



## Artículo de revisión

### Anestesia combinada

<sup>1</sup>José Luis Álvarez-Juárez. <sup>2</sup>Médico Anestesiólogo del Instituto de Salubridad Hospital General Dr. Gustavo Baz Prada, Nezahualcoyotl. Estado de México

#### Resumen

La combinación de anestesia general con anestesia regional central o periférica se denomina anestesia combinada. La técnica de anestesia combinada fue muy popular en los años 80's y 90's.

Se ha empleado con resultados satisfactorios en procedimientos prolongados y dolorosos tales como cirugía de tórax y cirugía de abdomen mayor, brindando una sumatoria de beneficios con un perfil adecuado de seguridad.

Presenta algunas ventajas en relación a la anestesia general, principalmente disminución de los requerimientos anestésicos y posibilita de implantación de una estrategia analgésica postoperatoria adecuada. Se observa menor índice de dolor postoperatorio y menor morbilidad, la respuesta neuroendocrina al estrés es menor y mejora la respuesta inmunológica.

**Palabras clave:** Anestesia combinada, anestesia General, anestesia epidural

#### Absstract

The combination of general anesthesia with central or peripheral regional anesthesia is called combined anesthesia. The combined anesthesia technique was very popular in the years 80's and 90's. It has been used with satisfactory results in prolonged and painful procedures such as chest surgery and major abdominal surgery, providing a sum of benefits with a suitable profile of security. It has some advantages in relation to general anesthesia, mainly reduced anesthetic requirements and enables a proper postoperative analgesic strategy implementation.

Lower rate of postoperative pain and lower morbidity and mortality is observed, the neuroendocrine response to stress less and improves immune response.

**Keywords:** Combined anesthesia, general anesthesia, epidural anesthesia.

#### Historia

Desde un principio la humanidad ha relacionado dolor y sufrimiento con enfermedad y muerte. A partir del siglo XIX con las investigaciones primarias de *Dejerine* se comenzó a estudiar la morfología y la función nerviosa del dolor incluyendo sus vías y centros responsables del dolor. El primero en utilizar la analgesia epidural fue *Corning* en 1985; y a partir de 1901 *Sicard* y *Cathelin* la dieron a conocer mediante el abordaje caudal. Las amplias perspectivas actuales de la analgesia epidural no existirían sin la técnica del catéter para bloqueo continuo que inicio *Martínez Curbelo* en 1949.

#### Introducción

Se denomina anestesia combinada (AC) a la utilización conjunta de anestesia general y alguna técnica de anestesia regional, la cual puede ser central (epidural o espinal) o periférica. La más común de todas ellas es la anestesia epidural. Algunos autores al utilizar dosis bajas de anestésicos, en relación a si utilizarán una técnica única, le han llamado anestesia combinada ligera. Se ha empleado con resultados satisfactorios en procedimientos prolongados y dolorosos, tales como cirugía de tórax y cirugía de abdomen mayor, brindando una suma de beneficios con un perfil de bastante seguridad. (1)

La cirugía plástica es un buen ejemplo para usar la técnica de AC, un catéter epidural en T10-T11 nos brinda una buena analgesia para cirugía de abdomen y extremidades, también nos permite disminuir de manera sostenida los requerimientos de anestésicos generales durante el perioperatorio. En cirugía plástica es frecuente realizar dos o más procedimientos quirúrgicos en el mismo paciente, como lipoescultura, lipectomía, mamoplastia, asociadas en diferente forma e incluso a otros tipos de cirugías estéticas y no estéticas. La anestesia general nos permite usar fármacos como el remifentanilo, sevoflurano o desflurano, los cuales producen un rápido despertar y rápido cambio de profundidad anestésica, que con la anestesia epidural el paciente estará libre de dolor. La anestesia general se impone como necesidad para mantener la hipnosis, analgesia sistémica, un bloqueo neuromuscular adecuado, el manejo completo de la vía aérea y cierto grado de bloqueo autónomico.

La técnica combinada epidural-general ligera, nos permite obtener beneficios de cada una de las técnicas y de disminuir los inconvenientes inherentes a cada una de ellas.

La analgesia es la condición por la cual el organismo disminuye o no sufre la incomodidad de dolor en el postoperatorio. El dolor perioperatorio desencadena una respuesta de estrés que activa el sistema autónomo, dando lugar a una serie de trastornos en varios órganos y sistemas.

