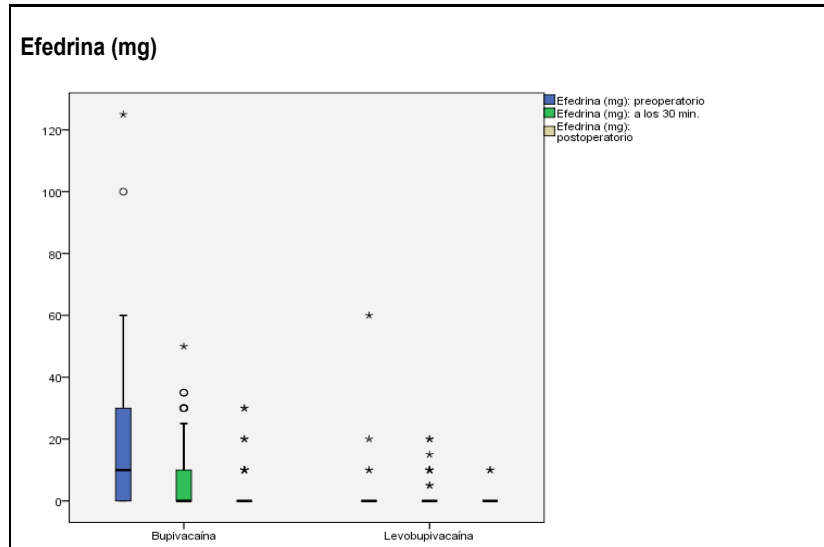


Figura 8. Necesidades de efedrina a la entrada, a los 30 minutos y al final de la anestesia en los grupos bupivacaína y levobupivacaína; Efedrina (mg) en miligramos; 0 = valor atípico; ★ =valor extremo.

Las tablas XVII y XVIII recogen algunas variables principales de los pacientes según que recibieran o no efedrina al inicio y a los 30 minutos de la anestesia..

Tabla XVII. Valores de algunas variables principales a los 30 minutos de la anestesia en pacientes tratados con efedrina.

Variables principales a los 30 minutos de anestesia		EFEDRINA AL INICIO DE ANESTESIA			
		Bupivacaína (N=69)		Levobupivacaína (N=74)	
		NO (N=28)	SI (N=41)	NO (N=69)	SI (N=4)
PASI (mmHg)	Media	134,0	103,0*	124,0	93,0*
	DS	27,0	17,0	25,0	15,0
PADI (mmHg)	Media	58,0	48,0*	53,0	42,0*
	DS	11,0	13,4	12,0	4,0
Lactato (mmol/L)	Media	0,8	1,0*	0,8	0,9
	DS	0,3	0,3	0,2	0,1
Ph	Media	7,4	7,4	7,4	7,3*
	DS	1,0	0,0	0,0	1,0
PaO ₂ (mmHg)	Media	102,0	105,0	101	95,0
	DS	29,0	33,0	30,6	30,0
PaCO ₂ (mmHg)	Media	39,0	38,0	38,0	39,0
	DS	7,0	6,0	5,0	5,0

*=p<0.01.

Tabla XVIII. Valores de algunas variables principales al final de la anestesia en pacientes tratados con efedrina.

Variables principales al final de la anestesia		EFEDRINA A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA			
		Bupivacaína (N=69)		Levobupivacaína (N=74)	
		NO (N=28)	SI (N=41)	NO (N=64)	SI (N=10)
PASI (mmHg)	Media	39,0	105,0*	133,0	107,0*
	DS	24,0	20,3	24,0	16,0
PADI (mmHg)	Media	61,0	48,0*	58,0	47,0*
	DS	13,0	14,0	12,0	9,0
Lactato (mmol/L)	Media	1,0	1,0*	1,0	1,0
	DS	0,3	1,0	0,3	0,3
Ph	Media	7,4	7,4	7,4	7,3*
	DS	1,0	0,0	0,0	0,0
PaO ₂ (mmHg)	Media	93,0	98,0	100,0	90,0
	DS	27,0	33,0	30,0	29,0
PaCO ₂ (mmHg)	Media	38,0	38,0	37,0	39,0
	DS	5,7	11,0	5,0	5,0

*=p<0.01.

Requerimiento de fluidos

Todos los pacientes recibieron por protocolo 1000 ml de cristaloides a la entrada en quirófano (Tabla XVII) posteriormente se administraron según necesidades. A los 30 minutos de la anestesia fue necesario administrar alrededor de 350 ml y al final de la anestesia un volumen inferior (Fig. 8). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Tabla XIX. Volumen de cristaloides en los grupos bupivacaína y levobupivacaína desde el inicio hasta el final de la anestesia.

Volumen de cristaloides administrados (ml)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	1140,0	1157,0	1125,0
	DS	202,0	255,0	138,0
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	346,0	359,0	333,0
	DS	236,0	237,0	236,0
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	198,0	173,0	222,0
	DS	165,0	156,0	170,0

Volumen (ml) medido en mililitros.

Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre el volumen de coloides utilizado en los dos grupos, hay una tendencia a que estos sean mayores en el grupo BUPI a partir de los 30 minutos (Tabla XVIII). El número de pacientes que recibió coloides fue superior en el grupo BUPI en los tres tiempos anestésicos (9, 39 y 48 en el grupo BUPI y 5, 27 y 30 en el LEVO) como puede observarse en la figura 9.

Tabla XX. Porcentaje de pacientes que recibieron coloides a lo largo de la anestesia.

Volumen de coloides administrados (ml)		Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
ENTRADA EN QUIRÓFANO	Media	15,0	19,0	12,0
	DS	75,0	88,0	61,0
A LOS 30 MINUTOS DE ANESTESIA	Media	78,0	91,0	66,0
	DS	155,0	167,0	144,0
AL FINAL DE ANESTESIA	Media	57,0	69,0	45,0
	DS	110,0	113,0	108,0

Volumen (ml) medido en mililitros.

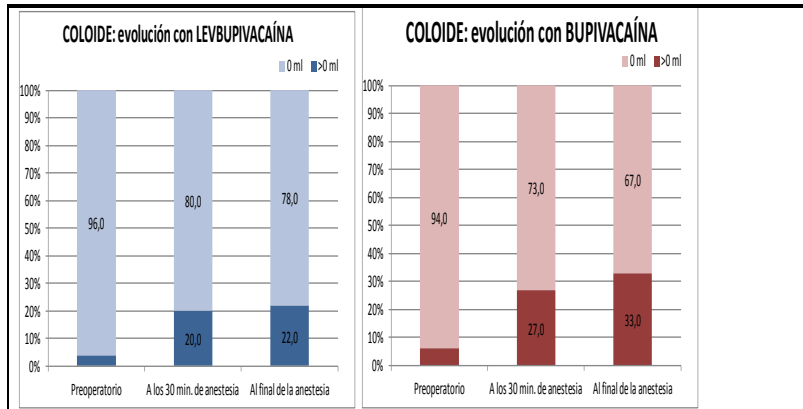


Figura 9. Porcentaje de pacientes que reciben coloides en los distintos tiempos de anestesia.

Eventos

Los eventos intraoperatorios detectados se recogen en la tabla XXI. Los más frecuentes fueron la transfusión de hematíes asociada con la técnica quirúrgica en ambos grupos, seguido de vómitos que sólo se dieron en el grupo BUPI.

Tabla XXI. Porcentaje de eventos intraoperatorios más frecuentes en los grupos tratados con bupivacaína y levobupivacaína.

