

Esofagectomía mínimamente invasiva

Minimally invasive esophagectomy

Florencia Saxlund^{1,*}, Andrea Gastelú¹

¹ Anestesióloga, Hospital Pasteur, Montevideo, Uruguay.

Fecha de recepción: 22 de marzo de 2021 / Fecha de aceptación: 12 de mayo de 2021

ABSTRACT

Introduction: Minimally invasive esophagectomy aims to reduce complications compared to open esophagectomy. In this report of the first patient undergoing this procedure at Hospital Pasteur, we highlight the importance of multidisciplinary management, and the main anesthesiological objectives. **Objective:** To present the case report highlighting the anesthetic management, together with the bibliographic review carried out in order to update the anesthetic action protocols, with the main objective of reducing the appearance of perioperative complications. **Material and Method:** Bibliographic search in PubMed bibliographic databases. Initially, 67 articles were obtained, selecting 20 considered relevant by the authors. **Clinical case:** It was a 46-year-old patient coordinated for esophagectomy for squamous neoplasm. Rapid sequence induction, selective endobronchial intubation and anesthetic maintenance with Isoflurane and epidural analgesia were performed. The hydroelectric replacement was restrictive. The surgical technique was performed in 3 stages: thoracic time by thoracoscopy; a second laparoscopic abdominal stage and a third stage for left cervicotomy. Extubation was carried out in the operating room with transfer to the ICU where she remained for 6 days to manage analgesia and due to the presence of a mild infectious complication, with good subsequent evolution. **Conclusion:** The use of perioperative multidisciplinary management protocols has fundamental importance as a strategy aimed at reducing morbidity and mortality. Advances in surgical technique added to anesthetic management constitute strategies that aim to reduce perioperative complications.

Key words: Anesthesia, esophagectomy, thoracoscopy, one-lung ventilation, epidural analgesia, fluid therapy.

RESUMEN

Introducción: La esofagectomía mínimamente invasiva tiene como objetivo disminuir las complicaciones en comparación con la esofagectomía abierta. En este reporte del primer paciente sometido a este procedimiento en el Hospital Pasteur destacamos la importancia del manejo multidisciplinario, y los principales objetivos anestesiológicos. **Objetivo:** Presentar el reporte de caso destacando el manejo anestésico, junto con la revisión bibliográfica realizada en vistas a la actualización de protocolos de actuación anestésica, con objetivo principal de disminuir la aparición de complicaciones perioperatorias. **Material y Método:** Búsqueda bibliográfica en las bases bibliográficas PubMed. Inicialmente se obtuvieron 67 artículos, seleccionando 20 considerados relevantes por los autores. **Caso clínico:** Se trató de una paciente de 46 años coordinada para esofagectomía por neoplasma epidermoide. Se realizó inducción en secuencia rápida, intubación endobronquial selectiva y mantenimiento anestésico con Isoflurano y analgesia peridural. La reposición hidroelectrolítica fue restrictiva. La técnica quirúrgica se realizó en 3 tiempos: tiempo torácico por toracoscopía; un segundo tiempo abdominal laparoscópico y un tercer tiempo para cervicotomía izquierda. La extubación se realizó en sala de operaciones con traslado a CTI donde permaneció por 6 días para manejo de la analgesia y por presencia de complicación infecciosa leve, con buena evolución posterior. **Conclusión:** Resulta de fundamental importancia el uso de protocolos de manejo multidisciplinario perioperatorio como estrategia destinada a disminuir la morbimortalidad. Los avances en cuanto a la técnica quirúrgica sumado al manejo anestésico constituyen estrategias que apuntan a disminuir las complicaciones perioperatorias.

Palabras clave: Anestesia, esofagectomía, toracoscopía, ventilación unipulmonar, analgesia epidural, fluidoterapia.

florsax@hotmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5874-1990>

Reporte de caso y revisión temática cuya estrategia de búsqueda incluyó metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y reporte de caso y revisiones literarias de los últimos 10 años, en idioma inglés o español en la base de datos bibliográfica PubMed. Términos MeSH empleados: anestesia, esofagectomía, toracoscopia, ventilación unipulmonar, analgesia epidural, fluidoterapia.