El dolor agudo excesivo da lugar a una sensación intensa y desagradable y puede ser explicado en términos de nocicepción, el dolor agudo es patogénico, Por el contrario la analgesia efectiva puede mejorar la recuperación de los pacientes sometidos a cirugía de manera sorprendente. (2) Uno de los sustentos de las técnicas combinadas radica en la prevención de la sensibilización periférica y central, iniciada con la interrupción de nocicepción a partir del bloqueo de canales de sodio con anestésicos locales provistos por la anestesia regional, más los beneficios de la anestesia general. Es indispensable conocer la historia natural del dolor y sus diferentes estadios, para poder interrumpir su desarrollo, por lo que un recurso que cubra a través de una técnica en el quirúrgico, el transoperatorio y el postoperatorio podrá ser mejor y más completo. (3)

### Ventajas de la anestesia combinada

Las técnicas de AC son estrategias eficaces para el manejo intraoperatorio y postoperatorio del dolor agudo causado por diferentes tipos de cirugías, principalmente aquellas productoras de dolor moderado a severo, es decir cirugía de gran impacto nociceptivo, como cirugías mayores donde la envergadura del tipo de procedimiento

quirúrgico y agresividad tisular conllevaría al desarrollo de un dolor postoperatorio importante como son : cirugía de tórax por toracotomías, nefrectomías, mastectomías con linfadenectomías, anexohisterectomias con linfadenectomias prostactectomias radicales cirugías abdominales y toracoabdominales (hemicolectomías, colectomías, esofagectomías duodenopancreatotomías, etc), cirugías vasculares mayores, y reemplazos de cadera entre otras. La anestesia epidural junto con la analgesia epidural ha demostrado que reducen significativamente la mortalidad y mejoran la morbilidad especialmente en aquellos pacientes quirúrgicos de alto riesgo, cuando se comparan con la anestesia general y opioides parenterales postoperatorios, lo cual significa que el control del dolor es fundamental para determinar la morbilidad por anestesia. (4)

Lo mismo ha ocurrido con otras técnicas de analgesia regional periférica, las cuales constituyen la mejor vía de administración de anestésicos locales postoperatorios, la mayoría de las veces en su modalidad continua. Produce gran estabilidad hemodinámica y mínimos efectos adversos permitiendo una rápida recuperación e incorporación a las actividades cotidianas.

### Analgesia postoperatoria

Durante la estimulación quirúrgica los estímulos nocivos que producen daño tisular generan hipersensibilidad en las terminales periféricas, en la medula espinal existe aumento en la excitabilidad neuronal y en los campos receptivos cutáneos, que se denomina sensibilización central y periférica. Estos cambios pueden persistir por varios días y contribuyen a la aparición constante de dolor postoperatorio. Durante la injuria tisular percibida por el SNC a pesar de una muy buena y profunda técnica anestésica general, desencadena la activación de mecanismos neurobiológicos y bioquímicos, que conducen a la liberación de sustancias vaso activas y proalgotogénicas en la periferia del sitio lesionado, lo cual se denomina sensibilización periférica, que de perpetuarse por falta de intervención analgésica, continua enviando señales al asta posterior de la medula espinal, con la consiguiente activación de neuronas de amplio rango dinámico con el desarrollo de sensibilización central, mecanismos amplificadores de dichas señales. La anestesia y analgesia epidural aportan beneficios tales como disminución del riesgo de trombosis de miembros inferiores y de sangrado intraoperatorio. (5)

### Dolor postoracotomía.

El dolor torácico persiste entre 20% y 70%, a menudo con duración de meses, incluso después de toracoscopia, cirugía de columna, trauma torácico y resecciones de costillas. En el 30% de los casos puede convertirse en dolor crónico.

El dolor producido por una toracotomía es uno de los dolores más fuertes, su etiología puede deberse por varios mecanismos. La incisión quirúrgica, separación costal, estiramiento de los nervios intercostales, sección de masas musculares importantes, inflamación de la pared torácica, manipulación del parénquima pulmonar, abrasión pleural y colocación de uno o varios drenajes torácicos. Dolor que está sujeto a los movimientos por la ventilación del paciente. De tal forma que la analgesia es fundamental en estos casos, como mantener al paciente tranquilo y minimizar las complicaciones pulmonares, por su severidad y duración.