Eventos intraoperatorios más frecuentes	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
	%	%
Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)	1,0	0,0
Vómitos (V)	6,0	0,0
Transfusión hematíes (Th)	46,0	42,0
Transfusión plasma (Tp)	1,0	0,0
Fractura de fémur (Fx f)	0,0	1,0
Otros infrecuentes	0,0	1,0

Los eventos posoperatorios recogidos a las 48 horas de la anestesia (Tabla XXII) más frecuentes fueron la transfusión de hematíes y los vómitos en ambos grupos. En el grupo BUPI hubo un caso de trombosis venosa profunda, dos de insuficiencia renal aguda y un fallecimiento. En el grupo LEVO se produjo un caso de accidente cerebro vascular.

Tabla XXII. Porcentaje de eventos posoperatorios más frecuentes producidos a las 48 horas de la anestesia en los grupos tratados con bupivacaína y levobupivacaína.

Eventos posoperatorios (a las 48 horas de la anestesia) más frecuentes	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
	%	%
Trombosis venosa profunda (TVP)	1,0	0,0
Accidente cerebrovascular (ACV)	0,0	1,0
Éxito (Ex)	1,0	0,0
Insuficiencia renal aguda (IRA)	3,0	0,0
Vómitos (V)	3,0	3,0
Transfusión hematías (Th)	9,0	11,0

Tiempo medio anestésico y quirúrgico

El tiempo medio anestésico en minutos (Tabla XXIII) fue de 90 minutos y el de quirófano (Tabla XXIV) de 65 minutos.

Tabla XXIII. Tiempo anestésico en minutos (min).

Tiempo anestésico (min)	Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
Media	93,0	92,0	94,0
DS	23,0	23,0	23,0

Tabla XXIV. Tiempo quirúrgico en minutos (min).

Tiempo quirúrgico (min)	Total (N=143)	Bupivacaína (N=69)	Levobupivacaína (N=74)
Media	65,0	63,0	66,0
DS	23,0	23,0	23,0

Estancia media

La estancia media en el hospital fue de alrededor de 9 días (Fig. 10), el valor medio del grupo BUPI fue de 9,1 días con un máximo de 64 días y un mínimo de 5, y el del grupo LEVO 8,4 días (máximo 19, mínimo 5).

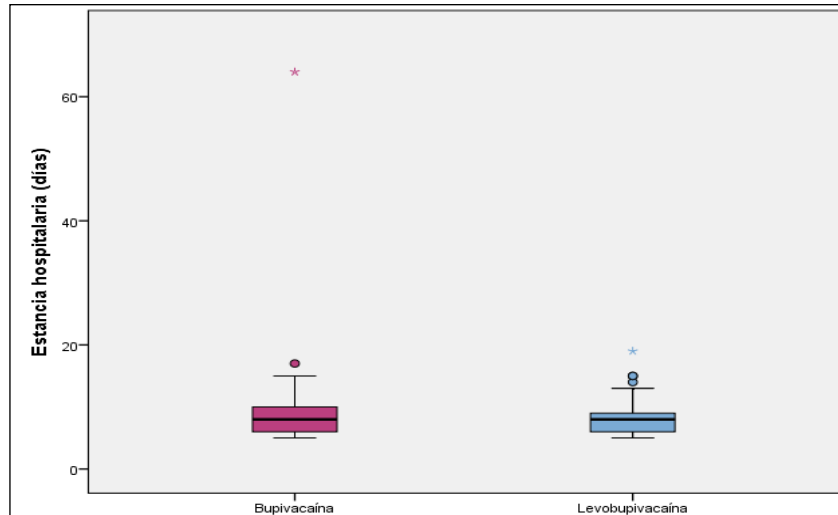


Figura 10. Estancia media hospitalaria en días en los grupos bupivacaína y levobupivacaína.

V. DISCUSIÓN

Por medio de un ensayo clínico aleatorizado fase IV hemos comparado los efectos hemodinámicos de la anestesia subaracnoidea con levobupivacaína isobárica y con bupivacaína hiperbárica asociada a fentanilo, en 143 pacientes intervenidos quirúrgicamente por fractura de cadera. En el momento de su inclusión en el ensayo, las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes eran homogéneas en ambos grupos. También, la distribución del tipo de fractura de cadera que motivó la intervención quirúrgica y el tipo de implante protésico, así como los tiempos anestésicos y quirúrgicos. Siguiendo el protocolo y las normas de BPC, todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento intravenoso preoperatorio y subaracnoideo con 6 mg de anestésico local y 10 mcg de fentanilo. La distribución de los pacientes según el nivel de punción lumbar fue similar en ambos grupos.

Aunque no era el objetivo del estudio comparar la eficacia anestésica de los tratamientos, estos se mostraron suficientemente efectivos y permitieron el desarrollo de la intervención quirúrgica en todos los pacientes incluidos en el análisis de resultados.

Todas las variables analizadas se modificaron de forma semejante en ambos grupos a lo largo de la anestesia, con la excepción de la frecuencia cardiaca que se redujo ligeramente a partir de los 30 minutos en el grupo LEVO. Este resultado coincide con los obtenidos por Glaser¹¹³ y Fattorini¹¹⁴, que compararon la levobupivacaína con la bupivacaína isobáricas

0,5% (15 mg) en un total, el primero, de 20 pacientes y el segundo, de 60 pacientes, todos intervenidos de cirugía de miembros inferiores y observaron una reducción no significativa de la frecuencia cardíaca en ambos grupos. Sin embargo, Alonso Chico¹¹⁵ detectó un incremento significativo de los valores de Fc con bupivacaína hiperbárica (N= 30) que coincidía con los episodios de hipotensión y con la administración simultánea de efedrina, a los 30 minutos de la anestesia y que atribuye a la hiperbaricidad. Las modificaciones de la frecuencia cardíaca parecen, pues, atribuibles a la baricidad de la solución utilizada, aunque en nuestro estudio no hemos observado modificaciones con la solución hiperbárica.

En el curso de la intervención los valores de presión arterial disminuyeron en ambos grupos. El tratamiento habitual de la hipotensión perioperatoria consiste en colocar al paciente en posición de Trendelenburg si es factible, en administrar vasopresores y en perfundir cristaloides y/o coloides. Los fármacos vasopresores más utilizados en la práctica anestésica intraoperatoria son la efedrina y la fenilefrina, ambos presentan un perfil farmacológico adecuado para tratar pacientes con distinta morbilidad, especialmente de tipo cardiovascular, respiratorio y endocrino. El uso de estimulantes alfa-adrenérgicos como la fenilefrina aumenta la presión arterial pero puede reducir el gasto cardíaco por el aumento concomitante de la poscarga. Por otra parte, los agonistas adrenérgicos mixtos, alfa y beta, como la efedrina, aumentan la frecuencia y el gasto cardíacos con ligero efecto sobre las

resistencias vasculares sistémicas¹⁰⁶.

Nuestros resultados muestran diferencias estadísticamente significativas en los requerimientos de fármacos vasoconstrictores, motivados por la aparición de hipotensión tras la administración subaracnoidea del anestésico local. La mayor parte de los pacientes que presentaron hipotensión recibieron efedrina, mientras que algunos del grupo BUPI recibieron fenilefrina. El uso de efedrina es preferible porque aumenta la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y es broncodilatadora. El uso de fenilefrina se limita a aquellos pacientes en los que el aumento de la frecuencia cardíaca secundario al uso de efedrina podría ser desaconsejable, como en caso de fibrilación auricular o taquicardia¹⁰. En nuestro estudio, el uso de efedrina fue muy superior en el grupo BUPI, tanto si analizamos el número de pacientes que la recibieron en cada uno de los tiempos anestésicos como la dosis empleada, lo que indica que los pacientes que recibieron bupivacaína hiperbárica presentaron hipotensión con mayor frecuencia y de mayor magnitud que los que recibieron levobupivacaína isobárica.

