



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA



DROGAS ADYUVANTES DE ANESTESICOS LOCALES DE ACCIÓN PROLONGADA: ANALGESIA POSTOPERATORIA A MEDIDA

Dra Susana Moliner Velázquez (Médico Adjunta)

Dr Pablo Kot Baixauli (Médico Residente)

**Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia**



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 28 de Mayo de 2018**

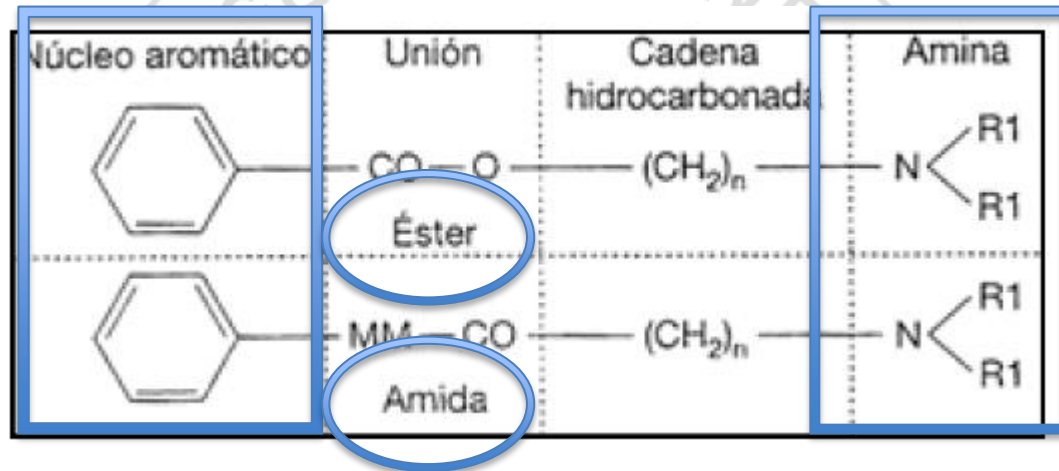
ÍNDICE

- 1) Definición, acción y clasificación AL
- 2) Analgesia multimodal
- 3) Adyuvantes
- 4) Tendencias futuras
- 5) Limitaciones
- 6) Conclusiones
- 7) Anexos recomendaciones
- 8) Referencias