Una analgesia efectiva garantizará el confort del paciente e incrementará la distensibilidad pulmonar ya que permite respiraciones más profundas y más eficiente, disminuyendo la posibilidad de atelectasias pulmonares y anomalías de la ventilación-perfusión. Los opioides endovenosos pueden producir depresión respiratoria, y si además existe limitación de la ventilación pulmonar por el dolor postoperatorio la disfunción pulmonar puede ser más frecuente. Los bloqueos paravertebrales o el bloqueo epidural torácico es el abordaje más prometedor para control adecuado de estas toracotomías, además de que disminuye la posibilidad de desarrollar dolor persistente postoperatorio. Los abordajes multimodales combinados con protocolos de recuperación acelerada pueden reducir el tiempo de días hospitalarios. Otro aspecto importante en la analgesia es que estas técnicas multimodales pueden reducir la sensibilización central mejorando las secuelas a largo plazo. Los anestésicos locales y las técnicas de anestesia regional son dos de los componentes esenciales en la analgesia multimodal. (6)

#### **Anestesia combinada en cirugía de corazón abierto**

La combinación de anestesia general con anestesia epidural torácica ha mostrado algunos beneficios adicionales durante el postoperatorio. En relación a la anestesia general, mejora el balance de oxígeno al miocardio, reduce la incidencia de taquiarritmias y de isquemia miocárdica, (infarto del miocardio 2.8% con anestesia combinada y 3.8% con anestesia general) excelente analgesia postoperatoria, permite una extubación más temprana y previene las complicaciones respiratorias.

Esto último puede ser explicado por la analgesia completa y superior a otras formas de administración en la unidad de cuidados intensivos, en la cual se ha facilitado una extubación temprana y la restauración espontánea de la respiración.

*Liu* y colaboradores han mostrado que las complicaciones pulmonares después de cirugía cardiaca también pueden reducirse con anestesia espinal. Sin embargo bajo estas condiciones siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de un hematoma epidural en virtud de que todos estos pacientes están anticoagulados, aun cuando dicha posibilidad es muy baja. La técnica de anestesia combinada es de gran utilidad especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo de complicaciones pulmonares. (7)

*Charles Her* y colaboradores mostraron en cirugía cardiotorácica, que en cirugía aórtica abdominal en donde utilizaron anestesia combinada, es decir epidural y anestesia general, la asociaron con una estado intraoperatorio hemodinámico más estable y menor morbilidad postoperatoria en relación con aquellos pacientes que recibieron anestesia general como única técnica. (8)

#### **Anestesia combinada en cirugía coronaria sin circulación extracorpórea**

La anestesia regional neuroaxial alta, combinada con anestesia general, ha sido protocolizada en diversos hospitales principalmente en la última década, esto es debido a que múltiples estudios han demostrado sus innegables efectos beneficiosos sobre la respuesta al estrés anestésico-quirúrgico, balance entre aporte y demanda de oxígeno al miocardio, analgesia perioperatoria, tiempo de extubación, consumo de opioides sistémicos, menor morbilidad, entre otros factores. El mayor obstáculo y uno de los aspectos más controversiales para la aplicación de cualquiera de estos dos métodos anestésicos multimodales, es la posibilidad de aparición de un hematoma epidural sintomático, complicación posible en todas las técnicas que impliquen punción del neuroeje con anticoagulación posterior, como sucede en la cirugía cardiaca. (9)

#### **Respuesta metabólica al estrés con anestesia combinada**

En la década de 1930 un joven *Austriaco Hans Seyle*, estudiante de medicina, observó que todos los enfermos indistintamente de la enfermedad, presentaban síntomas comunes y generales, como cansancio, pérdida de apetito, pérdida de peso, astenia adinamia, entre otros, a lo cual le denominó "síndrome de estar enfermo". (10)

La respuesta de estrés consiste en un importante incremento de la activación fisiológica de hormonas que se producen desde los órganos diana. Este incremento de la secreción de hormonas pituitarias se acompaña de una activación del sistema nervioso simpático con efectos secundarios importantes.