En nuestro estudio ambos grupos de pacientes eran homogéneos, recibieron el mismo tratamiento preoperatorio, la misma dosis de anestésico local, 6 mg y se mantuvieron en la misma posición de decúbito lateral con el miembro fracturado en posición proclive. Por tanto, las diferencias que se puedan observar son atribuibles a la baricidad de la solución anestésica.

El estudio de Fernández-Vázquez¹¹⁶ en 256 pacientes compara

el bloqueo simpático tras la administración de bupivacaína isobárica (grupo I) y bupivacaína hiperbárica (grupo H). Detecta que 24 pacientes en el grupo H y 4 en el grupo I requieren efedrina en los 30 primeros minutos de la anestesia, con una diferencia significativa entre grupos. Estos resultados coinciden con los de Alonso Chico¹¹⁵, que administró efedrina por aparición de hipotensión en 28 de los 60 pacientes tratados con bupivacaína hiperbárica, siendo la dosis total mayor en el grupo que no recibió fentanilo (190 mg grupo B= vs 40 mg grupo BF). Igualmente Errando¹¹⁷ utilizó bupivacaína hiperbárica (0,5% vs 0,375%) para la cirugía de fractura de cadera y comprobó que 27 de los 61 pacientes requirieron efedrina. En el estudio de Glaser¹¹³ (80 pacientes) se administró fenilefrina tras la anestesia en sólo 1 paciente del grupo levobupivacaína isobárica 0,5% y sólo en 2 pacientes en el grupo bupivacaína isobárica 0,5%.

En un estudio prospectivo observacional realizado por Carpenter¹¹⁸ en casi 1000 pacientes, la incidencia de hipotensión fue alta (33%) y esto coincide con los resultados de la revisión Cochrane⁸³. Otros autores describen una baja prevalencia de hipotensión intraoperatoria con el uso de anestésicos isobáricos para la reparación de la fractura de cadera. El mecanismo exacto es incierto pero es posible que la inyección de los anestésicos isobáricos en el espacio subaracnoideo limiten la altura del bloqueo simpático por debajo de T6⁹⁸ y produzcan menor efecto hipotensor. Carpenter¹¹⁸ estudió 952 pacientes tratados con soluciones hiperbáricas, hipobáricas e isobáricas, predominando los

tratados con solución hiperbárica (90%). Constató hipotensión en 314 (33%) del total de pacientes sin especificar el tipo de solución, pero si el 90% recibió anestésico hiperbárico, la hipotensión debió producirse fundamentalmente en este grupo. Los resultados de nuestro estudio retrospectivo anterior¹¹⁹ mostraron que el 38% de los pacientes tratados con bupivacaína hiperbárica presentaron hipotensión a los 30 minutos de la anestesia. Estos resultados coinciden con los de Errando¹¹⁷ donde pacientes aleatorizados a doble ciego y tratados con bupivacaína hiperbárica presentaron hipotensión a los 5, 10 y 15 minutos de la anestesia. Wood¹²⁰ también observó hipotensión en el 94% de los pacientes tratados con > 7,5 mg de bupivacaína hiperbárica (N=463) sobre un total de 578 pacientes intervenidos de fractura de cadera.

Nuestros resultados junto con los descritos por otros autores sugieren que las formulaciones hiperbáricas inducen hipotensión con mayor frecuencia y de mayor magnitud que las isobáricas.

El estudio de Fattorini¹¹⁴ compara soluciones isobáricas de levobupivacaína y de bupivacaína al 0,5% y constata que sólo 2 pacientes del grupo bupivacaína presenta hipotensión tras el bloqueo subaracnoideo. Similar resultado obtuvo Glaser¹¹³ que describe hipotensión en 2 pacientes tratados con bupivacaína por uno tratado con levobupivacaína, ambas isobáricas. En el estudio retrospectivo realizado por nuestro grupo¹¹⁹ se observó que la incidencia de hipotensión intraoperatoria fue significativamente menor en los 60 pacientes tratados con

levobupivacaína isobárica (13% frente a 38% de bupivacaína hiperbárica). Ben-David¹²¹, estudió 2 grupos de 10 pacientes mayores de 70 años a los que administró 4 y 10 mg de bupivacaína isobárica respectivamente registrando más casos de hipotensión en el grupo de mayor dosis (9/10 pacientes). Otros autores aportan una alta incidencia de hipotensión intraoperatoria con el uso de anestésicos hiperbáricos⁹. Estos resultados valorados en conjunto parecen indicar que bupivacaína independientemente del tipo de solución utilizada puede producir hipotensión. No obstante los datos existentes para apoyar la influencia de la baricidad son más concluyentes que los que explicarían una diferencia entre moléculas.

Si analizamos los requerimientos de fluidos a lo largo de la anestesia, los cuales están relacionados con las condiciones hemodinámicas del paciente, observamos que no existen diferencias entre ambos grupos respecto a la utilización de cristaloides. Sin embargo, los pacientes tratados con bupivacaína hiperbárica reciben mayor volumen de coloides que los tratados con levobupivacaína isobárica y el volumen tiende a ser mayor en el grupo BUPI a partir de los 30 minutos de la anestesia. Esta observación apoya también una mayor frecuencia de inestabilidad hemodinámica en el grupo BUPI, es difícil comparar estos resultados con los de otros autores. En la mayoría de estudios publicados sobre cirugía de cadera, se nombra el tipo y el volumen de líquidos administrados en el preoperatorio en el apartado de "Pacientes y Métodos", pero no hay datos de los administrados durante el manejo anestésico. Los estudios acerca del tipo y del volumen de líquido

perfundido durante y al final de la anestesia son escasos. En el estudio retrospectivo realizado por Wood¹²⁰ en 578 pacientes, se describe un volumen mayor de fluidos en el grupo tratado con la dosis más elevada de bupivacaína hiperbárica pero no aporta ni el tipo ni el volumen requerido durante la anestesia. Estos resultados no coinciden con los obtenidos por Ben-David¹²¹, en los que los requerimientos de fluidos fueron similares en los pacientes anestesiados con bupivacaína isobárica a dosis distintas (4 mg vs 10 mg).

La prehidratación intravenosa puede reducir la incidencia de hipotensión pero no la previene, independientemente del volumen infundido o del empleo de coloides y/o de cristaloides.

El objetivo secundario del estudio es evaluar los eventos ocurridos durante la anestesia y a las 48 horas posteriores. El evento más frecuente en ambos grupos es la transfusión de hematíes relacionada con la técnica quirúrgica. Estos resultados coinciden con los obtenidos por la revisión Cochrane en 2011⁸³, donde se incluyeron 6 ensayos clínicos con 2722 participantes con datos para el número de pacientes transfundidos o el volumen medio de sangre transfundida. Rodgers¹²² revisó un total de 141 ensayos clínicos con 9559 pacientes intervenidos con anestesia subaracnoidea. Detectó 573 casos de transfusión: 473 pacientes de 16 de los ensayos requirieron la transfusión de dos o más unidades de sangre y 100 pacientes de 12 de los ensayos tuvieron una hemorragia postoperatoria que requirió una transfusión de hematíes.