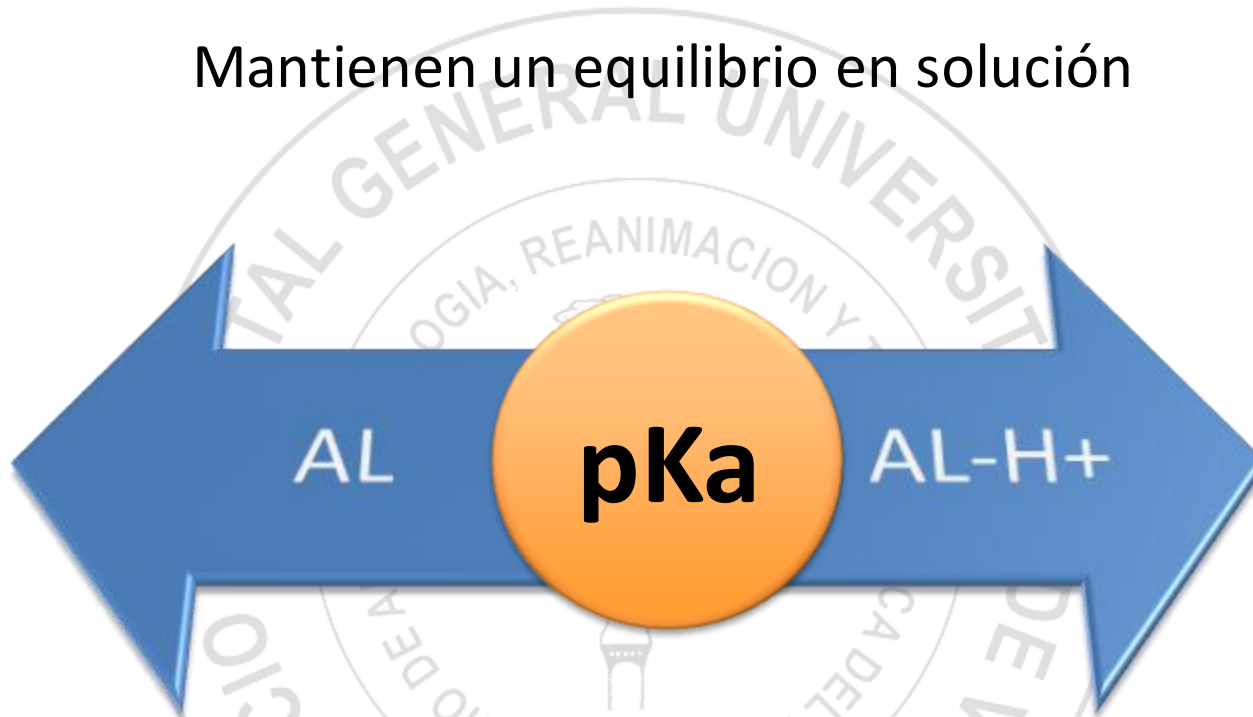
ANESTESICOS LOCALES

Bloquean la conducción nerviosa



ANESTESICOS LOCALES

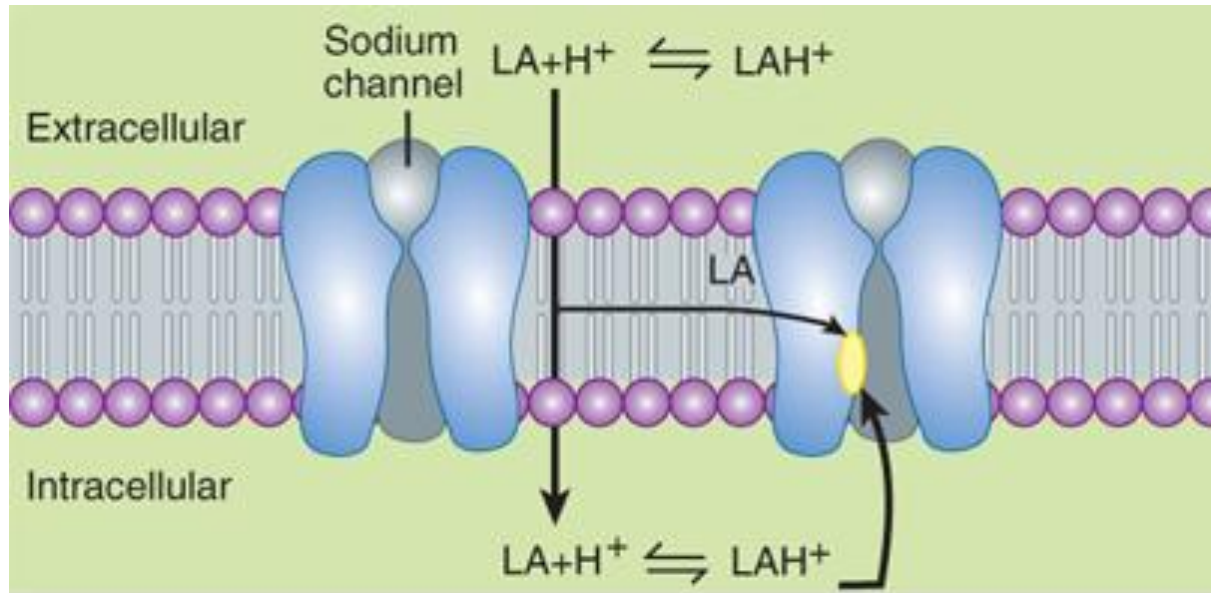
Mantienen un equilibrio en solución



Específica para cada fármaco



ANESTESICOS LOCALES



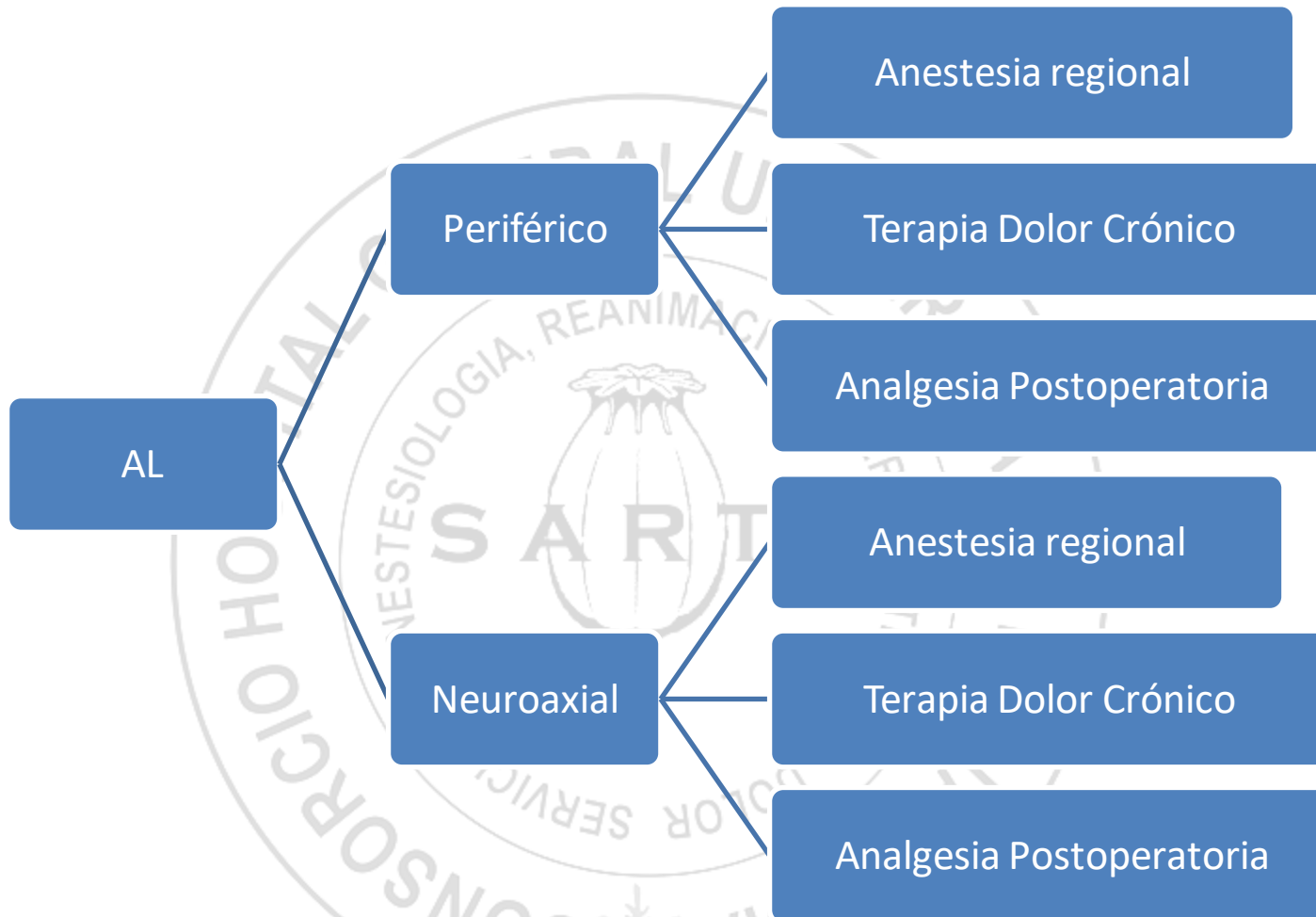
Impide la activación del canal de Na^+
y con ello la despolarización de la membrana
Los AL con un pKa más cercano al pH fisiológico
tendrán un inicio de acción más rápido

ANESTESICOS LOCALES

