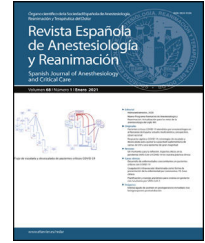




Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



REVISIÓN

Papel de los coadyuvantes en la anestesia regional: revisión sistemática



M.T. Fernández Martín^{a,*}, S. Alvarez Lopez^b y C. Aldecoa Alvarez-Santullano^a

^a Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Abente y Lago, A Coruña, España

Recibido el 11 de abril de 2021; aceptado el 16 de junio de 2021

Disponible en Internet el 21 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

Coadyuvantes;
Anestesia regional;
Bloqueo nervioso periférico;
Anestésicos locales;
Dolor postoperatorio;
Opioides

Resumen La combinación de fármacos y vías de administración consigue un efecto sinérgico, por eso las estrategias analgésicas multimodales incorporan bloqueos periféricos como componente imprescindible para un buen control del dolor. La asociación de un coadyuvante al anestésico local prolongaría su efecto. Esta revisión sistemática ha incluido estudios sobre coadyuvantes asociados a anestésicos locales en bloqueos periféricos publicados en los últimos cinco años. El objetivo principal ha sido evaluar su eficacia. Los resultados de la búsqueda se informaron de acuerdo con los elementos PRISMA. Los 79 artículos seleccionados según criterios, mostraron una clara prevalencia de dexametasona (n = 24) y dexmedetomidina (n = 33) sobre los demás coadyuvantes. Diferentes metaanálisis que comparan a los coadyuvantes sugieren un bloqueo de características superiores y menores efectos adversos con dexametasona vs. dexmedetomidina perineuralmente. Con base en los estudios, encontramos una evidencia moderada en el empleo de dexametasona como coadyuvante de la anestesia regional periférica en cirugías que generen dolor moderado- severo, lo que haría recomendable su empleo.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Adjuvants;
Regional anaesthesia;
Peripheral nerve block;
Local anaesthetic;
Postoperative pain;
Opioids

Role of adjuvants in regional anesthesia: a systematic review

Abstract The combination of drugs and routes of administration produces a synergistic effect, and one of the most important components of multimodal analgesic strategies are, therefore, nerve blocks for pain management. The effect of a local anaesthetic can be prolonged by administering an adjuvant. In this systematic review, we included studies on adjuvants associated with local anaesthetics in peripheral nerve blocks published in the last 5 years in order to evaluate their effectiveness. The results were reported according to the PRISMA guidelines.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maitefm70@hotmail.com (M.T. Fernández Martín).

The 79 studies selected using our criteria showed a clear prevalence of dexamethasone (n = 24) and dexmedetomidine (n = 33) over other adjuvants. Different meta-analyses comparing adjuvants suggest that dexamethasone administered perineurally achieves superior blockade with fewer side effects than dexmedetomidine. Based on the studies reviewed, we found moderate evidence to recommend the use of dexamethasone as an adjuvant to peripheral regional anaesthesia in surgeries that can cause moderate to severe pain.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Toda agresión quirúrgica produce un dolor que conlleva un aumento de la morbilidad. Un adecuado control del dolor agudo postoperatorio (DAP) es un indicador de calidad asistencial, tanto de eficiencia del sistema como de calidad percibida. Los protocolos analgésicos se han modificado en los últimos años, sin embargo, la prevalencia del DAP no lo ha hecho en la misma medida¹. El consenso existente acerca de la combinación de fármacos como el método más eficaz para un control efectivo del dolor² ha conducido al desarrollo de las estrategias multimodales. Con ello se consigue el efecto sinérgico de la combinación de fármacos y la reducción de los efectos adversos derivados de la utilización de opioides³. Desde hace años las estrategias analgésicas multimodales incorporan los bloqueos periféricos y los bloqueos fasciales como un componente imprescindible para un buen control del dolor.

La administración en punción única de un anestésico local alrededor de un nervio, plexo o en un espacio fascial tiene una duración limitada. El cese de su efecto se puede asociar a un rebote algido que empeora la recuperación postoperatoria⁴. Ante la necesidad de prolongar la duración de acción, el aumento de la dosis de anestésico local no se presenta como una opción válida por aumentar el riesgo de toxicidad, daño neurológico, etc.⁵. Realizar una analgesia continua mediante catéter percutáneo en nervio, plexo o espacio fascial presenta un fallo del 20-50% debido a la migración, obstrucción o rotura del catéter^{6,7}. Lograr el éxito de las técnicas de analgesia continua requiere de una formación adecuada de los profesionales para disminuir la tasa de error.

Algunas opciones atractivas para lograr la finalidad de analgesia prolongada son la bupivacaína liposomal o la posibilidad de añadir un coadyuvante al anestésico local. Ambas soluciones buscan prolongar la duración de acción del anestésico local sin aumentar los eventos adversos. Con la encapsulación del anestésico local en una vaina lipídica se intenta prolongar su liberación. La principal ventaja es no requerir el recurso del catéter, aunque su uso está limitado por problemas de registro (no está operativa en Europa), disponibilidad y los metaanálisis no aportan un adecuado beneficio con respecto a la infiltración con anestésico normal⁸.

Asociar un fármaco coadyuvante a los anestésicos locales podría acelerar el bloqueo sensorial y prolongar el efecto analgésico. Existen múltiples fármacos que prolongan la duración de un bloqueo periférico, pero hay controversias acerca de cuáles son los más indicados.

Esta revisión analiza los estudios que exploran la administración perineural o fascial de los fármacos coadyuvantes más utilizados durante los últimos cinco años asociados con un anestésico local. El objetivo principal ha sido evaluar si la adición de un coadyuvante al anestésico local es eficaz para prolongar la analgesia postoperatoria y reducir la utilización de opioides y como objetivo secundario si esa práctica es segura identificando la presencia de eventos adversos asociados al uso del coadyuvante.

Material y métodos

En la revisión se incluyeron estudios que utilizan coadyuvantes asociados a los anestésicos locales administrados vía perineural (nervios o plexos) o en espacios fasciales en procedimientos quirúrgicos electivos.

Los tipos de estudio elegibles incluyeron: estudios controlados randomizados, estudios prospectivos comparativos no randomizados, estudios prospectivos observacionales, series de casos o casos clínicos. El nivel de evidencia se calificó de acuerdo con el documento de niveles de evidencia del *Oxford Center for Evidence-based Medicine* de 2011: nivel 1, evidencia de los ensayos aleatorios o revisiones sistemáticas de ensayos aleatorios; nivel 2, evidencia de ensayos aleatorizados o estudios observacionales; nivel 3, evidencia de cohortes controladas no aleatorias o estudios de seguimiento; nivel 4, evidencia de series de casos, estudios de casos y controles

Realizamos la revisión sistemática usando la metodología sistemática de Cochrane para revisiones⁹. Los resultados de la búsqueda se informaron de acuerdo con los elementos de notificación preferidos para las guías de revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA)¹⁰. Se siguió la guía de revisión por pares para evitar posibles errores de búsqueda.