La liberación de ACTH de la glándula pituitaria estimula la secreción de cortisol de la corteza adrenal. La vasopresina-arginina es secretada por la hipófisis posterior con efectos sobre el riñón. En el páncreas se produce glucagón y la insulina puede estar disminuida por lo tanto hay hiperglucemia. Se incrementa el catabolismo y moviliza sustratos que pueden proveer fuentes de energía, retener agua y sodio. La anestesia y la cirugía producen una serie de estímulos que determinan una reacción del organismo para restaurar la homeostasis y contrarrestar su amenaza. Los cambios fisiológicos más importantes son los siguientes. Aumento de la actividad simpática, aumento de la frecuencia respiratoria, aumento de la actividad hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, cambios metabólicos, aumento de la respuesta-inmuno-inflamatoria en las zonas lesionadas. La anestesia regional puede inhibir parte de la respuesta neuroendocrina producida por la cirugía y la anestesia, por su efecto sobre la inmunidad mediada por células no específicas. Está bien demostrado que la anestesia espinal y subaracnoidea con anestésicos locales, reducen los incrementos plasmáticos de los niveles de epinefrina, norepinefrina y cortisol inducidos por la cirugía. Esta reducción de la respuesta al estrés es más evidente en los procedimientos quirúrgicos de hemi-abdomen inferior y extremidades inferiores, debido a que la anestesia epidural produce un bloqueo completo de toda la respuesta aferente al campo quirúrgico, principal mecanismo iniciador de la respuesta al estrés. Las complicaciones trombo-embólicas disminuyen su incidencia venosa profunda y por consiguiente de tromboembolismo pulmonar en cirugía de hemi-abdomen inferior y miembros inferiores, esto está dado fundamentalmente por la vasodilatación que produce. La función pulmonar disminuye la incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias y mejora los resultados postoperatorios debido a una mejor calidad de analgesia. Función cardiaca, disminuye la respuesta cardiovascular al estrés e la cirugía por disminución de la respuesta simpática, además mejora el aporte de oxígeno al miocardio.

En general los anestésicos inhalados (holotano, sevoflurano o desflurano) cualquiera de ellos son incapaces de suprimir cualquier respuesta frente al estrés quirúrgico, especialmente cuando se utilizan como único medicamento. De ahí la necesidad de usar fuertes opioides como los fentanilos. (11)

En el estudio de *Calvo-Soto* y colaboradores se sugiere que la anestesia combinada (regional espinal-general) controla mucho mejor la respuesta endocrina a la cirugía en relación a la anestesia epidural-general. (12) Igual resultados han mostrado otros autores en la resolución de cesárea y exéresis de feocromocitoma bajo anestesia combinada epidural-general. (13) Lo mismo ha ocurrido en el paciente obeso que recibe anestesia epidural-general para cirugía de abdomen alto-bajo y extremidades inferiores, especialmente cuando hay factores de riesgo para trombosis profunda, dolor postoperatorio, pérdidas importantes de sangrado, etc. (14)

### Eventos tromboembólicos.

Una de las principales contribuciones de la anestesia combinada es que el bloqueo epidural hace la diferencia estadística en resultados de una baja incidencia de eventos tromboembólicos, en relación a aquellos que solo reciben anestesia general. El uso de medidas y fármacos tromboprotectores mejoran los resultados.

### Anestesia combinada en el niño.

La AC en el niño es bastante común. En anestesia pediátrica significa que, luego de realizar una inducción anestésica, se realiza un bloqueo regional, el más frecuente es la anestesia epidural por vía caudal o lumbar, pero pueden aplicarse algún otro, como el BE o algún otro tipo de bloqueo de nervios periféricos. Especialmente para analgesia postoperatoria. Evita los efectos deletéreos de altas dosis de agentes inhalatorios, opioides y relajantes musculares, con lo que es probable que disminuyan las complicaciones respiratorias y postoperatorias. A diferencia del adulto el bloqueo BE en niños menores de ocho años no produce bloqueo simpático, de esta manera no se evidencia hipotensión arterial y tampoco es necesario realizar hidratación previa al bloqueo. La estabilidad hemodinámica producida por el BE se mantiene todo el tiempo que dure el BE. Los requerimientos de opioides, benzodiacepinas, relajantes musculares y agentes inhalados en la AC son a dosis mucho más bajas, permitiendo una recuperación del paciente mucho más rápida. Frecuentemente el niño recupera la tolerancia oral mucho antes de que pueda referir dolor. La cirugía general y la cirugía traumatológica y cirugía urológica pediátrica, se benefician con la AC. Las siguientes situaciones quirúrgicas son especialmente útiles con la AC en el paciente pediátrico (tabla 1).