Llama la atención que sólo en el grupo de BUPI se producen vómitos durante el tiempo quirúrgico, mientras que en el posoperatorio aparecen en ambos grupos con una frecuencia similar. Estos resultados coinciden con los de Carpenter¹¹⁸ quien describe vómitos en el 7% de los pacientes que presentaron hipotensión seguida de bradicardia y ésta a su vez seguida de náusea, en un estudio en el que 90% de los pacientes recibieron bupivacaína hiperbárica. Bigler¹²³ y McLaren¹²⁴ observaron que el vómito se producía con frecuencia tras la técnica subaracnoidea coincidiendo con el pico del bloqueo simpático.

En nuestro estudio, los eventos postanestésicos son escasos en ambos grupos y menos frecuentes que los descritos en el estudio prospectivo observacional de Roche¹²⁵ con 2448 pacientes intervenidos por fractura de cadera, en el que la tasa de complicaciones fue del 14% en los pacientes sin comorbilidad al ingresar en el hospital y el 20% tuvo una única complicación posoperatoria.

El único caso de insuficiencia renal aguda apareció en el grupo BUPI. Pudieron desencadenarlo factores predisponentes asociados, como la edad avanzada (87 años), la HTA, la enfermedad cerebral degenerativa y una hipotensión durante la cirugía que pudieron disminuir el flujo sanguíneo renal. Este resultado coincide con los de 4 estudios^{124,126-128} que incluyen fracturas de cadera tratadas con anestesia subaracnoidea pero sin definir el tipo de anestésico local.

El único caso de TVP y exitus apareció en el grupo BUPI, el cual pudo relacionarse con la edad del paciente (86 años), con los antecedentes de HTA y dislipemia y con la mayor incidencia de TVP asociada a la cirugía urgente. La incidencia es baja si tenemos en cuenta el riesgo de TVP inherente a este tipo de cirugía y la avanzada edad de los pacientes. En los 141 ensayos clínicos revisados por Rodgers¹²² con 9559 pacientes intervenidos con anestesia subaracnoidea se describe un total de 365 casos de TVP.

El caso de ACV apareció en el grupo LEVO, en un paciente de 78 años, con bronquitis crónica, HTA, DM tipo II y dislipemia, factores predisponentes junto con el tipo de cirugía, a la aparición del evento posoperatorio. Varios estudios incluidos en la revisión Cochrane⁸³ relacionan la aparición de ACV en este tipo de pacientes con la hipotensión perioperatoria.

A pesar de tratarse de un estudio prospectivo con distribución aleatoria del tratamiento, tiene limitaciones, la principal es que debido a la dinámica del acto anestésico y al tipo de instrumentación utilizada no ha sido posible registrar los valores de las variables principales de manera continua.

En conclusión, la levobupivacaína isobárica produce menos modificaciones hemodinámicas que la bupivacaína hiperbárica ello unido a que los eventos perioperatorios y a las 48 horas son ligeramente más frecuentes en el grupo que recibió bupivacaína hiperbárica y sugiere que la levobupivacaína isobárica es mejor elección que la bupivacaína hiperbárica para

la anestesia de pacientes de edad avanzada que van a ser intervenidos por fractura de cadera.

VI. CONCLUSIONES

1.- Levobupivacaína isobárica y bupivacaína hiperbárica son igual de efectivas como anestésicos en pacientes intervenidos quirúrgicamente por fractura de cadera.

2.- Levobupivacaína isobárica produce menos modificaciones hemodinámicas que la bupivacaína hiperbárica en pacientes intervenidos quirúrgicamente por fractura de cadera.

3.- Los eventos adversos perioperatorios y a las 48 horas de la intervención son ligeramente más frecuentes y más graves con bupivacaína hiperbárica que con levobupivacaína isobárica.

4.- Levobupivacaína isobárica es más segura sobre el sistema cardiovascular que la bupivacaína hiperbárica, ambas en combinación con fentanilo, en pacientes con 65 años o más intervenidos de fractura de cadera.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Hadzic A. Textbook of regional anesthesia and acute pain management. McGraw-Hill Professional publ. comp. Edition 2006.
2. Parker MJ, Pryor G. Hip fracture management. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993.
3. Aharonoff GB, Dennis MG, Elshinawy A. Circumstances of falls causing hip fractures in the elderly. Clin Orthop.1998;348: 10-14.
4. WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO; 1994 WHO technical report series n° 843.
5. Rockwood PR, Horne JG, Cryer C. Hip fractures: a future epidemic? J Orthop 1990;252:163-6.
6. Melton LJ III. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. Bone 1993;14:S1-8.
7. Foss NB, Kehlet H. Mortality analysis in hip fracture patients: implications for design of future outcome trials. Br J Anaesth. 2005;94:24-9.
8. White SM, Moppett IK, Griffiths R: Outcome by mode of anaesthesia for hip fracture surgery. An observational audit of

65.535 patients in a national dataset. *Anaesthesia* 2014;69:224-30.

9. The National Hip Fracture Database. National Report. 2011. http://www.nhfd.co.uk/003/hipfracturR.nf/NHFDNationalReport2011_Final.pdf (accessed 30/08/2011).

10. Miller RD (ed). *Anestesia*. 4ª edición en castellano. Editorial Harcourt-Brace. Madrid 1998.

11. Griffiths R, Alper J, Beckingsale A Guidelines: Management of proximal femoral fractures 2011. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Membership of the Working Party. *Anaesthesia* 2012;67,85–98.

12. García-Erce JA, Cuenca J, Solano VM. Factores predictivos de la necesidad de transfusión en la fractura subcapital de cadera en pacientes mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2003;120:161-6.

13. Serrano FJ, Martín A. Enfermedad arterial no coronaria (VIII). Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:969-82.

14. Sierra P, Galcerán JM, Sabaté S. Documento de consenso sobre hipertensión arterial y anestesia de las

Sociedades Catalanas de Anestesiología e Hipertensión Arterial. Hiperten riesgo vasc. 2009;26:218-28.

15. Capulzina L, Brugada P, Brugada J. Corazón derecho y circulación pulmonar (VIII). Arritmias y enfermedades del corazón derecho: de las bases genéticas a la clínica. Rev Esp Cardiol. 2010;63:963-83.

16. Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP. Anestesia Cardíaca. 3ª Ed. Marbán 2004.

17. García M. Valvulopatías: concepto. Etiopatogenia. Clasificación. Medicine 2009;10:2749-54.

18. Baron G, Butchart EG, Delahaye F. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24:1231-43.

19. Nkomo TV, Gardin MJ, Kelton NT. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006;368:1005-11.

20. Pauwels RA, Buist SA, Calverley PMA. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung and Blood Institute and World Organization Global Initiative for

chronic obstructive lung disease (GOLD): Executive Summary Resp Care. 2001;46:798-825.

21. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Int Med.* 1987;106:196-204.

22. García Soidán FJ. Principales diferencias entre glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa. *Av Diabetol.* 2009;25:105-9.

23. Weyer C, Bogardus C, Pratley R. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 1999;48:2197-203.

24. Schianca GPC, Rossi A, Sainaghi PP. The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: importance of insulin secretion and resistance. *Diabetes Care.* 2003;26:1333-7.

25. Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for

Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care*. 2003;26:868-74.

26. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002;25:829-34.

27. Corbarán A. Diabetes mellitus. Concepto, clasificación y mecanismos etiopatogénicos. *Medicine*. 2004;9:963-970.

28. American Diabetes Association (ADA): Clinical Practice Recommendations 2003. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:S5-S20.

28. American Diabetes Association (ADA). Clinical Practice Recommendations 2003. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S5-S20.

29. Useros A. Prevalencia de la diabetes mellitus en la provincia de Valladolid. Citado en Serrano M. Epidemiología de la diabetes mellitus: reflexiones sobre algunos estudios realizados en España y sugerencias para el futuro. *Jornadas Internacionales de la Fundación Valgrande* 1988;8:115-44.