Las bases de datos en las que se realizaron las búsquedas fueron: MEDLINE, Medline en proceso/ePubs, Embase, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas. También se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed (Biblioteca

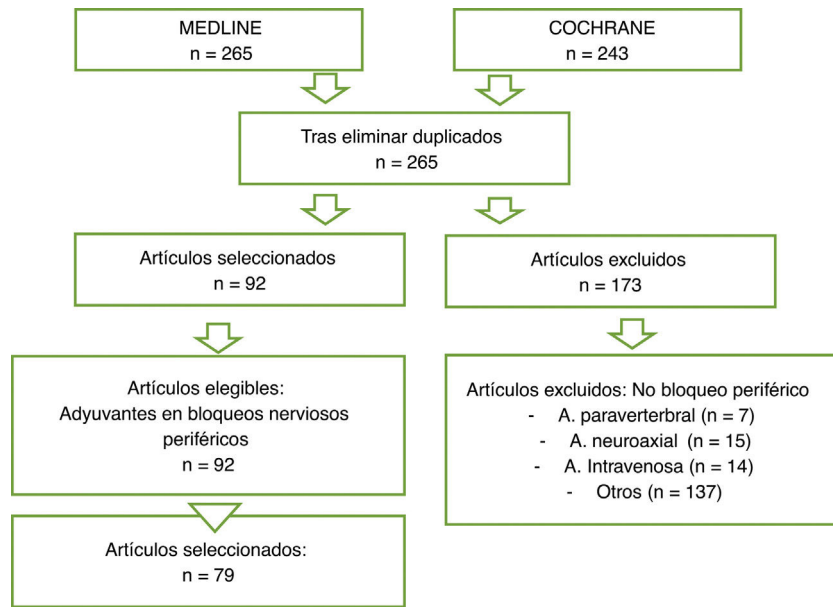


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA de los estudios de la revisión «adjuvant peripheral nerve block».

Nacional de Medicina) en busca de citas no incluidas en Medline, Scopus, Web of Science y Clinicaltrials.gov (National Institutes of Health) y World Health.

El periodo evaluado estuvo comprendido desde el 1 de enero 2015 hasta el 31 de enero de 2021. De una búsqueda preliminar se extrajo literatura de texto completo para posibles palabras clave y términos de vocabulario apropiados. Tras analizar la literatura de texto completo las palabras clave utilizadas (MeSH) fueron: «adjuvants regional anesthesia» y «adjuvants peripheral nerve block». No se aplicaron restricciones de tipo, estado o idioma de publicación. Los estudios potencialmente elegibles se identificaron mediante la selección del título y el resumen de todas las publicaciones identificadas mediante la búsqueda bibliográfica en una población mayor de 18 años. A continuación, se obtuvo el texto completo de estos estudios para su posterior evaluación. Se evaluó el tiempo de prolongación del bloqueo sensitivo-motor, el comienzo de acción del bloqueo, posibles efectos adversos, ventajas y desventajas de los coadyuvantes a examen.

La evaluación y selección de estudios para la inclusión en la revisión se realizaron de manera independiente por dos autores (MF y SL). Los desacuerdos sobre la elegibilidad de un artículo fueron resueltos por un tercer revisor (CA), quien analizó el riesgo de sesgos de todos los artículos incluidos en la revisión.

Resultados

Los resultados de la estrategia de búsqueda se presentan en la figura 1.

La investigación electrónica identificó con nuestros criterios de búsqueda «adjuvant regional anesthesia» cuatro revisiones Cochrane, pero una sólo una cumple el objetivo de esta revisión¹¹ y una, la misma, con «adjuvant regional anesthesia»¹¹. De los 92 estudios elegibles, 13 correspondían

a revisiones bibliográficas, por lo que fueron excluidos para el análisis.

Son incluidos en la revisión 79 artículos, con una clara prevalencia de los relacionados con la utilización de dexametasona (n=24) y dexmedetomidina (n=33). Otros coadyuvantes evaluados han sido sulfato de magnesio (n=6), clonidina (n=4), opioides (n=3) y vitamina B1 (n=1). De los estudios comparativos entre coadyuvantes en este tiempo (n=8), ha captado la atención de la sociedad científica el evaluar la eficacia de la dexametasona vs. la dexmedetomidina en cuatro estudios publicados.

A tenor de estos datos, podemos afirmar que en la actualidad hay dos coadyuvantes que claramente destacan sobre los demás: dexametasona y dexmedetomidina, desplazando a los que hasta ahora parecían los más utilizados (opioides, bicarbonato).

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un agonista alfa-2 con efecto simpaticolítico a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Su gran afinidad por los receptores lo convierte casi en un agonista puro. Puede causar sedación, ansiolisis, reducción de analgésicos, de la secreción salival y depresión respiratoria mínima y como efectos secundarios bradicardia e hipotensión. Presenta un mecanismo de acción perineural similar a la clonidina, pero mejores resultados clínicos¹².

Su efecto clínico tras su administración intravenosa se debe al efecto sobre los receptores periféricos y centrales. El efecto sedante se asocia con la estimulación de los receptores localizados en el locus coeruleus. Sin embargo, el efecto analgésico está asociado con la estimulación de los receptores localizados en la asta posterior medular, inhibiendo la secreción de la sustancia P y glutamina¹³.

En condiciones fisiológicas, la expresión de los receptores alfa-2 en nervios periféricos está ausente¹⁴, pero al asociar

clonidina o dexmedetomidina al anestésico local prolongan el efecto analgésico por una acción periférica y central. El efecto directo sobre las fibras periféricas se basa en la inhibición de la creación del potencial de acción en las fibras c amielínicas y a la hiperpolarización celular por activación de los canales de voltaje dependientes¹³.

La evidencia científica más reciente a través de los estudios publicados, indica que la dexmedetomidina prolonga la duración de la anestesia regional intravenosa, bloqueos nerviosos periféricos y anestesia intradural. El aspecto controvertido viene por la posible neurotoxicidad periférica en pacientes con neuropatía diabética^{15,16} o por la necesidad de ser monitorizados los pacientes en el intraoperatorio por el potencial daño, aunque reversible sobre la frecuencia cardíaca (bradicardia)¹⁷.