**Tabla 1: Situaciones quirúrgicas útiles en anestesia combinada**

Cirugía de la pared abdominal, genitales o territorio infraumbilical
Osteotomías, tenotomías múltiples, toracotomías
Antecedentes de apnea
Prematuros
Displasias broncopulmonares
Neumopatías agudas y crónicas
Enfermedades neuromusculares
Hipertermia maligna
Cardiopatías congénitas
Insuficiencia renal crónica

Otra de las grandes ventajas de la AC es la disminución de la respuesta al estrés. Los niveles circulantes de hormonas del estrés como el cortisol, adrenalina y noradrenalina, se reducen cuando la anestesia neuroaxial es complementaria a la anestesia general. (15)

### Efectos secundarios de la técnica combinada.

#### Hipotensión arterial

La hipotensión arterial es un efecto adverso que se presenta frecuentemente en la anestesia combinada, aun a bajas dosis de fármacos utilizados. Generalmente se resuelve mediante la administración de volumen intravascular o por medio de fármacos vasoactivos como la efedrina, dosis desde 10 mg permiten el manejo exitoso de esta complicación.

#### Despertar intraoperatorio (DI)

El despertar y recordar intraoperatorio es un evento que tiende a presentarse más en anestesia combinada por su característica de “anestesia ligera”. Las causas de despertar intraoperatorio incluyen. El 95% de los casos de DI es debido a error humano, a técnicas anestésicas defectuosas, por falla en aparatos de anestesia y por errores en el monitoreo del paciente. Solamente en el 2.5% de los pacientes la causa no es detectada. La variabilidad biológica interindividual del paciente puede ayudarnos a explicar un mayor requerimiento de agentes anestésicos. Lo que puede explicar porque en el 2.5% de los casos no se encuentra una causa justificada del DI. Varios estudios muestran que hay pacientes con ciertas características que pueden estar asociadas a despertar intraoperatorio. La edad (alrededor de los 40 años), sexo (predomina en el sexo femenino), estado físico o ASA (estado físico IV/V). Algunos estudios han reportado que los pacientes con calificaciones mayores de ASA y anestesia combinada, tienen mayor riesgo de DI, ya que en estos casos intencionalmente se reducen las dosis de

anestésicos con la finalidad de mantener una estabilidad cardiovascular y hemodinámica, lo que favorece el despertar. Otro aspecto importante es la tolerancia o resistencia a ciertos fármacos, pacientes con historia de abuso de medicamentos (cocaína o benzodiacepinas), paciente en tratamiento de dolor crónico que consumen altas dosis de opioides, pacientes con historia anterior de DI, pacientes con dificultad para la intubación, , reserva hemodinámica muy limitada, cirugía cardiaca grave, cesáreas, cirugía de trauma y cirugía de urgencia, anestesia ligera con uso de relajantes musculares, secuencia rápida de inducción y anestesia intravenosa total. Lo mismo puede ocurrir con las técnicas endovenosas en donde la farmacocinética se modifica por la presencia de la bomba extracorpórea. El despertar se incrementa en pacientes manejados con altas dosis de opioides, óxido nitroso, y bajas dosis de inhalados. O bien en aquellos pacientes en donde se realiza cirugía *Fast track*. Un apartado especial son aquellos pacientes a quienes se les aplican relajantes musculares intraoperatorios, ya que el paciente sin ellos al moverse por una anestesia general superficial alerta al Anestesiólogo de la presencia de una anestesia superficial. En ciertas circunstancias se administra una anestesia ligera, como es el caso de la cesárea, que por su corta duración se prefiere dar una anestesia de este tipo, especialmente si se ha combinado con una anestesia regional epidural o espinal. La forma de reducir esta posibilidad es mediante el uso de índice biespectral, el cual convierte la actividad eléctrica del EEG a un índice de nivel hipnótico. Un índice entre 40 y 60 podría garantizar mejores resultados. (16)