Los resultados incluyeron 67 artículos y mediante lectura, interpretación y análisis de cada artículo que en ocasiones llevaron a referenciar otros, se citó un total de 20 artículos considerados relevantes.

Introducción

La esofagectomía es una cirugía poco frecuente en nuestro medio, indicada en el tratamiento del neoplasma esofágico con una incidencia de 12,5/100.000 habitantes, y asociada a una mortalidad del 8% a 11%[1]. La esofagectomía minimamente invasiva, usando laparoscopia y toracoscopia, tiene como objetivo disminuir la morbimortalidad con ventajas a nivel del manejo del dolor, complicaciones respiratorias, estadía hospitalaria y costos, en comparación con la esofagectomía abierta[2].

La técnica quirúrgica tóraco-laparoscópica consiste en 3 tiempos: toracoscopia, laparoscopia y cervicotomía. El tiempo torácico en la posición decúbito prono ha demostrado, a su vez, ser una alternativa segura en comparación con la posición en decúbito dorsal[3].

El manejo anestésico es complejo y tiene como objetivo principal disminuir la aparición de complicaciones perioperatorias, frecuentes en esta cirugía, principalmente apuntando a una óptima analgesia intra y posoperatoria para permitir una extubación precoz y rápida movilización; un manejo de la ventilación unipulmonar (VUP) con medidas protectivas para disminuir la injuria pulmonar; y una adecuada e individualizada administración de fluidos que permita mantener un adecuado gasto cardíaco y oxigenación de los tejidos, evitando el aporte excesivo[4].

El programa ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) provee un formato multidisciplinario con guías específicas diseñadas para mejorar la evolución postoperatoria[5].

Caso clínico

Mujer de 46 años, con antecedentes de leucemia mieloide aguda que requirió poliquimioterapia y trasplante medular óseo con adecuada evolución, remisión hace 2 años.

Comienza con disfagia progresiva en marzo de 2020. En la fibrogastroscofia se evidenció estenosis esofágica concéntrica a 25 cm. La biopsia informó carcinoma de células escamosas pobremente diferenciado ulcerado. Tomografía Computada y por Emisión de Positrones no evidenciaron otras lesiones. La paciente se negó a recibir terapia neoadyuvante indicada por equipos de medicina nuclear y oncología. Se inició nutrición mixta oral - parenteral previo a la cirugía.

Al examen físico la paciente estaba lúcida. Peso 47 kg, talla 1,62 IMC 17,9. Palidez de piel y mucosas. Mala red venosa. Vía aérea, cardiovascular y pleuropulmonar sin particularidades.

De la paraclínica se destaca: Hemoglobina de 14,2 mg/dl,

hematocrito de 41,3, plaquetas 212.000 mm³. Función renal, ionograma y crisis normales. Electrocardiograma (ECG): ritmo sinusal, normal. Ecocardiograma: FEVI conservada sin alteraciones en la contractilidad no alteraciones valvulares. Funcional respiratorio: Obstrucción leve de pequeña vía aérea. Neumólogo indicó fisioterapia respiratoria realizada en perioperatorio.

En agosto de 2020 se realizó un encuentro clínico entre equipo quirúrgico y anestésico previo a realizar la cirugía propuesta, contando con consentimiento informado firmado por paciente y médicos.

En sala de operaciones se procedió a colocación de gruesa vía venosa periférica, monitorización estándar de la ASA para anestesia general más presión arterial invasiva, monitoreo de temperatura y control de gasto urinario obtenido por cateterización vesical. Con paciente sentada, se colocó catéter peridural a nivel T7-T8. La inducción anestésica fue en secuencia rápida con propofol y succinilcolina, se procedió a intubación endobronquial selectiva con sonda doble luz izquierda N° 35, Cormack 2 de la clasificación de visión laringoscópica. Verificamos posición con fibrobroncoscopio. Posteriormente, realizamos el acceso arterial invasivo radial izquierdo, en asepsia y sin complicaciones. La paciente se colocó en mesa quirúrgica en posición decúbito prono con protección ocular y de puntos de apoyo. Colocamos calefactor de aire forzado y cubrimos extremidades con algodón laminado. Se realizó profilaxis antibiótica con ampicilina sulbactam 3 g iv, repitiendo dosis de 1,5 g a las 4 h y trombopprofilaxis mediante la colocación de medias compresivas en miembros inferiores.