30. World Health Organization: Diabetes Mellitus Report of a who Study Group Genova. WHO 1985 (Tech Rep Ser 727).
31. Wahl PW, Savage PJ, Pstay BM. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. Lancet. 1998;352:1012-5.
32. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth. 2000;85:91-108.
33. Guyton Hall. Compendio de Fisiología Médica, 11^a ed. Elsevier Inc. 2007.
33. Guyton H. Compendio de Fisiología Médica, 11^a ed. Elsevier Inc. 2007.
34. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anestesiología clínica, 4^a edición traducida de la 4^a edición en inglés, 2006. Título original de la obra: Clinical anesthesiology, Fourth edition, 2006, 2002 by The MCGraw-Hill Companies, INC. Editorial El Manual Moderno. S.A.
35. Romano E. Anestesia generale e clínica a cura di Ezio Romano. Tomo I y II 2006 UTET Divisione Scienze Mediche.

36. Guardia J. Hepatitis: concepto. Clasificación y generalidades. *Medicine* 2004;9:653-657.
37. Rodrigo E. Insuficiencia renal aguda. Concepto. Epidemiología. Clasificación. Etiopatogenia. Indicadores de gravedad. *Medicine* 2007;9:5049-5056.
38. Ruiz San Millán JC. Insuficiencia renal crónica (I). *Medicine*. 2007;9:5068-5076.
39. Royal College of Physicians. National clinical audit of falls and bone health in older people. November, 2007. <http://old.rcplondon.ac.uk/clinical-standards/ceeu/Documents/fbhop-execsummary.pdf> (accessed 30/08/2011).
40. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12 (ENSE 2011/12).
41. Llau JV, Ferrándis R, López Forte C. Antiagregantes y anticoagulantes: manejo del paciente quirúrgico anticoagulado. *Cir Esp*. 2009;85:7-14.
42. Llau JV, de Andrés J, Gomar C. Anticlotting drugs and anaesthetic and analgesic techniques: An update of the safety recommendations. *Eur J Anaesth*. 2007;24:287-98.

43. Bromage PR. Exaggerated spread of epidural analgesia in arteriosclerotic patients. Dosage in relation to biological and chronological ageing. *Br Med J.* 1962;2:1634-38.
44. Dorman LJ, Bosley TM. Age-related changes in peripheral and central nerve conduction in man. *Neurology.* 1979;29:38-44.
45. Shanta TR., Evans JA. The relationship of epidural anesthesia to neural membranes and arachnoid villi. *Anesthesiology* 1972,37:543-557.
46. May C, Kaye JA, Atack JR. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology.* 1990;40:500-03.
47. Bernadette Th, Veering MD, Anton G. Epidural Anesthesia with Bupivacaine: Effects of Age on Neural Blockade and Pharmacokinetics. *Anesth Analg.* 1987;66:589-93.
48. Pitkanen M, Haapaniemi L, Tuominen M. The influence of age on spinal anaesthesia with isobaric 0,5% bupivacaine. *Br J Anaesth.* 1984;56:279-84.
49. Veering BT, Burm AL, Van Kleef JW. et al. Spinal anaesthesia with glucose-free bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anaesth Analg.* 1987;66:965-70.

50. Veering BT, Ter Riet PM, Burm AGL. Spinal anaesthesia with hyperbaric 0,5% bupivacaine in elderly patients: effect of the site of injection on the spread of analgesia. *Br J Anaesth.* 1996;77:343-46.
51. Veering BT, Immink-Speet TTM, Burm AGL. Spinal anaesthesia with hyperbaric 0,5% bupivacaine in elderly patients: effect of duration spent in the sitting period. *Br J Anaesth.* 2001;2:738-42.
52. García S, Plaza R, Popescu D et al. Fracturas de cadera en las personas mayores de 65 años: diagnóstico y tratamiento. *JANO.* 2005;69:23-9.
53. Sosa M, Segarra MC, Limiñana JM. Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:481-83.
54. Pages E, Cuxart A, Iborra J. Fractura de cadera en el anciano: determinantes de mortalidad y capacidad de marcha. *Med Clin (Barc)* 1998;110:687- 91.
55. González-Montalvo JI, Alarcón T, Sáez P. La intervención geriátrica puede mejorar el curso clínico de los ancianos frágiles con fractura de cadera. *Med Clin (Barc)* 2001;116:1-5.

56. Aharonoff GB, Koval KJ, Skouron ML et al. Hip fractures in the elderly: predictors for one year mortality: J Orthop Trauma. 1997;11:162-65.
57. Monte R, Rabuñal R, Regueiro MT. La intervención geriátrica puede mejorar el curso clínico de los ancianos frágiles con fractura de cadera. Med Clin (Barc) 2001;116:678.
58. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA. The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. Anesthesiology. 2000;92: 947-57.
59. Mercer SJ, Cheater LS. A national survey into the peri-operative anaesthetic management of patients presenting for surgical correction of a fractured neck of femur. Anaesthesia. 2008;63:1015.
60. Parker MJ, Handoll HHG, Griffiths R. Anestesia para la cirugía de fractura de cadera en adultos (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester,UK: John Wiley and Sons, Ltd). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008.
61. Orosz GM, magazines J, Hannan EL et al. Association of timing of surgery for hip fracture and patients outcomes. JAMA. 2004; 291:1738-43.

62. Reguant F, Bosch J, Montesinos J. Factores pronóstico de mortalidad en los pacientes mayores con fractura de cadera. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59(6):289-298.
63. Hommel A, Vlander K, Bjorkelund KB. Influence of optimised treatment of people with hip fracture on time to operation, length of hospital stay, reoperations and mortality within 1 year. *Injury.* 2008;9:1164-74.
64. Neuman MD, Archan S, Karlawish JH. The relationship between short-term mortality and quality of care for hip fracture: a meta-analysis of clinical pathways for hip fracture. *J AM Geriatr Soc.* 2009;57:2046-54.
65. Shiga TS, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients, Systematic Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anesth.* 2008;55: 146-54.
66. García-Erce JA, Cuenca J, Solano VM. Factores predictivos de la necesidad de transfusión en la fractura subcapital de cadera en pacientes mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2003;120:161-6.
67. Algora M, Fernández A, Gómez JL. Guía sobre la indicación de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y productos plasmáticos lábiles. *Med Clin (Barc)* 1999;113:471-4.

68. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *NEJM* 1999;341: 1986-95.
69. Goodnough LT, Merkel K. Parenteral iron and recombinant human erythropoietin therapy to stimulate erythropoiesis in patients undergoing repair of hip fracture. *Hematology*. 1996;1:163-6.
70. Schmidt AH, Templeman DC, Kyle RF. Blood conservation in hip trauma. *Clin Orthop*. 1998;357:68-73.
71. Cuenca J, García JA, Martínez AA, et al. Seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la anemia aguda por fractura trocantérea de cadera en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2004;123:281-5.
72. Fugere F, Owen H, Lisle A, et al. Changes in oxygen saturation in the elderly in the 72 hours after hip surgery: the effect of oxygen therapy. *Anaesth Intensive Care*. 1994; 22: 724-28.
73. Miller MD. 5º edición *Ortopedia y Traumatología Revisión sistemática Elsevier España S.L.* 2009 Edición en español de la 5º edición de la original en inglés *Review of Orthopaedics*.