#### Cefalea y hematoma epidural

Estas dos complicaciones no pueden ser olvidadas por su frecuencia especialmente la primera. La punción de duramadre puede presentar entre el 0.16% y 2% de todas las epidurales aplicadas. Para algunos otros la frecuencia va hasta 8%. Mientras que la cefalea puede presentarse entre el 16-18% de los pacientes con cefalea. Una cefalea mal tratada o no tratada puede llevarnos a convulsiones, trombosis y hemorragia cerebral o neumoencefalo. (17) El hematoma epidural ocurre después de la aplicación de una inyección epidural o espinal en 1/500 000, la mayoría de las veces en presencia de agentes antitromboticos. (18) También la anestesia epidural continua durante el postoperatorio con anestésicos locales se ha asociado a una mejor conservación de la función inmunológica tanto celular como humoral, especialmente en procedimientos infraumbilicales. La conservación de la función inmune continua durante el postoperatorio y más allá de la duración del bloqueo epidural, por lo que se piensa que es resultado de la atenuación de la respuesta al estrés producido por esta técnica. (19,20)

## Referencias

1. Medina H, Landoño A, Quintero IF. Anestesia combinada epidural-general: Una alternativa en cirugía plástica. *Rev. Col. Anest* 2009;37:225-234.
2. Cervino CO, Aldrete JA, Paladino MA. Farmacología para anestesiólogos Intensivistas emergentologos y medicina del dolor. 2a Ed. Rosario Argentina: Editorial corpus; 2006.
3. Gómez-López RN, Álvarez-Vega JC, Manejo preventivo del dolor posoperatorio en mastectomía radical. *Revista Medica Del Hospital General de México SS* 2000; 63:237-240.
4. Rodger A, Walker N, Schug S. Reducción of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Br Med J* 2000;321:1493-1495.
5. Verghese ST, Hannallah R. Acute pain management in children. *J Pain Res* 2010;3:105-123.
6. Bernal-Barroeta BC, Olivares-Mendoza O, Tomás-Reyna C, Hernández-Rosas C, Rojas-Zarco EM, Arriola-Cano J. Análisis comparativo de dolor postoperatorio de cirugía de tórax entre anestesia general y anestesia combinada más analgesia multimodal. *Anales médicos* 2014;59:29-35.
7. Svircevic V, Van Dijk D, Nierich AP, Passier MP, Kaňkman CCJ, JMG G, Heidjdeb VD. Metaanalysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011;114:271-282.
8. Her Ch, Kizelshteyn G, Walker V, Hayes D, Iles DL. Combined epidural and general anesthesia for abdominal aortic surgery. *Journal of Cardiothoracic Anesthesia* 1990;4:552-557.
9. Agüero-Martínez MO, Jiménez-Paneque R, Villar-Inclán A, Naffe-Abi-Rezk M, Pedroso-Rodríguez J. Anestesia neuroaxial combinada con anestesia general en la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* 2010;16: 431-442.
10. Seyle H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill Book Co, 1984. p94-p99.
11. Correa-padilla Estrés quirúrgico y anestesia. *Invest Medico Quir* 2013;5:142-158.
12. Calvo-Soto P, Martínez-contreras A, Trujillo-Hernández B, Peraza-Garay FJ, Vázquez C. Spinal-General Anaesthesia decreases neuroendocrine stress response in laparoscopic cholecystectomy. *The Journal of International Medical Research* 2012;40:657-665.
13. García-Hernández E, González-Rodríguez JL, Vega-Cruz MS. Cesárea y exéresis de un feocromositoma bajo anestesia combinada epidural-general. *Rev. Esp. Anestesiol Reanim* 2003;51:217-220.
14. Pérez-Lara FJ, Ramos-Martínez E, Oliva-Muñoz H. Obese patients: general or combined anaesthesia ?. *Journal of Anesthesia and Critical Care: Open Acces*. 2014; 6:38-39.
15. Suellen M, Walker M, Yaksh T. Neuroaxial analgesia in neonates and infants: A review of clinical and preclinical strategies for the development of safety and efficacy data. *Anesth Analg* 2012;115:638 – 662.
16. Higgins-Guerra LF. Índice biespectral como predictor inmediato de daño neurológico severo. *Anestesia en México* 2015;27:23-32.
17. Hernández-Cortez E, Vargas S, Rocha-Gámez MA, Gaspar M. Raquia, convulsiones, trombosis del seno longitudinal superior y hemorragia cerebral. A propósito de un caso. *Anestesia en México* 2009;21:239-242.
18. Gulur P, Nishmori M, Ballantyne JC. Regional anaesthesia versus general anaesthesia, morbidity and mortality. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2006;20:249-263.
19. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anest Analg* 1998;77: 1048-1056.
20. Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. *Anesthesiology* 1998;82:1474-1506.