En cuanto a lo respiratorio, previo a la intubación con paciente ventilando al aire la saturación de oxígeno (SatO₂) era de 92%. La ventilación realizada fue siguiendo parámetros de ventilación protectora. Previo a realizar ventilación unipulmonar y en asistencia ventilatoria mecánica la saturación de oxígeno era de 94%. Obtuvimos gasometría arterial en la cual contamos con una relación PAFI O₂ de 150 por lo cual realizamos maniobras de reclutamiento alveolar alcanzando PAFI O₂ de 250 que mantuvo hasta el despertar. Resto de valoración de parámetros asociados al estado ácido básico dentro de rangos normales. En el polo cardiovascular mantuvo ritmo sinusal durante todo el procedimiento, en el tiempo torácico presentó extrasístoles aisladas que no se acompañaron de repercusión hemodinámica, mantuvo una presión arterial media mayor igual a 60 mmhg.

El mantenimiento de la anestesia fue con isofluorano a 0,5 CAM, atracurio a 0,5 mg/k/h iv, y asociamos analgesia por catéter peridural en base a un primer bolo de bupivacaína al 0,125% 10 ml con fentanil 50 gammas previo inicio de incisiones, y mantenimiento con lidocaína 1% a 1 mg/k/h por catéter peridural. En cuanto a reposición hidroelectrolítica intraoperatoria, repusimos un total de 3.500 cc de cristaloides en base a suero ringer lactato 2.500 cc y suero fisiológico 1.000 cc. Pérdidas sanguíneas estimadas 1.500 cc en total. Previo a finalizar cirugía se obtuvo hemograma del cual destacó hemoglobina de 10,2 mg/dl, hematocrito de 30,3, plaquetas de 242.000 mm³. Gasometría arterial normal.

La técnica quirúrgica realizada fue en 3 tiempos, tiempo torácico realizado por toracoscopia en posición decúbito prono con abordaje en hemitórax derecho que requirió ventilación unipulmonar con posterior reexpansión pulmonar bajo visión dejando drenaje pleural conectado a receptáculo con agua. Un segundo tiempo abdominal vía laparoscópica en posición de-

cúbito dorsal y un tercer tiempo en cual se realizó cervicotomía izquiérra. El procedimiento se realizó sin complicaciones, en 8 horas de tiempo anestésico-quirúrgico.

Con hemodinamia estable y recuperando adecuadamente la ventilación espontánea procedimos a extubación de la vía aérea una vez recuperados los reflejos protectores de la misma. La paciente despertó y evolucionó los primeros minutos del posoperatorio en forma adecuada y analgesiada. Con paciente lúcida, manteniendo estabilidad hemodinámica y ventilatoria, con misma monitorización y con analgesia peridural continua ahora en base a infusión de bupivacaína 0,125% más fentanil 5 gammas/ml por BIC a 6 ml/h, se traslada a CTI ventilando espontáneamente con máscara de flujo libre y flujo de oxígeno a 5 l/min.

El posoperatorio lo cursó en CTI manteniéndose estable sin dolor con baja dosis de analgesia peridural por 5 días. Se retira el cateter peridural en forma completa, con cultivo de la punta. Como única complicación en el período posoperatorio inmediato presentó fiebre, a punto de partida de flebitis en acceso venoso de miembro superior, con buena evolución, otorgándose el alta a sala de cuidados intermedios al 6º día del posoperatorio.