En el análisis de los estudios seleccionados (tabla 1), constatamos cómo la dexmedetomidina perineural (50-60 µg) en el bloqueo del plexo braquial incrementa la duración media de la analgesia. Destacamos el metanálisis de Vorobeichik et al.¹⁸ que demuestra que su administración prolonga el bloqueo sensitivo y motor (264 min. Vs. 228 min. y 192 min., respectivamente). Este beneficio analgésico y de calidad se debe de poner en balanza con el riesgo de un bloqueo motor prolongado o de los efectos cardiovasculares ya mencionados. Helal et al. refieren una eficacia similar y de efectos secundarios con su administración en bloqueo ciático y femoral¹⁹.

La mayoría de los estudios utilizan dosis de 1 µg/kg, tanto a nivel de nervio periférico²⁰ como a nivel de espacio fascial²¹ y siempre asociado a anestésico local. En este último contexto, Sun et al. en un metaanálisis que incluye 20 estudios con 1.212 pacientes, concluyen que la adición de la dexmedetomidina disminuye el dolor postoperatorio a las 8 horas postquirúrgicas ($p=0,001$), el consumo de opioides ($p<0,001$) comparado con el grupo control. Así mismo, prolonga el efecto del bloqueo del plano transverso del abdomen, sin afectar a la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, hipotensión o bradicardia.

Su perfil de posibles efectos adversos nos hace ser prudentes a la hora de recomendarlo como coadyuvante en todos los contextos clínicos; sin embargo, la evidencia científica al respecto es inconsistente. Estudios *in vivo* que evalúan la dexmedetomidina junto a ropivacaína revelan su acción neuroprotectora al disminuir la inflamación perineural en ratas²². El efecto podría ser secundario a la inhibición de la actividad del factor NF $\kappa\beta$ y por lo tanto disminuir la transcripción de citoquinas inflamatorias y la modulación de la desgranulación de los mastocitos. Asociada a la lido-caína disminuye la concentración efectiva del fármaco²³. Por tanto, aunque es un fármaco relativamente seguro, no debemos olvidar sus efectos neurotóxicos¹⁶, ser prudentes y seguir investigando²⁴.

Corticosteroides: dexametasona

El mecanismo responsable de prolongar la duración de acción de un bloqueo tras la administración perineural de dexametasona junto al anestésico local es muy complejo²⁵. Disminuye la actividad de las fibras amielínicas C, inhibe los canales de potasio, tiene efecto vasoconstrictor local,

favorece la hiperpolarización de las fibras nerviosas periféricas, bloquea la transmisión sináptica y reduce la inflamación perineural. A nivel sistémico tiene efecto antiinflamatorio y un efecto central sobre los receptores alfa-2.

En la tabla 2 se resumen los principales estudios. Diferentes metaanálisis han evaluado la dexametasona perineural y su empleo se ha vuelto común en la práctica clínica^{11,26-28}. Además de prolongar el efecto analgésico de los anestésicos locales, su administración perineural prolonga la duración media del bloqueo motor, disminuyendo el dolor evaluado postoperatoriamente tanto en reposo como en movimiento a las 8-24 horas y con ello el consumo acumulado de morfina. En el bloqueo axilar, 4 mg de dexametasona parecen ser el techo con anestésicos locales de corta y media duración²⁹.

Existe controversia sobre si ese mismo efecto se observa administrando dexametasona intravenosa. Diferentes estudios muestran que tanto la administración de dexametasona intravenosa como perineural prolonga la duración de acción de los anestésicos locales, sin ofrecer consenso sobre si alguna de las dos administraciones ofrece alguna ventaja sobre la otra³⁰. Hay estudios que avalan que la administración intravenosa no muestra una mayor duración de bloqueo que el placebo (suero fisiológico), si bien este hallazgo podría deberse a que los participantes eran voluntarios y no había incisión quirúrgica. Es posible que la ausencia de injuria quirúrgica no dejara a la dexametasona la oportunidad de presentar su efecto antiinflamatorio.

Sin embargo, la revisión de Heesen et al.²⁷ con 10 estudios evaluados y 783 pacientes, encontró una diferencia estadísticamente significativa en la prolongación de la analgesia con la administración perineural, aunque con un grado de evidencia bajo. El metaanálisis de Zorrilla-Vaca³¹ afirma, tras evaluar 13 estudios con 937 pacientes, que la administración perineural de dexametasona produce mejores resultados analgésicos que la inyección intravenosa, y además apoya la hipótesis de la interacción local entre el corticoide y el nervio como uno de los mecanismos de la modulación del dolor, porque la absorción sistémica sola no podría explicar la calidad superior del bloqueo³².

La dexametasona puede inducir un aumento en la concentración de glucosa en sangre. Tras la administración perineural el aumento es menor que en la inyección intravenosa, encontrando el máximo incremento a las cuatro horas³³. La preocupación por la teoría del retraso en la curación de la herida o la infección sistémica no se demostró en una revisión sistemática³⁴.

Con respecto a la neurotoxicidad, estudios *in vivo* demuestran que la dexametasona atenúa la citotoxicidad de la bupivacaína en células de neuroblastoma del ratón³³ o de la ropivacaína en el asta posterior medular, pero podría cristalizar con este mismo anestésico a nivel del nervio³⁴. En humanos, los estudios no muestran asociación entre la administración de dexametasona y complicaciones neurológicas^{11,27}, pero sí podría cristalizar con ropivacaína³⁵.

A pesar de ello, la falta de evidencias de daño no es evidencia de su ausencia. Dada la baja incidencia de daño nerviosos subsiguiente a las técnicas de anestesia regional, se ha estimado un tamaño muestral de 16.000 pacientes para mostrar una ratio de 0,4% de complicaciones³⁶.

Tabla 1 Resumen de los artículos referidos a la utilización de la dexmedetomidina