Clasificación por tiempo de acción

Drug	Plain Solution		
	Concentration (%)	Max Dose (mg)	Duration (min)
Short Duration			
Procaine	1-2	500	20-30
Chlorprocaine	1-2	800	15-30
Moderate Duration			
Lidocaine	0.5-1	300	30-60
Mepivacaine	0.5-1	300	45-90
Prilocaine	0.5-1	350	30-90
Long Duration			
Bupivacaine	0.25-0.5	175	120-240
Ropivacaine	0.2-0.5	200	120-240





ANALGESIA MULTIMODAL



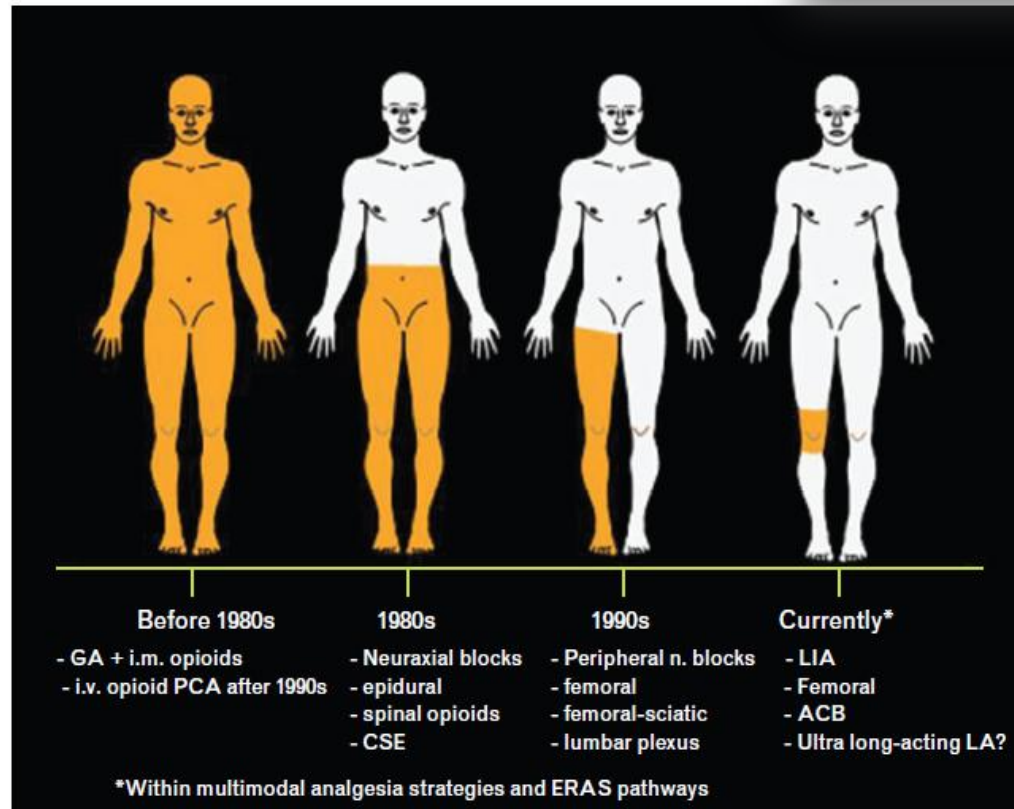
**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 28 de Mayo de 2018**