Discusión

Lo primordial en la valoración preoperatoria es evaluar las complicaciones inherentes a la patología esofágica, ya que puede asociarse a deterioro nutricional, reflujo gastro-esofágico con riesgo aumentado de aspiración pulmonar inadvertida; todo lo cual favorece la aparición de complicaciones respiratorias perioperatorias[6]. Estos pacientes suelen recibir neoadyuvancia con quimioterapia, lo que aumenta la sobrevida[7]. Sin embargo, la quimioterapia puede asociarse a deterioro de la función cardiaca así como provocar trastornos en la respuesta inmunológica, anemia y trombocitopenia.

La monitorización intraoperatoria se deberá adecuar tanto a la cirugía como a las comorbilidades que presenta el paciente. La necesidad de la monitorización de presión arterial invasiva se impone dada la manipulación de estructuras torácicas y mediastinales que comprometen el retorno venoso con desarrollo de arritmias y disminución del gasto cardiaco. Adicionalmente, la medición de gases en sangre es necesaria debido a la ventilación unipulmonar y la mantención de la correcta oxigenación y equilibrio ácido-base, así como también la valoración hematómica frente a posible sangrado y frente a una cirugía de prolongada duración. En cuanto a la colocación de vía venosa central, si bien no está indicada en forma rutinaria, es aconsejable su uso principalmente en pacientes de difícil acceso venoso periférico o frente a la necesidad del uso de infusión de vasoactivos frecuentemente necesarios dados los cambios hemodinámicos y la limitación en el aporte de fluidos en esta cirugía. La cateterización vesical se coloca en forma rutinaria para decompresión y control de diuresis. Finalmente, se realiza control de temperatura y se aplican medidas de calefacción para mantener la eutermia, fundamental en una cirugía de duración prolongada[8].

La técnica utilizada para control del dolor intra y posoperatorio es la analgesia peridural torácica, dada su superioridad en comparación con la analgesia intravenosa basada en opioides,

principalmente en pacientes con riesgo de complicaciones cardíacas, respiratorias o íleo prolongado[9]. Ha demostrado reducir la respuesta simpática al estímulo quirúrgico y optimizar la función endócrina e inmunológica, siendo particularmente beneficiosa en pacientes con patología previa cardiovascular y respiratoria[10]. Si bien es el *gold standard* para el manejo del dolor en la toracotomía, en la cirugía por toracoscopia también se plantea igual de eficaz el bloqueo paravertebral con colocación de catéter para administración continua de anestésicos locales, presentando un perfil de seguridad mayor que la colocación de catéter peridural torácico (que presenta riesgo de complicaciones como hematoma peridural, absceso peridural, malposición del catéter, etc.)[11].

La inducción se realiza en secuencia rápida para disminuir la incidencia de aspiración pulmonar durante la intubación con sonda doble luz. El hipnótico mayormente utilizado es propofol y el relajante muscular depolarizante para obtener un óptimo estado de relajación en el menor tiempo posible para una intubación sin incidentes.

Al uso de agentes inhalatorios se atribuye la ventaja de presentar el efecto de preconditionamiento miocárdico, beneficioso en pacientes con patología coronaria previa; así como una reducción de los mediadores inflamatorios en la ventilación unipulmonar[12]. De todas maneras estas ventajas en comparación con la anestesia intravenosa total no han demostrado una diferencia en la sobrevida de los pacientes.

El manejo de la VUP se enfrenta a dos grandes desafíos: la hipoxemia intraoperatoria debido a la alteración de la relación ventilación/perfusión, y la injuria pulmonar aguda posoperatoria que afecta a ambos pulmones y es probablemente el resultado de múltiples factores como la ventilación mecánica, la manipulación quirúrgica, el estrés oxidativo.