Autor	Tipo de estudio/pacientes/dosis	año	Principales hallazgos clínicos
Hussain et al. ¹⁷	Metaanálisis: 18 RCT, 1.092 pacientes	2017	Acorta el inicio de acción y prolonga la duración del bloqueo. Necesaria monitorización por riesgo de bradicardia
Vorobeichik et al. ¹⁸	Metaanálisis: 32 RTC, 2.007 pacientes 50-60 µg	2017	Prolonga bloqueo sensorial, motor y duración analgesia Reduce consumo morfina. Beneficios superan a los riesgos
Helal et al. ¹⁹	RTC: 60 pacientes, 100 µg a bupivacaína Bloqueo femoral y ciático	2016	La duración del bloqueo sensorial y motor fue más prolongada Analgesia más prolongada
Zhao et al. ²⁰	Metaanálisis: 9 RTC, 580 pacientes 1-2 µg/kg	2020	Dexmedetomidina en bloqueo femoral prolonga analgesia, disminuye consumo de opioides; aumenta hipotensión
Sun et al. ²¹	Metaanálisis: 20 RCT, 1.212 pacientes 35-100 µg	2019	Facilita la analgesia postoperatoria. Prolonga el bloqueo TAP
Lu et al. ²³	RCT: 60 pacientes. Dexmedeto 1 µg/kg	2016	Asociada a lidocaína disminuye la concentración media efectiva
Kaye et al. ²⁴	Metaanálisis: <i>ASA Guidelines</i> 2017 (2.000 pacientes)	2020	El empleo en protocolos ERAS mejora los resultados postoperatorios
Somsunder et al. ⁵⁰	RTC: 60 pacientes Dexmedetomidina, 1 µg.kg-1	2019	Dexmedetomidina administrado IV es igual de efectiva que perineural, pero produce mayor inestabilidad hemodinámica.
Bansal et al. ⁵¹	Metaanálisis: 9 RTC, 598 pacientes	2019	Añadida al anestésico local en bloqueo TAP disminuyen consumo de opioides y prolonga el tiempo de rescate analgésico
Neethirajan et al. ⁵²	RTC: 60 pacientes 0,125% bupivacaína + 1 µg/kg-1 dexmedeto	2020	La dexmedetomidina en bloqueo TAP prolonga la analgesia postoperatoria y reduce los rescates analgésicos
Avula et al. ⁵³	RCT: 60 pacientes. 0,5% bupivacaína + dexmedetomidina (75 µg).	2019	Dexmedetomidina en bloqueo supraclavicular acorta el comienzo de acción y prolonga la duración del bloqueo
Akhondzadeh et al. ⁵⁴	RCT: 72 pacientes 3 mg/kg, lidocaína 2%, Dexmedetomidina (1 µg/kg)	2018	Dexmedetomidina asociada con lidocaína mejora el bloqueo supraclavicular y disminuye el dolor postoperatorio
Rashmi et al. ⁵⁵	RCT: 60 pacientes 0,75% ropivacaína + 50 µg dexmedetomidina	2017	Dexmedetomidina en bloqueo interescalénico disminuye el tiempo de inicio y la duración del bloqueo sensitivo y motor
Yang et al. ⁵⁶	RCT: 90 pacientes. Continua 2 µg/kg dexmedetomidina + 0,1% ropivacaína	2019	Dexmedetomidina preserva la fuerza de músculo cuádriceps con buena analgesia en un bloqueo femoral
Sharma et al. ⁵⁷	RCT: 60 pacientes. Continua 1,5 µg/kg dexmedetomidina + 0,2% ropivacaína	2019	Dexmedetomidina acorta el comienzo y prolonga la duración del bloqueo sensitivo-motor, sin destacables efectos adversos
Ahuja et al. ⁵⁸	RCT: 90 pacientes. 0,5% ropivacaína + 0.5 µg/kg dexmedetomidina	2020	El uso de dexmedetomidina en el bloqueo ciático disminuye el consumo de tramadol en cirugía de rodilla
Tang et al. ⁵⁹	Revisión: 22 RCT, 1.412 pacientes: 0,5% ropivacaína + 100 µg/mL dexmedetomidina	2017	Dexmedetomidina es adecuado coadyuvante, pero con efectos adversos (hipotensión, bradicardia) a tener en consideración
Packiasabapathy et al. ⁶⁰	RCT: 60 pacientes. 0,25% bupivacaína + (1 µg/kg o 2 µg/kg dexmedetomidina)	2017	Dosis superiores producen un efecto superior, pero la deambulación necesita de más estudios

Tabla 1 (continuación)

Autor	Tipo de estudio/pacientes/dosis	año	Principales hallazgos clínicos
Samar et al. ⁶¹	RCT: 40 pacientes. Dexmedetomidina iv 1 µg/kg + infusión 0,4 µg/kg/h vs. perineural 1 µg/kg	2020	Dexmedetomidina IV mejor resultado que perineural
Thapa et al. ⁶²	RCT: 105 pacientes. Dexmedetomidina iv 0,5 µg/kg vs. perineural 0,5 µg/kg + 0,5% ropivacaína	2019	Dexmedetomidina perineural produce un menor consumo de morfina a las 4 h que iv
Bisui et al. ⁶³	RCT: 70 pacientes. Levobupivacaína (0,5%) + 0,75 µg/kg dexmedetomidina	2017	Dexmedetomidina en bloqueo supraclavicular acorta el inicio y prolonga el efecto sensitivo- motor del bloqueo
Andersen et al. ⁶⁴	RCT: 22 pacientes. Ropivacaína + dexmedetomidina 100 µg iv	2019	Dexmedetomidina perineural prolonga más la duración del bloqueo que vía sistémica
Xue et al. ²²	RCT: 40 ratas. Ropivacaína + 6 µg/kg o 20 µg/kg dexmedetomidina	2020	Dexmedetomidina prolonga la duración del bloqueo dosis dependiente y previene la neurotoxicidad de la ropivacaína
Taylan et al. ⁶⁵	RCT: 24 ratas Dosis acumulativas	2020	Altas dosis de dexmedetomidina inhiben conducción nerviosa en nervio ciático aislado de animal
Ping et al. ⁶⁶	Metaanálisis: 18 RCT, 515 pacientes Dexmedetomidina 50-100 µg	2017	DEX es un fármaco que puede mejorar la analgesia y el bloqueo, pero también aumenta el riesgo de bradicardia e hipotensión
Bansal et al. ⁶⁷	Metaanálisis: 9 RCT, 598 pacientes	2019	Disminuye el consumo de opioides en cirugía con TAP. En la evaluación del dolor postoperatorio no es definitivo
Velázquez et al. ⁶⁸	RCT: Dexmedetomidina 1 µg/kg	2017	Mejor control del dolor postoperatorio durante las primeras 24 h
Andersen et al. ⁶⁹	RCT: 21 voluntarios sanos Ropivacaína + dexmedetomidina	2017	Prolonga el bloqueo por un efecto periférico
Karan et al. ⁷⁰	RCT: 60 pacientes Dexmedetomidina 1 µg/kg	2018	Produce una importante prolongación del bloqueo ilioinguinal
Dai et al. ⁷¹	Metaanálisis: 12 RCT, 671 pacientes Dexmedetomidina 50-100 µg + ropivacaína	2018	Acorta el comienzo y prolonga el efecto, sin diferencias en la incidencia de bradicardia o hipotensión sobre grupo control
Memary et al. ⁷²	RCT: 62 pacientes Dexmedetomidina 100 µg	2017	Podría disminuir el consumo de opioides en el bloqueo femoral, con descenso de efectos adversos de los opioides
Liping et al.	Metaanálisis: 7 RCT, 546 pacientes	2020	Disminuye el consumo de opioides en artroplastia de rodilla y es seguro
Hu et al. ⁷³	RCT: 60 pacientes Dexmedetomidina 50 µg	2017	Mejora la eficacia de la ropivacaína en bloqueo poplíteo (acorta el comienzo y prolonga el bloqueo)

Sulfato de magnesio

El magnesio es un antagonista del receptor N-methyl-D-aspartato (NMDA), que ha demostrado aumentar el umbral de excitación, mayor en fibras Aβ que en fibras C³⁷. Su mecanismo de acción tras la administración perineural es probablemente debido a los efectos de su carga positiva sobre el potencial de acción de las células neuronales y su acción fisiológica como calcioantagonista^{38,39}.