Evolución de la técnica analgésica

REVIEW

Current issues in postoperative pain management

Narinder Rawal



Evitar uso de catéteres y mejorar autonomía del paciente



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 28 de Mayo de 2018

Anestésicos locales disponibles tienen una duración limitada

Con técnicas de punción única, los pacientes presentan dolor a las pocas horas

Desarrollo de nuevos compuestos (bupivacaina liposomal) que prolonguen la analgesia postoperatoria.

Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain (Review)

Hamilton TW, Athanassoglou V, Mellon S, Strickland LH, Trivella M, Murray D, Pandit HG

Liposomal bupivacaine peripheral nerve block for the management of postoperative pain (Review)

Hamilton TW, Athanassoglou V, Trivella M, Strickland LH, Mellon S, Murray D, Pandit HG



Cochrane Database of Systematic Reviews



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 28 de Mayo de 2018**

Los adyuvantes se asocian frecuentemente a los AL para prolongar la analgesia en punción única.

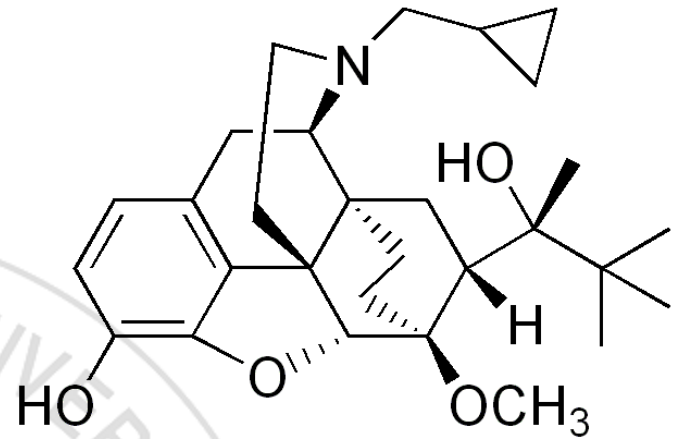
El uso de adyuvantes reduce la toxicidad por emplear altas dosis de AL.

Otros objetivos son el inicio de acción más rápido o disminuir el sangrado.



ADYUVANTES

BUPRENORFINA



0.15-0.3 mg

Agonista de los receptores opioides μ y kappa

Efecto analgésico y anihiperalgésico

Aumenta la incidencia de NVPO

Se ha demostrado su eficacia a nivel neuroaxial y periférico



ADYUVANTES

BUPRENORFINA

RESEARCH ARTICLE

Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review

Meghan A. Kirksey^{1,2}, Stephen C. Haskins^{1,2}, Jennifer Cheng¹, Spencer S. Liu^{1,2*}

¹ Department of Anesthesiology, Hospital for Special Surgery, New York, New York, United States of America, ² Department of Anesthesiology, Weill College of Medicine at Cornell University, New York, New York, United States of America

Agent	Local Anesthetic	Site/Dose	Prolongation of Analgesia or Sensory Block	Side Effects & Toxicity
Buprenorphine	Bupivacaine 0.5% + epi [18]	Sciatic—0.3mg	6h*	PONV events: 7 in control group, 21 in IM buprenorphine group, 19 in PN buprenorphine group
Buprenorphine	Mepivacaine 1% + tetracaine 0.02% + epi [16]	Axillary—0.3mg	15h**	None
Buprenorphine	Mepivacaine 1% + tetracaine 0.02% + epi [17]	SCB—0.3mg	12h?	PONV in 2/20 in PN buprenorphine group, 6/20 in IM buprenorphine group, and 3/20 in control group
Buprenorphine	Levobupivacaine 0.75% [19]	ISB—0.15mg	6h***	PONV in 4/50 pts; hypotension in 1/50 pts
Buprenorphine	Lidocaine 1% + bupivacaine 0.5% [15]	SCB- 3mcg/kg	9h*	Pruritus in 4/20 pts; PONV in 10/20 pts
Buprenorphine	Bupivacaine 0.3% [20]	SCB- 3mcg/kg	6h**	PONV in 2/20 pts in PN buprenorphine group and 2/20 pts in IM buprenorphine group. No buprenorphine-free control group.