Las estrategias para prevenir la injuria pulmonar son múltiples. Administrar la menor FI_{O_2} posible previo y durante la VUP puede reducir la aparición de atelectasias por reabsorción en el pulmón ventilado. El objetivo de Sa_{O_2} es mantenerla igual o por encima de 90%. Las estrategias de ventilación protectora se asocian a reducción de inflamación pulmonar y sistémica, mejora el intercambio gaseoso y disminuye las complicaciones posoperatorias. El volumen corriente (VC) recomendado sería de 5-6 ml/kg. Estos VC tan bajos llevan frecuentemente a hiper-capnia con un consecuente efecto protectoro contra la injuria pulmonar, por lo que parece razonable permitir cierta hiper-capnia durante la VUP, con valores de Pa_{CO_2} de 60-70 mmHg [13]. El mantenimiento de una PEEP guiada según la compliance dinámica de cada paciente (promedio 10 cm H_2O) demostró mejorar la oxigenación intraoperatoria en comparación con un valor fijo de PEEP de 5 cm H_2O [14]. La asociación con ciclos de reclutamiento alveolar, provocaría menos estrés pulmonar con mejor oxigenación, mayor compliance y descenso del espacio muerto. Si bien no está establecido el número óptimo de maniobras de reclutamiento alveolar, se recomienda realizar un reclutamiento alveolar al inicio y uno luego de la reexpansión del pulmón no ventilado[15].

El manejo de la fluidoterapia deberá ser cuidadoso. Por un lado, el aporte excesivo generaría una sobrecarga del volumen intersticial con aumento de complicaciones a nivel de la anastomosis, gastrointestinales y pulmonares. Por otro lado, la hipovolemia puede comprometer al anastomosis y la perfusión de órganos vitales[16].

La fluidoterapia guiada por objetivos consiste en una estimación racional de la administración de fluidos basada en parámetros hemodinámicos, que objetiven una respuesta favorable a la expansión del volumen intravascular, evitando cargas innecesarias[17]. Se considera razonable evaluar el estado hemodinámico del paciente midiendo variables clínicas y paraclínicas indirectas del aporte de oxígeno tisular como es el lactato sérico, aunque no hay elementos precisos de medición de perfusión tisular adecuada[18]. En caso de hipotensión, considerar la hipovolemia relativa y procurar su corrección con vasopresores y no con cargas de volumen. De esta manera la fluidoterapia guiada por objetivos ha demostrado disminuir la necesidad de uso de vasopresores, la morbilidad, la estadia hospitalaria, las nauseas y vómitos e ileo postoperatorios[19].

Con la realización de una óptima analgesia, la mayoría de los pacientes se extubaban en sala de operaciones, disminuyendo la incidencia de complicaciones respiratorias y favoreciendo la deambulación precoz, que junto con un adecuado manejo de la terapia anticoagulante, disminuye la incidencia de complicaciones tromboembólicas[20].

Dada las múltiples complicaciones inherentes a esta cirugía (incidencia del 70%), el posoperatorio inmediato requiere de estadía en cuidados intensivos. Dentro de las complicaciones posoperatorias más frecuentes se encuentran las complicaciones respiratorias y las infecciosas, siendo la sepsis grave a foco mediastinal y/o respiratorio la principal causa de muerte[1].

Conclusión

Resulta de fundamental importancia optimizar los procedimientos anestésicos y quirúrgicos y el uso de protocolos de manejo multidisciplinario y perioperatorio como estrategias destinadas a disminuir la morbimortalidad. Los avances en cuanto a la técnica quirúrgica hacia la realización de esofagectomía mínimamente invasiva, sumado al manejo anestésico en donde se destaca la eficacia analgésica con cateter peridural torácico, la optimización de la ventilación principalmente en la VUP con medidas protectivas pulmonares y el manejo de fluidos guiado por objetivos, constituyen estrategias que apuntan a disminuir las complicaciones perioperatorias frecuentes en estos pacientes.