En el estudio de Beiranvand et al.⁴⁰ se concluye que la adición de sulfato de magnesio a la lidocaína aumenta la duración del bloqueo sensitivo y motor del bloqueo axilar. Resultados parecidos encuentran Jebali et al.⁴¹ en el bloqueo femoral. Sin embargo, no afirman lo mismo Imani et al.⁴² cuando asocian sulfato de magnesio a ropivacaína en el

bloqueo del plano transversal del abdomen, cuyos resultados muestran que no hay diferencia en las valoraciones de dolor y rescate analgésico entre los grupos comparados. Los seis estudios encontrados se muestran en la [tabla 1 del material complementario](#).

El sulfato de magnesio podría ser un prometedor adyuvante en los bloqueos periféricos pero, a la vista de los dispares resultados, son necesarios más estudios al respecto.

Opioides: buprenorfina

A lo largo de los años muchos han sido los estudios que se han realizado para determinar los beneficios de la administración perineural de los opioides como coadyuvantes de los

Tabla 2 Resumen de los estudios referidos a la utilización de la dexametasona

Autor	Tipo de estudio/pacientes/dosis	Año	Principales hallazgos clínicos
Pehora et al. ¹¹	Revisión sistemática Cochrane 35 RCT, 2.702 pacientes	2017	En miembro superior, tanto perineural como iv, prolonga el bloqueo y ahorra opioides
Sehmbi et al. ^{26,*}	Metaanálisis: 100 RCT, 5.728 pacientes	2020	En miembro inferior: no concluyente Dexametasona prolonga más que dexdemetomidina Sin diferencias significativas entre perineural e iv
Heesen et al. ²⁷	Metaanálisis: 10 RCT, 783 pacientes	2018	Perineural prolonga más el bloqueo que iv. Baja evidencia
Marhofer et al. ²⁸	RCT: 24 pacientes; 4 mg perineural	2018	Sin significativo efecto sobre el bloqueo cubital
Kirkham et al. ²⁹	Metaanálisis: 33 RCT, 2.138 pacientes (1-4 mg)/(5-10 mg)	2018	4 mg perineural es dosis techo para prolongar efecto. Baja evidencia
Hussain et al. ³⁰	Metaanálisis: 14 RCT	2018	Perineural e iv equivalente analgesia
Zorrilla-Vaca et al. ³¹	Metaanálisis: 13 RCT, 937 pacientes 4 mg perineural/iv	2018	La administración perineural produce mejores resultados analgésicos. Hipótesis: acción local sobre el nervio
Fang et al. ⁴⁹	RCT: 132 pacientes 0,375% ropivacaína + 8 mg dexametasona	2021	Reduce el rebote hiperalérgico
Chen et al.	Metaanálisis: 9 RCT, 575 pacientes	2018	Utilizada en el bloqueo TAP prolonga el efecto y mejora la analgesia
Veneziano et al.	RCT: 77 pacientes; 4 mg perineural	2018	En adolescentes no modifica el efecto del bloqueo femoral
Wegner et al.	RCT: 82 pacientes dexametasona 8 mg + ropivacaína 0,2%	2017	No prolonga el efecto del TAP, pero mejora la valoración del dolor
Vetriselvan et al.	RCT: 40 pacientes 4 mg perineural/8 mg iv	2019	Ambas vías tienen un efecto similar
Sakae et al.	RCT: 60 pacientes 4 mg dexametasona iv/perineural	2017	Dosis perineural más efectiva que iv
Bindal et al.	RCT: 120 pacientes Dexametasona 8 mg perineural	2018	Añadida a bupivacaína y ropivacaína prolonga el bloqueo sensitivo motor y disminuye el rescate analgésico
Ibrahim et al.	RCT: 60 pacientes 8 mg dexametasona	2019	Añadida a bupivacaína prolonga el bloqueo del canal abductor y prolonga el requerimiento analgésico
Zhao et al.	Metaanálisis: 10 RCT, 749 pacientes	2017	La dosis perineural prolonga el bloqueo si se añade a anestésico local con epinefrina
Marty et al.	RCT: 100 pacientes; 4 mg	2018	En cirugía de pie son igual de efectivas las dosis perineural e iv
Jaeger et al.	RCT: 20 voluntarios; 2 mg	2016	Cuestionable efecto
Bjorn et al.	RCT: 40 pacientes; 4 mg	2017	Perineural prolonga el bloqueo safeno y disminuye las necesidades de opioides
Wiesmann et al.	Revisión	2016	Los autores prefieren vía venosa por entender mejor los efectos secundarios
Mai et al.	RCT: 96 pacientes	2018	Perineural mejora analgesia perioperatoria, reduce tiempo recuperación

* Comparativa dexa/DEX

anestésicos locales. Aun ahora, es difícil determinar si este efecto analgésico es el resultado sólo de su efecto sobre los receptores periféricos o es un efecto central tras la redistribución del fármaco al compartimento central⁴³.

Dentro de la familia de los opioides, la buprenorfina, un agonista parcial μ y agonista del receptor k , ha mostrado una prolongación de la duración de la analgesia tras administrarse de forma perineural junto al anestésico local. Su

mecanismo de acción se debe probablemente al bloqueo, concentración dependiente, de los canales voltaje dependientes de sodio, inhibiendo la generación de potenciales de acción e interactuando con los receptores μ en los axones de las fibras amielínicas C⁴⁴.