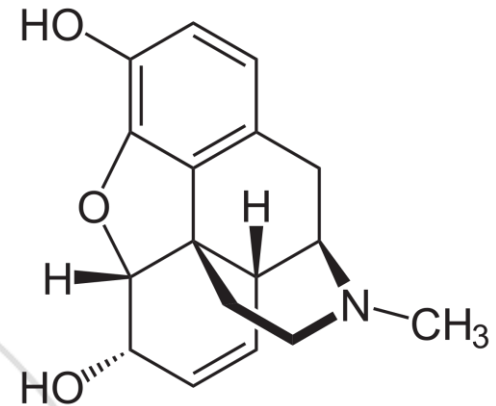
AL media duración → 9h-15h
AL larga duración → 6h



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 28 de Mayo de 2018

ADYUVANTES

MORFINA



0.1-0.2 mg (ID) 1-5 mg (ED)

Analgésico agonista de los receptores opiáceos μ , y kappa

Produce prurito, NVPO y sedación

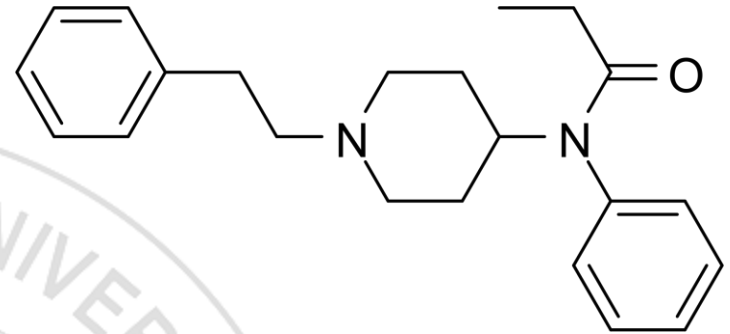
Intratecal y epidural prolongan analgesia postoperatoria asociados a AL de larga duración

Resultados contradictorios en bloqueo periférico, donde como adyuvante no parece superar a su uso IV, por lo que su uso de forma rutinaria NO esta recomendado.



ADYUVANTES

FENTANILO



10-25 mcg

Analgésico agonista del receptor opiáceos μ

Neuroaxial prolonga bloqueo sensitivo y analgesia asociado a AL de media y larga duración

Presenta perfil de efectos adversos más favorable en comparación con la morfina.

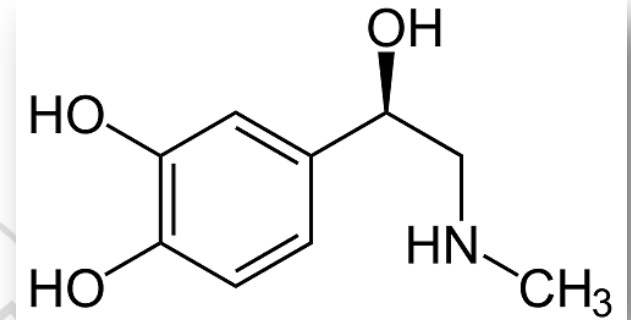
Resultados contradictorios en bloqueo periférico, por lo que su uso de forma rutinaria no esta recomendado.



ADYUVANTES

EPINEFRINA

0.5-1 mcg/kg



Propiedades vasoactivas reducen la reabsorción sistémica de AL

Marcador para detectar inyección intravascular,
de escasa utilidad desde el uso de la ecografía

Infusión neuroaxial continua se asocia a complicaciones neurológicas
severas, por lo que su uso se limita al test del catéter epidural

Puede incrementar la neurotoxicidad en pacientes con DM, HTA



ADYUVANTES

EPINEFRINA

Prolonga el bloqueo sensitivo y analgesia

Lidocaine 1.5% → 45min

Mepivacaine 1% → 1h

No se ha podido demostrar en AL de larga duración

Epinephrine Does Not Prolong the Analgesia of 20 mL Ropivacaine 0.5% or 0.2% in a Femoral Three-In-One Block

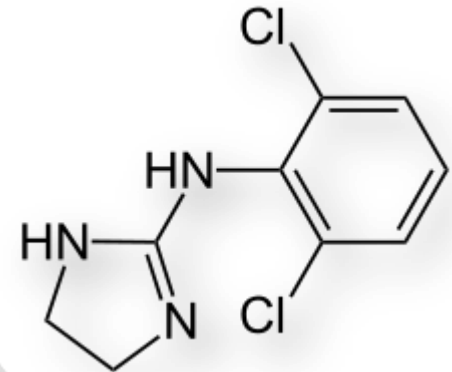
Anne Weber, MD*, Roxane Fournier, MD*, Elisabeth Van Gessel, MD*, Nicolas Riand, MD†, and Zdravko Gamulin, MD*

*Department of Anesthesiology, Pharmacology and Surgical Intensive Care, and †Clinic of Orthopedic Surgery, University Hospitals, Geneva, Switzerland



ADYUVANTES

CLONIDINA



30-300 mcg

Inhibe los impulsos nociceptivos por activación alfa2

Los efectos adversos son:

Hipotensión arterial	OR 3.61
Bradicardia	OR 3.09
Sedación	OR 2.28



ADYUVANTES

CLONIDINA

Bloqueo periférico

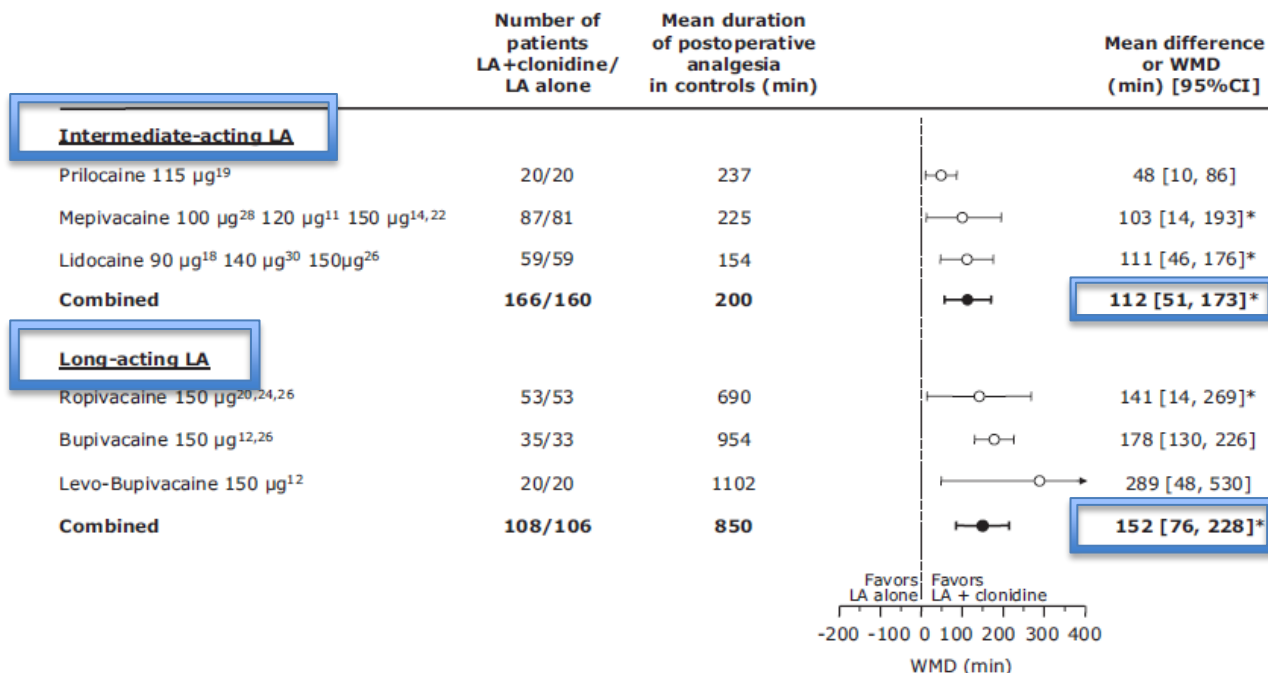
Anesthesiology 2009; 111:406-15

Copyright © 2009, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Clonidine as an Adjuvant to Local Anesthetics for Peripheral Nerve and Plexus Blocks

A Meta-analysis of Randomized Trials

Daniel M. Pöpping, M.D.,* Nadia Elia, M.D., M.Sc.,† Emmanuel Marret, M.D.,‡ Manuel Wenk, M.D.,* Martin R. Tramèr, M.D., D.Phil.§



Valencia 28 de Mayo de 2018



ADYUVANTES CLONIDINA

Bloqueo neuroaxial

Clonidine as an Adjuvant to Intrathecal Local Anesthetics for Surgery: Systematic Review of Randomized Trials

Nadia Elia, M.D., Xavier Culebras, M.D., Christian Mazza, Ph.D.,
Eduardo Schiffer, M.D., and Martin R. Tramèr, M.D., D.Phil.

Table 1. Sensory Block, Motor Block, and Analgesia

Outcome	Figure	Number of Trials		Number of Patients Analyzed Control/Clonidine	Clonidine Doses, Range (μg)	Outcome, Median of Means (Range)		Treatment Effect*	
		Single Dose	Multiple Dose			Control	Clonidine	Median (Range)	$P_{\text{hetero}}\dagger$
Sensory block									
Time to 2 segments regression (min)	2	6	3	166/208	15-150	85 (62-133)	110 (101-178)	36 (14-75)	< .001
Time to regression to L2 (min)	Supplementary 1	5	2	122/153	75-150	154 (82-178)	197 (92-306)	51 (11-128)	< .001
Time to complete sensory block (min)	Supplementary 2	7	3	219/262	15-150	15 (8-26)	19 (10-46)	2.3 (-6-28)	.010
Extent of cephalic spread (dermatomes)	Supplementary 3	5	4	141/223	15-150	14 (10-20.5)	14 (9.5-20.5)	0.1 (-2.8-2.9)	< .001
Motor block									
Time to complete motor block (min)	Supplementary 4	4	3	122/183	15-150	8 (5-19)	10 (5.7-19.6)	0.8 (-1.0-3.7)	.730
Duration of complete motor block (min)	5	7	3	178/224	15-150	145 (57-205)	210 (115-268)	47 (0-131)	< .001
Analgesia									
Time to first request of analgesia (min)	4	6	3	203/269	15-150	171 (55-295)	278 (129-498)	101 (35-310)	< .001

NOTE: Outcomes are shown when they were reported in more than 5 trials or in more than 100 patients receiving intrathecal clonidine.