74. Manual de cirugía ortopédica y traumatológica, tomo 2, 2ª Ed. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatológica.
75. Porter JM, Crowe B, Cahill M. Efectos de la ropivacaína sobre la función plaquetaria: valoración mediante la utilización de un analizador de la función plaquetaria (PFA-100). *Anaesthesia*. 2001;56(1):15-18.
76. Técnicas quirúrgicas en ortopedia y traumatología vol IV Elsevier España 2009. Versión en español de la obra original en francés *Techniques Chirurgicales Orthopédie-Traumatologie*, Elsevier Masson SAS.
77. Mcrae R, Esser M. *Practical Fracture Treatment 5 Th Edition* Elsevier Churchill Livingstone, 2008.
78. Sebastian MG, Lavanderos J, Vilches L. Fractura de cadera. *Cuad. Cir.* 2008;22:73-81.
79. Zuckerman JD. Hip Fracture. *NEJM* 1996; 33 (23): 1519-25.
80. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD. Hip fracture mortality: relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery, and complications. *Clin Orthop.* 1984; 186: 45-56.

81. Morgan G. Anestesiología Clínica. ISBN 978-970-729-231-4. Edición 4. 2006.
82. Sánchez A. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Cuad. Cir. 2000; 14: 44-54.
83. Parker MJ, Urwin SC, Handoll HH, Griffiths R. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2):CD000521.
84. Luger TJ, Kammerlander C, Gosch M. Neuraxial vs general anaesthesia in geriatric patients for hip fracture surgery. Does it matter? Osteoporos Int. 2010; 21 suppl 4:S555-72.
85. Panula J, Pihlajamaki H, Mattila VM. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study. BMC Musculoskelet Disord. 2011;12, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-12-105>.
86. Broadben CR, Maxwell WB, Ferrie R. Ability of anaesthetists to identify a marked lumbar interspace. Anaesthesia. 2000;55(11):1122-6.
87. Lirk P, Messner H, Deibl M. Accuracy in estimating the correct intervertebral space level during lumbar, thoracic and cervical epidural anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3): 347-9.

88. Takiguchi T, Yamaguchi S, Hashizume Y. Movement of the Cauda Equina during the lateral decubitus position with fully flexed leg. *Anesthesiology*. 2004;101(5):1250.
89. Carvalho B, Angst MS, Fuller AJ. Experimental heat pain for detecting pregnancy-induced analgesia in humans. *Anesth Analg*. 2006;103(5):1283-7.
90. Conklin K. En: Edited by Chestnut D. *Physiologic Changes of Pregnancy, Obstetric Anesthesia. Principles and Practice*. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, Inc., 1994;7-42.
91. Carpenter RL, Hogan QH, Liu SS. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89(1):24-9.
92. Sullivan JT, Grouper S, Walker MT. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume in humans using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Anesth Analg*. 2006;103(5):1306-10.
93. Higuchi H, Hirata J, Adachi Y. Influence of lumbosacral cerebrospinal fluid density, velocity, and volume on extent and duration of plain bupivacaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;100(1):106-14.
94. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA. Dural ectasia is a

common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet.* 1988; 43(5):726-32.

95. Fattori R, Nienaber CA, Descovich B. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet.* 1999; 354(9182):910-3.

96. Lacassie HJ, Millar S, Leithe LG: Dural ectasia: a likely cause of inadequate spinal anaesthesia in two parturients with Marfan's syndrome. *Br J Anaesth.* 2005;94(4):500-4.

97. Malinovsky JM, Renaud G, Le Corre P. Intrathecal bupivacaine in humans: influence of volume and baricity of solutions. *Anesthesiology.* 1999;91(5):1260-6.

98. Raj PP. *Clinical Practice of regional anesthesia.* PP Raj Ed. Churchill Livingstone. New York, 1998.

99- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of Elderly People with Fractured Hip.* A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN, 1997 (SIGN publication no.15).

100. Reguant F, Bosch J. Perioperative Goal Directed Hemodynamic Therapy Based on Noninvasive Monitoring in Patients With Hip Fracture. *ClinicalTrials.gov.* Identifier: NCT02479321 (status: recruiting).

101. Greene NM. The cardiovascular system. En: The physiology of spinal anesthesia, 3aEd. Baltimore, Londres: Williams&Wilkins.1981; 63-133.
102. McRae AF, Wildsmith JAW. Prevention and treatment of hypotension during central neural block. Br J Anaesth. 1993; 70:672-80.
103. Critchley L, Stuart JC, Conway F. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: hemodynamic effect of ephedrine. Br J Anaesth. 1995; 74:373- 8.
104. Buggy D, Higgins P, Moran C, et al. Prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in the elderly: Comparison between preanesthetic administration of crystalloids, colloids, and no prevention. Anesth Analg. 1997;84:106-110.
105. www.aemps.gob.es/CIMA:centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.
106. Hernández G, Moreno A, Zaragoza F. Tratado de medicina Farmacéutica. Editorial Médica Panamericana 2010.
107. Schug SA, Saunders D, Kurowski I et al. Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia. CNS Drugs. 2006;20:917-33.

108. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB, Tamargo J, Hondeghem LM. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea-pig ventricular myocytes. *Circulation*. 1995;92:3014-24.

109. Bardsley H, Gristwood R, Baker H. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:245-9.

110. Aps C, Reynolds F. An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;6:63-8.

111. Thomas JM, Schug SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36:67-83.

112. Sanford M, Keating GM. Levobupivacaine. A Review of its Use in Regional Anaesthesia and Pain Management. *Drugs*. 2010;70:761-91.

113. Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2002;94:194-8.

114. Fattorini F, Ricci Z, Rocco A. Levobupivacaine versus racemic bupivacain for spinal anaesthesia in orthopaedic major surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:637-44.

115. Alonso Chico A, Cruz P, Alvarez J. Comparación de la respuesta hemodinámica en la anestesia subaracnoidea con bupivacaína frente a bupivacína con fentanilo en cirugía traumatológica en ancianos. *Rev Esp Anesthesiol.* 2003;50(1):17-32.

116. Fernández-Vázquez AS, Rodríguez C, Medina JS. Bloqueo simpático entre bupivacaína isobárica y bupivacaína hiperbárica en anestesia locorregional subaracnoidea. *Rev Soc Esp Dolor.* 1999;6:263-68.

117. Errando CL, Peiró CM, Gimeno A. Anestesia subaracnoidea de punción única con dosis muy baja de bupivacaína hiperbárica (3,75 mg) para cirugía de la fractura de cadera del anciano. Estudio aleatorizado, doble ciego. *Rev Esp Anesthesiol.* 2014;61(9):481-88.

118. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 1992;76:906-16.

119. Herrera R, De Andrés J, Estañ L. Hemodynamic impact of isobaric levobupivacaine versus hyperbaric bupivacaine for subarachnoid anesthesia in patients aged

65 and older undergoing hip surgery. *BMC Anesthesiology*. 2014;14:97.

120. Wood R. J and White S. M. Anaesthesia for 1131 patients undergoing proximal femoral fracture repair: a retrospective, observational study of effects on blood pressure, fluid management and perioperative anaemia. *Anaesthesia*. 2011; 66:1017-22.

121. Ben-David B, Frankel R, Arzumov T. Minidose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiology*. 2000 Jan;92(1):6-10.

122. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7275):1493.

123. Bigler D, Adelhoj B, Petring OU. Mental function and morbidity after acute hip surgery during anaesthesia. *Anaesthesia*. 1985;40:672-6.

124. McLaren AD. Mortality studies. A review. *Regional Anesthesia*. 1982;7(Suppl4):172-4.

125. Roche JJ, Wenn RT, Sahota O. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ*.

2005;10; 331(7529):1374.