Analizando diferentes estudios sobre su efectividad, los ambiguos resultados no permiten recomendar su uso. Por un lado, Schnabel et al.⁴⁵ evalúan en su metaanálisis la

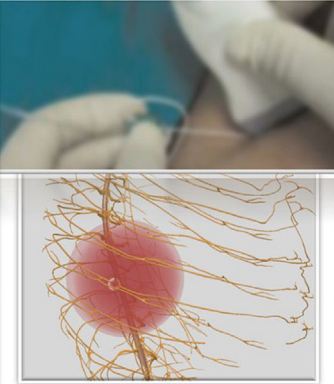
Coadyuvante	Dosis perineural		Duración media bloqueo (horas)	Efectos adversos
Dexmedetomidina	50-60 µg		5	Hipotensión Bradicardia Sedación
Dexametasona	4 mg		8	Leve aumento de glucemia
Sulfato Magnesio	200 mg		2	¿?
Buprenorfina	0.1-0.3 mg		9	NVPO Prurito

Figura 2 Resumen gráfico de los coadyuvantes utilizados recientemente.

administración de buprenorfina al anestésico local en bloqueo axilar, femoral y ciático. Demuestra que la administración perineural de 0,1-0,3 mg junto al anestésico local prolongaría la analgesia postoperatoria, sin diferencias en la instauración del bloqueo sensitivo- motor. Este efecto no se observó al utilizar la buprenorfina intravenosa, lo que claramente indica un mecanismo de acción local. Por otro lado, van Beek et al.⁴⁶ afirman que la adición de buprenorfina en el bloqueo femoral no se traduce en una mejoría postoperatoria en pacientes operados de rodilla. En ambos estudios hay un aumento del riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios, además de prurito⁴⁶. Se ha estudiado *in vitro* e *in vitro* la neurotoxicidad en ratas⁴⁷, sin hallarse daños sobre los nervios. Los tres estudios encontrados se muestran en la [tabla 2 del material complementario](#).

La buprenorfina como coadyuvante de los anestésicos locales es una opción más a utilizar por sus efectos sobre la prolongación del efecto, valorando la posibilidad de la manifestación de sus efectos adversos.

Son importantes las características de cada coadyuvante, siempre buscando el complemento ideal. En la [figura 1 del material complementario](#) se muestran las más destacables de dexmedetomidina y dexametasona.

Conclusión

Los programas de cirugía ambulatoria y más recientemente la implementación de los protocolos ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) han potenciado las técnicas de anestesia y analgesia basadas en bloqueos periféricos y fasciales. En ambos, un control efectivo del dolor minimizando la utilización de opioides son claves para el éxito de estos programas.

En este contexto, el uso de fármacos coadyuvantes con los anestésicos locales está en continua evolución, añadiendo nuevos agentes para mejorar la analgesia. Al momento de elegir el coadyuvante para la anestesia regional periférica se deben tener en cuenta la duración de la analgesia y el bloqueo sensitivo vs. las desventajas de la duración del bloqueo motor y sus efectos adversos ([figura 2](#)).

Múltiples metaanálisis evalúan la duración de los coadyuvantes añadidos a los anestésicos locales y sugieren un bloqueo de características superiores con dexmedetomidina que clonidina y de la dexametasona vs. la dexmedetomidina al administrarse perineuralmente^{12,48}.

De los coadyuvantes empleados, la dexametasona perineural parece mostrar el menor riesgo de efectos secundarios (sedación, hipotensión) si se compara con la dexmedetomidina.

En ausencia de administración perineural, la vía intravenosa a dosis 0,1-0,2 mg/kg disminuye el dolor postoperatorio y el consumo de opioides, si bien la efectividad es superior en la administración local. Ambas vías permiten otorgar al paciente un mayor confort en el postoperatorio inmediato, incluyendo la noche⁴⁹. Utilizada de manera intravenosa, la dexametasona tiene un efecto antiemético a tener en cuenta. Pero no podemos perder un dato de vista: salvo la adrenalina, ninguno de los fármacos que ocupan esta revisión han sido aprobados para uso como coadyuvante, por lo tanto, todos ellos se usan «of label», fuera de ficha técnica. Es importante recordar que la administración perineural está restringida a fármacos sin conservantes.

Como conclusiones, podemos afirmar que hay una evidencia de calidad moderada que sugiere que la dexametasona usada como coadyuvante en bloqueos nervios periféricos prolonga la duración del bloqueo sensorial y es efectiva reduciendo el dolor posoperatorio y el consumo de opiáceos. Tal como sugieren los últimos estudios, la prolongación de analgesia es mayor cuando se administra a nivel perineural que por vía endovenosa, aunque seguimos desconociendo si dicho efecto se debe a su acción sobre la vaina nerviosa o por un efecto de absorción sistémica.

Referente a la dexmedetomidina, hay una evidencia de calidad baja-moderada que indica que prolonga la duración de bloqueos nerviosos periféricos, pero sus efectos adversos podrían limitar su uso en la práctica clínica (posible neurotoxicidad periférica o bradicardia).

En base a estas conclusiones, hasta la publicación de nuevos estudios, los autores apoyamos empleo de dexametasona como coadyuvante de la anestesia regional periférica en aquellos procedimientos que el dolor postoperatorio esperado sea de moderado-intenso y siempre teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio para cada paciente de modo individual.

Financiación

Esta revisión no recibió financiación económica o beca para su realización.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.redar.2021.06.002](https://doi.org/10.1016/j.redar.2021.06.002).