Abbreviation: Hetero, heterogeneity.

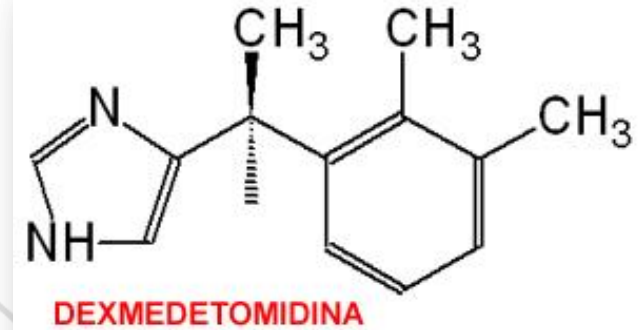
*Treatment effect is mean difference between clonidine and control.

† $P_{\text{hetero}} < .05$ indicates that differences in treatment effects across studies are due to factors other than random sampling variation.



ADYUVANTES

DEXMEDETOMIDINA



3-15 mcg (neuroaxial) 30-100 mcg (periférico)

Agonista altamente selectivo alfa₂ (x7 vs clonidina)

Estudios comparativos han demostrado superioridad respecto a la clonidina

Se asocia a mayor incidencia de bradicardia e hipotensión

Estudios preliminares parecen sugerir que tiene propiedades de neuroprotección



ADYUVANTES

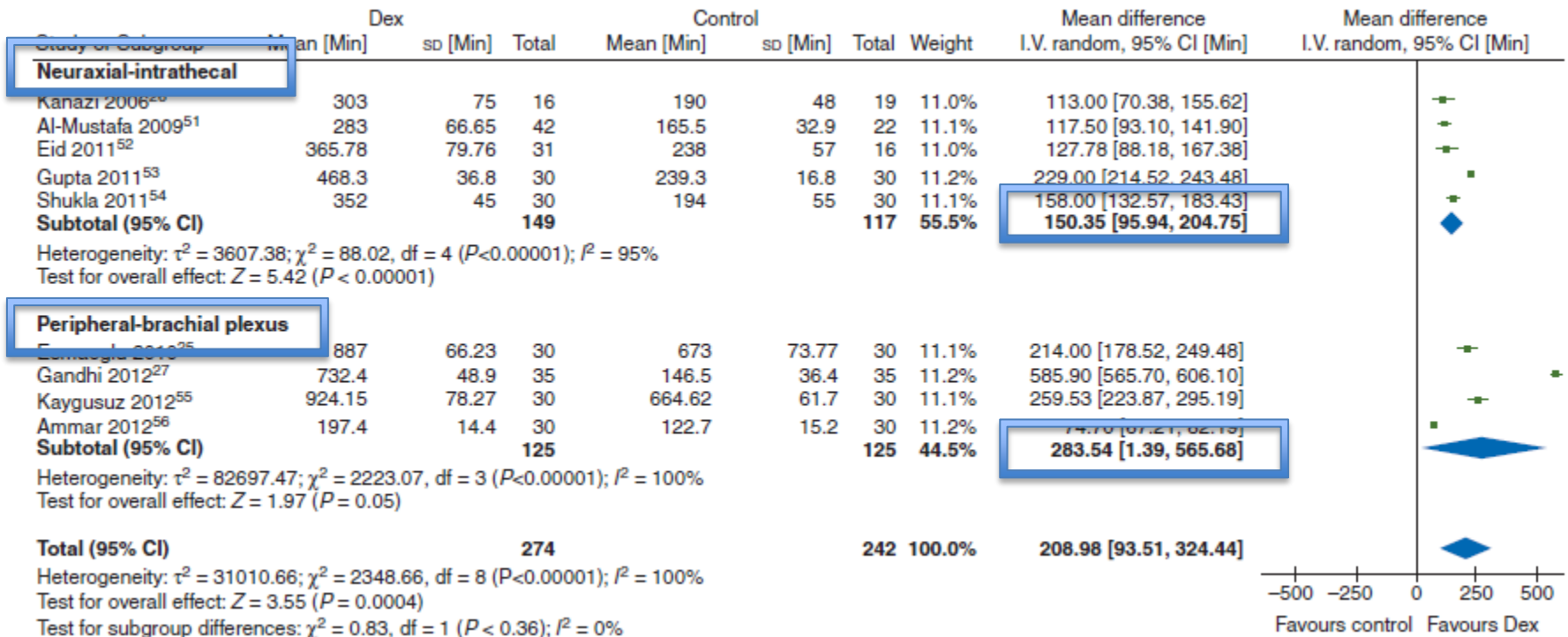
DEXMEDETOMIDINA

British Journal of Anaesthesia 110 (6): 915-25 (2013)
Advance Access publication 15 April 2013 · doi:10.1093/bja/aet066