126. Davis FM, Laurenson VG. Deep vein thrombosis and anaesthetic technique in emergency hip surgery in elderly patients. *Anaesthesia and Intensive Care*. 1981;9:352-8.

127. Davis FM, Woolner DF, Frampton C. Prospective, multi-centre trial of mortality following anaesthesia for hip fracture surgery in the elderly. *British J Anesth*. 1987;59:1080-8.

128. Racle JP, Benkhadra A, Poy JY. Comparative study of general and spinal anesthesia in elderly women in hip surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1986;5(1):24-30.

ANEXOS

Anexo 1 Cuaderno de recogida de datos

CRITERIOS DE INCLUSION	SI	NO
Hombre de 65 años o más edad		
Mujer de 65 años o más edad		
ASA I-IV		
Peso > 40 kg		
Altura >140 cm		
(IMC) <50 kg/m ²		
Consentimiento informado para participación en estudio firmado		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN a la llegada a quirófano	SI	NO
Hipertensión arterial no controlada (valores de presión arterial sistólica no invasiva >180 mmHg y/o de presión arterial diastólica no invasiva >110mmHg)		
Fc >120 lpm		
SpO ₂ <90%		
Contraindicación a la realización de anestesia neuroaxial		
<ul style="list-style-type: none"> • rechazo del paciente, 		
<ul style="list-style-type: none"> • infección en el sitio de punción o distinto al de punción, 		
<ul style="list-style-type: none"> • enfermedad neuromuscular de tipo degenerativo, 		
<ul style="list-style-type: none"> • hipovolemia, 		
<ul style="list-style-type: none"> • coagulopatía o tratamiento anticoagulante, 		
<ul style="list-style-type: none"> • obesidad mórbida extrema 		
<ul style="list-style-type: none"> • aumento de la presión intracraneal 		

Datos del paciente

- N° Código (N° consecutivo) :
- SEXO: H M
- EDAD (años):
- PESO (kg):
- TALLA (cm):
- IMC (kg/m²):

Patología asociada

- Bronquitis crónica (BC)
- Enfisema pulmonar (EP)
- Enfermedad crónica de las vías aéreas (ECVA)
- Hipertensión arterial esencial (HTA e)
- Hipertensión arterial secundaria (HTA 2)
- Enfermedad arterial periférica (EAP)
- Enfermedad cerebral degenerativa (ECD)
- Accidente cerebrovascular (ACV)
- Bloqueo de 1º grado (BAV1)
- Bloqueo de 2º grado (BAV2)
- Bloqueo de 3º grado (BAV3)
- Extrasístoles auriculares (Extra)
- Extrasístoles del nódulo o del haz AV (ExtrAV)
- Estenosis pulmonar (EP)
- Insuficiencia tricuspídea (IT)
- Insuficiencia mitral (IM)
- Insuficiencia aórtica (EAo)
- Insuficiencia cardíaca (IC)
- Cardiopatía isquémica (Cplsq)

- Hepatitis crónica (HpC)
- Insuficiencia renal crónica (IRC)
- Glucemia basal alterada (Glba)
- DM tipo 1 (DM1)
- DM tipo (DM2)
- Neuropatía autonómica (NA)
- Dislipemia (DLP)
- Obesidad clase I (ObI)
- Obesidad clase II (ObII)
- Obesidad clase III (ObIII)
- Obesidad clase IV (ObIV)
- Síndrome apnea obstructiva del sueño (SAOS)
- Hipotiroidismo (Hp)
- Hipertiroidismo (Hper)
- Artritis reumatoide (Ar)
- Espondilitis anquilosante (EspA)
- Uso de Antiagregante plaquetario (AAP)
- Uso de Anti-inflamatorio no esteroideo (AINE)

Monitorización de constantes

Entrada en quirófano

30 minutos de anestesia

Final de la anestesia

- Presión arterial sistólica invasiva (PADI): mmHg
- Presión arterial diastólica invasiva (PADI): mmHg
- Frecuencia cardíaca (Fc/lpm): latidos por minuto
- Hemoglobina (Hb): (g/dl)
- Saturación parcial de oxígeno (SpO₂): %
- PaO₂ (PaO₂): mmHg
- PaCO₂ (PaCO₂): mmHg
- SatO₂ (SatO₂): %
- pH:
- Lactato (Lc): mmol/L
- Diuresis horaria (D/h): ml/h
- Efedrina (Ef): mg
- Fenilefrina (Fe): mcg
- Cristaloide (Crt): ml
- Coloide (Cd): ml

Constantes vitales	A la entrada en quirófano	30 minutos de la anestesia	Final de la anestesia
Presión arterial sistólica invasiva (PASI): mmHg			
Frecuencia cardíaca (Fc/lpm)			
Hemoglobina (Hb): (g/dl)			
Saturación parcial de oxígeno (SpO ₂ %)			
PaO ₂ (PaO ₂): mmHg			
PaCO ₂ (PaCO ₂): mmHg			
SatO ₂ (SatO ₂): %			
pH			
Lactato (mmol/L)			
Diuresis horaria (D): ml			
Efedrina (mg)			
Fenilefrina (mcg)			
Cristaloide (ml)			
Coloide (ml)			

Tipo de solución anestésica

- SOLUCIÓN L
- SOLUCIÓN B

Nivel de punción

- L2-L3:
- L3-L4:
- L4-L5:

Tipo de fractura de cadera

- Fractura de cabeza de cuello (Fcc)
- Fractura subcapital (Fsub)
- Fractura transcervical (Ftr)
- Fractura basicervical (Fb)
- Fractura pertrocantérica (Fper)
- Fractura sutrocantérica (Fsut)

Tipo de implante quirúrgico

- * Osteosíntesis (OS)
- * Prótesis parcial de cadera (PP)
- * Prótesis total de cadera (PTC)
- * Artroplastia (ARP)
- * Placas DHS (DHS)
- * Placas gamma (GAMMA)
- * Placas DCS (DCS)
- * Otros (OIMPL)

Fecha de fractura (FFX):

Fecha de ingreso hospitalario (FIH):

Fecha de intervención quirúrgica (FIQ):

Tiempo anestésico (tA): minutos

Tiempo quirúrgico (tQ): minutos

Eventos adversos intraoperatorios

Cardiovasculares y Respiratorios

- Embolia gaseosa venosa (EGV)
- Trombosis venosa profunda (TVP)
- Infarto agudo de miocardio (IAM)
- Accidente cerebrovascular (ACV)
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Neumonía (N)
- Exitus (Ex)

Otros

- Insuficiencia renal aguda (IRA)
- Vómitos (V)

Asociado a la técnica quirúrgica

- Transfusión hematíes (Th)
- Transfusión plasma (Tpl)
- Lesión nerviosa (In)
- Fractura de fémur (Fx f)

Asociado a la técnica anestésica

- Parestesias (par)
- Punción hemática (ph)
- Otros

Eventos adversos posoperatorios (a las 48 horas)

Cardiovascular y Respiratorios

- Trombosis venosa profunda (TVP)
- Infarto agudo de miocardio (IAM)
- Accidente cerebrovascular (ACV)
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Neumonía (N)
- Exitus (Ex)

Otros

- Insuficiencia renal aguda (IRA)
- Infección urinaria (Infu)
- Vómitos (V)

Asociado a la técnica quirúrgica

- Transfusión hematíes (Th)
- Transfusión plasma (Tpl)
- Déficit neurológico (defnq)
- Infección de la herida quirúrgica (Infhq)

Asociado a la técnica anestésica

- Déficit neurológico (defn)
- Cefalea pospunción dural (CPPD)
- Lumbalgia (lumb)