Bibliografía

- Esteve Pérez N, Sansoloni Perello C, Verd Rodríguez M, Rivera Leclerc H, Mora Fernández C. Nuevos enfoques en el tratamiento del dolor agudo. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24:132–9.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116:248–735.
- Hopkins PM. Does regional anaesthesia improve outcome? *Br J Anaesth*. 2015;115:26–33.
- Lavand'homme P. Rebound pain after regional anesthesia in the ambulatory patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31:679–84.
- Hussain N, McCartney CJL, Neal JM, Chippor J, Banfield L, Abdallah FW. Local anaesthetic-induced myotoxicity in regional anaesthesia: a systematic review and empirical analysis. *Br J Anaesth*. 2018;121:822–41.
- Ganapathy S, Wasserman RA, Watson JT, Bennett J, Armstrong KP, Stockall CA, et al. Modified continuous femoral three-in-one block for postoperative pain after total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 1999;89:1197–202.
- Ilfeld BM, Morey TE, Wright TW, Chidgey LK, Enneking FK. Continuous interscalene brachial plexus block for postoperative pain control at home: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2003;96:1089–95.
- Kendall MK, Castro Alves LJ, De Oliveira G. Liposome bupivacaine compared to plain local anesthetics to reduce postsurgical pain: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Res Treat*. 2018;2018:5710169.
- Higgins JP, Lasserson T, Chandler J, Tovey D, Churchill R. Methodological expectations of Cochrane intervention reviews (MECIR). 2019 [Consultado 15 mar 2021]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/methodological-expectations-cochrane-intervention-reviews>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*. 2009;6:e1000097.
- Pehora C, Pearson AME, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011770.pub2>.
- El-Boghdady K, Brull R, Sehmbi H, Abdallah FW. Perineural Dexmedetomidine Is More Effective Than Clonidine When Added to Local Anesthetic for Supraclavicular Brachial Plexus Block: A Systematic Review and Metaanalysis. *Anesth Analg*. 2017;124:2008–20.
- Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin*. 2017;35:233–45.
- Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56:893–913.
- Buerkle H, Yaksh TL. Pharmacological evidence for different alpha 2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth*. 1998;81:208–15.
- Knight JB, Schott NJ, Kentor ML, Williams BA. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:598–604.
- Hussain N, Grzywacz VP, Ferreri CA, Atrey C, Banfield L, Shaparin N, et al. Investigating the Efficacy of Dexmedetomidine as an Adjuvant to Local Anesthesia in Brachial Plexus Block: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Randomized Controlled Trials. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42:184–96.
- Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2017;118:167–81.
- Helal SM, Eskandr AM, Gaballah KM, Gaarour IS. Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine in a femoral-sciatic nerve block. *Saudi J Anaesth*. 2016;10:18–24.
- Zhao ZF, Du L, Wang DX. Effects of dexmedetomidine as a perineural adjuvant for femoral nerve block: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;19:15, e0240561.
- Sun Q, Liu S, Wu H, Ma H, Liu W, Fang M, et al. Dexmedetomidine as an Adjuvant to Local Anesthetics in Transversus Abdominis Plane Block: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain*. 2019;35:375–84.
- Xue X, Fan J, Ma X, Liu Y, Han X, Leng Y, et al. Effects of local dexmedetomidine administration on the neurotoxicity of ropivacaine for sciatic nerve block in rats. *Mol Med Rep*. 2020;22:4360–6.
- Lu Y, Sun J, Zhuang X, Lv G, Li Y, Wang H, et al. Perineural Dexmedetomidine as an Adjuvant Reduces the Median Effective Concentration of Lidocaine for Obturator Nerve Blocking: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2016 24;11:e0158226.
- Kaye AD, Chernobylsky DJ, Thakur P, Siddaiah H, Kaye RJ, Eng LK, et al. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24:21.
- Johansson A, Hao J, Sjolund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anesthesiol Scand*. 1990;34:335–8.
- Sehmbi H, Brull R, Ceballos KR, Shah UJ, Martin J, Tobias A, et al. Perineural and intravenous dexamethasone and dexmedetomidine: network meta-analysis of adjunctive effects on supraclavicular brachial plexus block. *Anaesthesia*. 2020;28.
- Heesen M, Klimek M, Imberger G, Hoeks SE, Rossaint R, Straube S. Co-administration of dexamethasone with peripheral nerve block: intravenous vs perineural application: systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial-sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2018;120:212–27.
- Marhofer P, Columb M, Hopkins PM. Perineural dexamethasone: the dilemma of systematic reviews and metaanalyses. *Br J Anaesth*. 2018;120:201–3.
- Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Optimal dose of perineural dexamethasone to prolong analgesia after brachial plexus blockade: a systematic review and metaanalysis. *Anesth Analg*. 2018;126:270–9.
- Hussain N, Van den Langenbergh T, Sermer C, Fontes ML, Atrey A, Shaparin N, et al. Equivalent analgesic effectiveness between perineural and intravenous dexamethasone as adjuvants for peripheral nerve blockade: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2018;65:194–206.
- Zorrilla-Vaca A, Li J. Dexamethasone Injected Perineurally is More Effective than Administered Intravenously for Peripheral Nerve Blocks: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain*. 2018;34:276–84.