Referencias

- Tejera D, Micol M, Laino A, Verga F, Alzugaray J, Bertullo M, et al. Complicaciones y mortalidad en esofagectomía por cáncer en unidades de medicina intensiva. 2015. *Rev. Med. Urug.* Vol.31 no.3.
- Feng M, Shen Y, Wang H, Tan L, Zhang Y, Khan MA, et al. Thoracoscopic esophagectomy: is the prone position a safe alternative to the decubitus position? *J Am Coll Surg.* 2012 May;214(5):838–44. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.047> PMID:22421259
- Cola CB, Sabino FD, Pinto CE, Morard MR, Portari P, Guedes T. Thoraco-laparoscopic esophagectomy: thoracic stage in prone position. *Rev Col Bras Cir.* 2017 Sep–Oct;44(5):428–34. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017005002> PMID:29019570
- Randal S. Blank, Julie L. Huffmyer, and J. Michael Jaeger. Anesthesia for Esophageal Surgery. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery.* 2011;30:415–43.
- Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppasamy M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg.* 2019 Feb;43(2):299–330. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4786-4> PMID:30276441
- Roland E, Jacob L. Anestesia y reanimación en cirugía esofágica. *Enciclopedia Médico-Chirurgical;* 2002. [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(02\)71816-1](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(02)71816-1).
- Xiaofeng Duan, Zhentao Yu. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with operation vs. operation alone for resectable esophageal cancer: Metaanalysis on randomized controlled trials. *Revista China de Gastroenterología quirúrgica.* 2017;20(7):809–815.
- Rucklidge M, Sanders D, Martin A. Anaesthesia for minimally invasive oesophagectomy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2010;10(2):43–7. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkq004>.
- Chou R, de Leon O, Rosenberg J. Guidelines on the Management of Postoperative Pain. *J Pain.* 2016;17(2):131–57. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008> PMID:26827847
- Esteve-Pérez. Mora-Fernández. Analgesia epidural postoperatoria: cual es su papel en la práctica actual? 2018. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* Vol.25 no.1
- Steinthorsdottir KJ, Wildgaard L, Hansen HJ, Petersen RH, Wildgaard K. Regional analgesia for video-assisted thoracic surgery: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Jun;45(6):959–66. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt525> PMID:24288340
- Sun B, Wang J, Bo L, Zang Y, Gu H, Li J, et al. Effects of volatile vs. propofol-based intravenous anesthetics on the alveolar inflammatory responses to one-lung ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2015 Aug;29(4):570–9. <https://doi.org/10.1007/s00540-015-1987-y> PMID:25716536
- Umari M, Falini S, Segat M, Zuliani M, Crisman M, Comuzzi L, et al. Anesthesia and fast-track in video-assisted thoracic surgery (VATS): from evidence to practice. *J Thorac Dis.* 2018;10(S4 Suppl 4):542–54. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.83>.
- Kiss T, Wittenstein J, Becker C, Birr K, Cinnella G, Cohen E, et al.; PROTHOR investigators; Research Workgroup PROtective VEntilation Network (PROVENet) of the European Society of Anaesthesiology (ESA). Protective ventilation with high versus low positive end-expiratory pressure during one-lung ventilation for thoracic surgery (PROTHOR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019 Apr;20(1):213. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3208-8> PMID:30975217
- Meleiro H, Correia I, Charco Mora P. Nueva evidencia en ventilación pulmonar. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2018;65(3):149–53. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.06.007>.
- Neal JM, Wilcox RT, Allen HW, Low DE. Near-total esophagectomy: the influence of standardized multimodal management and intraoperative fluid restriction. *Reg Anesth Pain Med.* 2003 Jul–Aug;28(4):328–34. <https://doi.org/10.1097/00115550-200307000-00013> PMID:12945027
- Buise MP. Proper volume management during anesthesia for esophageal resection. *J Thorac Dis.* 2019 Apr;11(S5 Suppl 5):S702–6. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.33> PMID:31080647
- Bjerregaard LS, Møller-Sørensen H, Hansen KL, Ravn J, Nilsson JC. Using clinical parameters to guide fluid therapy in high-risk thoracic surgery. A retrospective, observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015 Jun;15(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12871->

015-0072-2 PMID:26063457

19. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C; Anaesthesia Working Group of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society; Enhanced Recovery After Surgery Society. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal-directed haemodynamic management in non-cardiac surgery. *J Int Med Res.* 2012;40(4):1227–41. <https://doi.org/10.1177/147323001204000402> PMID:22971475
20. Leffert L, Benzon H. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition) 2018. *Reg Anesth Pain Med*; 43: 263–309.