Reacciones adversas de los anestésicos locales

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Bupivacaína			Levopivacaína		
		E	30	F	E	30	F
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia						
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica						
	Hipersensibilidad						
Trastornos del sistema nervioso	Mareo						
	Cefalea						
	Convulsiones						
	Pérdida de la conciencia						
	Somnolencia						
	Síncope						
	Parestesia						
	Parálisis ¹						
	Paraplejia						
	Trastornos oculares	Visión borrosa					
Miosis ²							
Ptoxis ²							
Enoftalmos ²							
Trastornos cardíacos	Bloqueo auriculo-ventricular						
	Taquicardia						
	Bradicardia						
Trastornos vasculares	Hipotensión						
	Rubor ²						
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Parada respiratoria						
	Edema laríngeo						
	Apnea						
	Estornudo						
Trastornos gastrointestinales	Náuseas						
	Vómitos						
	Hipoestesia oral						
	Pérdida del control del esfínter ¹						
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema						
	Urticaria						
	Prurito						
	Hiperhidrosis						
	Anhidrosis ²						
	Eritema						
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda						
	Contracción muscular						
	Debilidad muscular						

Repercusión hemodinámica de levobupivacaína y bupivacaína

Trastornos renales y urinarios	Disfunción de la vejiga ¹		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Priapismo ¹		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones, complicaciones de procedimientos terapéuticos	Disminución Gc		
	Cambios en ECG		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones, complicaciones de procedimientos terapéuticos	Dolor		

Fecha alta hospitalaria (FAH):

Estancia hospitalaria (EH):

días

Acontecimientos adversos

Acontecimiento adverso (síntoma o diagnóstico, sólo un ítem)			
Comienzo del acontecimiento adverso			
	Día Hora	Mes min	Año
Desaparición del acontecimiento adverso			
	Día Hora	Mes min	Año
Frecuencia:		Intensidad:	
Una vez perceptible, ligero empeoramiento del bienestar)		Leve	(apenas)
Varias veces malestar, pero tolerable sin alivio inmediato)		Moderada	(marcado)
Persistente insoportable, necesidad de alivio inmediato)		Severa	(malestar)
Proporcionar detalles adicionales sobre el Acontecimiento Adverso (intensidad y curso), en caso necesario:			
Evolución (introduzca el código correspondiente de entre los de abajo indicado)			
1. Recuperación espontánea			
2. Recuperación tras tratamiento médico			
3. Continúa			
4. Muerte			
5. No se sabe			
6. Lesión permanente			
En caso de desaparición rellenar la fecha de desaparición.			
¿Se requirió medicación para tratar al Acontecimiento Adverso?			
NO		Sí, en este caso, por favor especificar en Medicación Concomitante.	

¿Condujo el acontecimiento adverso a la finalización prematura del estudio? SÍ NO

En caso afirmativo, por favor completar los exámenes y rellenar la hoja de finalización.

¿Se observó el acontecimiento adverso antes del comienzo de la administración de la medicación en estudio?

SÍ NO

En caso afirmativo, por favor comentar el momento de la aparición, frecuencia e intensidad.

Valoración de causalidad entre el acontecimiento adverso y la medicación del estudio.

Sin relación

Relación improbable

Relación probable

Relación definitiva

Nota: (Cualquier otra explicación para la aparición del acontecimiento adverso o razones de porqué es definitiva)

Sin relación:

Existe otra explicación evidente para el acontecimiento adverso, por ej. : el acontecimiento está obviamente explicado por la enfermedad/es del paciente, o el acontecimiento adverso está de acuerdo con los acontecimientos dversos de una medicación concomitante, o el acontecimiento adverso ya ha ocurrido antes de la administración del fármaco en estudio.

Relación Improbable:

Existe una relación temporal razonable entre el acontecimiento adverso y la toma de la medicación del ensayo, pero existe otra explicación aceptable para la aparición del acontecimiento.

Relación Probable:

Existe una relación temporal razonable entre el acontecimiento adverso y la toma de la medicación del ensayo, y razones aceptables que apuntan a una relación causal con la medicación del estudio.

Relación Definitiva

Existe una relación temporal razonable con la toma de la medicación en estudio, y no existe otra explicación para el acontecimiento adverso, y éste disminuye o desaparece al interrumpir la medicación del estudio, y reaparición de los síntomas al administrar de nuevo la medicación del estudio.

Firma del Investigador

Anexo 2 Plan de trabajo

INGRESO DEL PACIENTE EN SALA

Solicitud de visita pre-anestésica (VPA) por parte del Servicio de Traumatología-Ortopedia.

24 H PREVIAS INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

VPA: procede acto anestésico e inclusión en el estudio: Impreso de información y Consentimiento Informado del paciente a incluir en el proyecto de investigación.

DÍA DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

A. ANTEQUIRÓFANO

- Preparación del paciente
- a) acceso venoso + 1000ml cristaloides y/o coloides + profilaxis ATB.
- b) sedación intravenosa.: midazolam 1 mg + 25 mcg fentanilo.
- c) Traslado del paciente hasta quirófano.

Proceso de aleatorización del paciente.

B. QUIRÓFANO

- Monitorización no invasiva de constantes vitales: SpO₂%, Frecuencia cardíaca, PAS, PAD.
- Oxigenación del paciente 2 lpm al 100% y capnografía.

• ENTRADA DEL PACIENTE

Procedimientos anestésicos

(REGISTRO A LA ENTRADA (EN CRD))

- 1) Canalización arterial y toma de muestra:
Monitorización invasiva de variables relacionadas con objetivo principal (PASI, PADI, Fc y SpO₂%, Hb, PaO₂, PaCO₂, SatO₂, pH, lactato, Ef, Fe, Crt, Cd)

REGISTRO N° 1

- 2) Preparación de técnica anestésica.
- 3) Posicionamiento del paciente en decúbito lateral, cadera fracturada proclive.

Repercusión hemodinámica de levobupivacaína y bupivacaína

- 4) Preparación estéril del campo anestésico y medicación.
- 5) Localización del espacio lumbar (L2-L3-L4 o L4-L5), punción y administración de la solución anestésica.
- 6) Finalización de la técnica y colocación del paciente en posición supina, sondaje vesical y colocación de botas quirúrgicas.
- 7) Registro de posibles eventos adversos intraoperatorios.
- 8) Traslado del paciente a mesa quirúrgica.

• A LOS 30 MINUTOS DE LA ANESTESIA

(REGISTRO A LOS 30 MINUTOS (CRD))

- Registro de variables relacionadas con objetivo principal (PASI, PADI, Fc y SpO₂%, Hb, PaO₂, PaCO₂, SatO₂, pH, lactato, D/h, Ef, Fe, Cr, Cd).
- Registro de posibles eventos adversos intraoperatorios.

REGISTRO N° 2

• AL FINAL DE LA ANESTESIA

(REGISTRO AL FINAL DE LA ANESTESIA (CRD))

- Finalización de la cirugía.
- Registro de variables relacionadas con objetivo principal (PASI, PADI, Fc Y SpO₂%, Hb, PaO₂, PaCO₂, SatO₂, pH, lactato, D/h, Ef, Fe, Cr, Cd).
- Registro de posibles eventos adversos intraoperatorios.

REGISTRO N° 3

SALIDA DEL PACIENTE DE QUIRÓFANO:

Traslado a Unidad de Reanimación PosQuirúrgica (URPQ).

A LAS 48 HORAS DE LA ANESTESIA:

Registro de posibles eventos adversos posoperatorios (CRD).