32. Chong MA, Berbenetz NM, Lin C, Singh S. Perineural Versus Intravenous Dexamethasone as an Adjuvant for Peripheral Nerve Blocks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42:319–26.
33. Polderman JAW, Farhang-Razi V, van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, et al. Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients – an abridged Cochrane systematic review. *Anaesthesia.* 2019;74:929–39.
34. Ma R, Wang X, Lu C, Cheng Y, Ding G, Liu L, et al. Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a threonine-serine protein kinase B-dependent mechanism. *Neuroscience.* 2010;167:329–42.
35. Baeriswyl M, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Efficacy of perineural vs systemic dexamethasone to prolong analgesia after peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2017;119:183–91.
36. Cummings KC3rd, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, Kurz A, Dalton JE, Brems JJ, et al. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth.* 2011;107:446–53.
37. Vastani N, Seifert B, Spahn DR, Maurer K. Sensitivities of rat primary sensory afferent nerves to magnesium: implications for differential nerve blocks. *Euro J Anaesthesiology.* 2013;30:21–8.
38. Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. Effects of calcium and magnesium on peripheral nerve conduction. *Pol J Pharmacol.* 2003;55:25–30.
39. Li M, Jin S, Zhao X, Zhendong X, Xiu N, Lingling Z, et al. Does magnesium sulfate as an adjuvant of local anesthetics facilitate better effect of perineural nerve blocks? a metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin J Pain.* 2016;32:1053–61.
40. Beiranvand S, Karimi A, Haghghat Shoar M, Baghizadeh Baghdashti M. The Effects of Magnesium Sulfate with Lidocaine for Infraclavicular Brachial Plexus Block for Upper Extremity Surgeries. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2020;15:e33–9.
41. Jebali C, Kahloul M, Hassine N, Jaouadi MA, Ferhi F, Naija W, et al. Magnesium Sulfate as Adjuvant in Prehospital Femoral Nerve Block for a Patient with Diaphysial Femoral Fracture: A Randomized Controlled Trial. *Pain Res Manag.* 2018;2018:2926404.
42. Imani F, Rahimzadeh P, Faiz HR, Abdullahzadeh-Baghaei A. An Evaluation of the Adding Magnesium Sulfate to Ropivacaine on Ultrasound-Guided Transverse Abdominis Plane Block After Abdominal Hysterectomy. *Anesth Pain Med.* 2018;8:e74124.
43. Mousa SA, Zhang Q, Sitte N, Ji R, Stein C. beta-Endorphin-containing memory-cells and mu-opioid receptors undergo transport to peripheral inflamed tissue. *J Neuroimmunol.* 2001;115:71–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728\(01\)00271-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728(01)00271-5).
44. Leffler A, Frank G, Kistner K, Niedermirtl F, Koppert W, Reeh PW, et al. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the partial μ -opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology.* 2012;116:1335–46.
45. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Meyer-Frießem CH. Efficacy and safety of buprenorphine in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:576–86.
46. van Beek R, Zonneveldt HJ, van der Ploeg T, Steens J, Lirk P, Hollmann MW. In patients undergoing fast track total knee arthroplasty, addition of buprenorphine to a femoral nerve block has no clinical advantage: A prospective, double-blinded, randomized, placebo controlled trial. *Medicine.* 2017;96:e7393.
47. Williams BA, Butt MT, Zeller JR, Coffee S, Pippi MA. Multimodal perineural analgesia with combined bupivacaine-clonidine-buprenorphine-dexamethasone: safe *in vivo* and chemically compatible in solution. *Pain Medicine.* 2015;16:186–98.
48. Albrecht E, Vorobeichik L, Jacot-Guillarmod A, Fournier N, Abdallah FW. Dexamethasone is superior to dexmedetomidine as a perineural adjunct for supraclavicular brachial plexus block: systematic review and indirect metaanalysis. *Anesth Analg.* 2019;128:543–54.
49. Fang J, Shi Y, Du F, Xue Z, Cang J, Miao C, et al. The effect of perineural dexamethasone on rebound pain after ropivacaine single-injection nerve block: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2021;21:47.
50. Somsunder RG, Archana NB, Shivkumar G, Krishna K. Comparing efficacy of perineural dexmedetomidine with intravenous dexmedetomidine as adjuvant to levobupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Essays Res.* 2019;13(3):441-5.
51. Bansal P, Garg S. Effect of adding dexmedetomidine to local anesthetic agents for transversus abdominis plane block: A meta-analysis. *Clin J Pain.* 2019;35(10):844-54.
52. Neethirajan SGR, Kurada S, Parameswari A. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in ultrasound-guided transverse abdominis plane block for laparoscopic appendectomy: A randomised controlled study. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2020;48(5):364-70.
53. Avula RR, Vemuri NN, Puthi S. ultrasound-guided subclavian perivascular brachial plexus block using 0.5% bupivacaine with dexmedetomidine as an adjuvant: A prospective randomized controlled trial. *Anesth Essays Res.* 2019;13(4):615-9.
54. Akhondzadeh R, Rashidi M, Gousheh M, Olapour A, Baniahmad A. The effect of adding dexmedetomidine as an adjuvant to lidocaine in forearm fracture surgeries by supraclavicular block procedure under ultrasound-guided. *Anesth Pain Med.* 2018;8(4):e74355.
55. Rashmi HD, Komala HK. Effect of Dexmedetomidine as an Adjuvant to 0.75% Ropivacaine in Interscalene Brachial Plexus Block Using Nerve Stimulator: A Prospective, Randomized Double-blind Study. *Anesth Essays Res.* 2017;11(1):134-9.
56. Yang X, Kang W, Xiong W, Lu D, Zhou Z, Chen X, et al. The effect of dexmedetomidine as adjuvant to ropivacaine 0.1% for femoral nerve block on strength of quadriceps muscle in patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blinded randomized controlled trial. *J Pain Res.* 2019;12:3355-63.
57. Sharma S, Shrestha A, Koirala M. Effect of Dexmedetomidine with ropivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2019;17(67):178-83.
58. Ahuja V, Thapa D, Chander A, Gombar S, Gupta R, Gupta S. Role of dexmedetomidine as adjuvant in postoperative sciatic popliteal and adductor canal analgesia in trauma patients: a randomized controlled trial. *Korean J Pain.* 2020;33(2):166-75.
59. Tang C, Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. *J Pain Res.* 2017;10:1899-904.
60. Packiasabapathy SK, Kashyap L, Arora MK, Batra RK, Mohan VK, Prasad G, et al. Effect of dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in femoral nerve block for perioperative analgesia in patients undergoing total knee replacement arthroplasty: A dose-response study. *Saudi J Anaesth.* 2017;11(3):293-8.
61. Samar P, Dhawale TA, Pandya S. Comparative study of intravenous dexmedetomidine sedation with perineural dexmedetomidine on supraclavicular approach brachial plexus block in upper limb orthopaedic surgery. *Cureus.* 2020;12(10):e10768.
62. Thapa D, Ahuja V, Pandey K, Gombar S, Gupta R. Evaluation of analgesic efficacy of dexmedetomidine as adjuvant with ropivacaine in ultrasound-guided adductor canal block in patients following anterior cruciate ligament reconstruction surgeries. *Br J Pain.* 2019;13(2):91-8.
63. Bisui B, Samanta S, Ghoshmaulik S, Banerjee A, Ghosh TR, Sarkar S. Effect of locally administered dexmedetomidine as adjuvant to levobupivacaine in supraclavicular brachial plexus block: Double-blind controlled study. *Anesth Essays Res.* 2017;11:981-6.
64. Andersen JH, Jaeger P, Grevstad U, Estrup S, Geisler A, Vilhelmsen F, et al. Systemic dexmedetomidine is not as efficient as

- perineural dexmedetomidine in prolonging an ulnar nerve block. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;44(3):333-40.
65. Taylan SB, Bariskaner H. Effects of dexmedetomidine and dexketoprofen on the conduction block of rat sciatic nerve. *Neural Regen Res.* 2020;15(5):929-35.
 66. Ping Y, Ye Q, Wang W, Ye P, You Z. Dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthetics in brachial plexus blocks: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e5846.
 67. Bansal P, Garg S. Effect of adding dexmedetomidine to local anesthetic agents for transversus abdominis plane block: A meta-analysis. *Clin J Pain.* 2019;35(10):844-54.
 68. Velázquez-Delgado E, Gaspar-Carrillo SP, Peña-Riveron AA, Mejía-Terrazas GE. Postoperative analgesia with dexmedetomidine in interscalene block. Comparative study. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2017;64(3):137-43.
 69. Andersen JH, Grevstad U, Siegel H, Dahl JB, Mathiesen O, Jæger P. Does dexmedetomidine have a perineural mechanism of action when used as an adjuvant to ropivacaine?: A paired, blinded, randomized trial in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2017;126:66-73.
 70. Karan D, Swaro S, Mahapatra PR, Banerjee A. Effect of dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine in ilioinguinal-iliohypogastric nerve blocks for inguinal hernia repair in pediatric patients: A randomized, double-blind, control trial. *Anesth Essays Res.* 2018;12(4):924-9.
 71. Dai W, Tang M, He K. The effect and safety of dexmedetomidine added to ropivacaine in brachial plexus block: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12573.
 72. Memary E, Mirkheshti A, Dabbagh A, Taheri M, Khadempour A, Shirian S. The Effect of perineural administration of dexmedetomidine on narcotic consumption and pain intensity in patients undergoing femoral shaft fracture surgery: A randomized single-blind clinical trial. *Chonnam Med J.* 2017;53(2): 127-32.
 73. Hu X, Li J, Zhou R, Wang Q, Xia F, Halaszynski T, et al. Dexmedetomidine added to local anesthetic mixture of lidocaine and ropivacaine enhances onset and prolongs duration of a popliteal approach to sciatic nerve blockade. *Clin Ther.* 2017;39(1): 89-97.