BJA

Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis

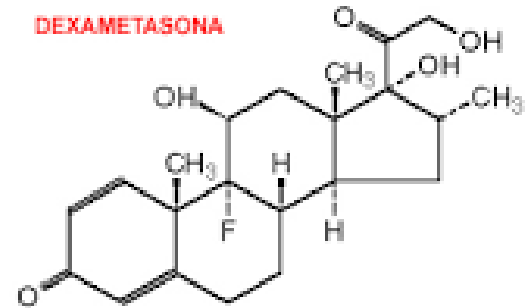
F. W. Abdallah¹ and R. Brull^{2*}



Valencia 28 de Mayo de 2018



ADYUVANTES
DEXAMETASONA



4-10 mg

Corticoesteroide: potente antiinflamatorio y atenúa la respuesta de las fibras C

Efectivo a nivel neuroaxial sin efectos adversos relevantes

Ha demostrado prolongar la analgesia en bloqueos del MS



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block
(Review)**

Pehora C, Pearson AME, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 28 de Mayo de 2018**

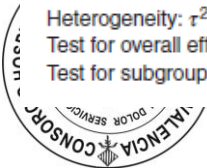
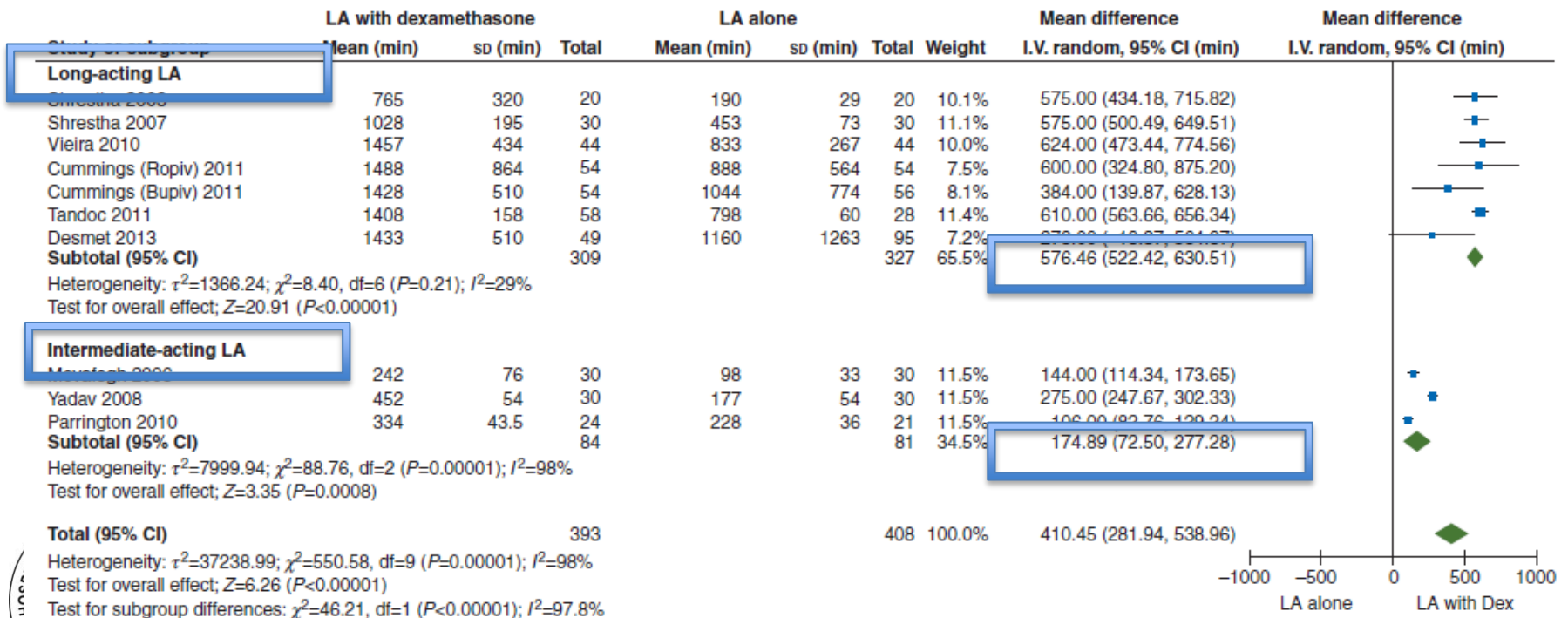
ADYUVANTES DEXAMETASONA

British Journal of Anaesthesia 112 (3): 427-39 (2014)
Advance Access publication 10 January 2014 · doi:10.1093/bja/aet417

BJA

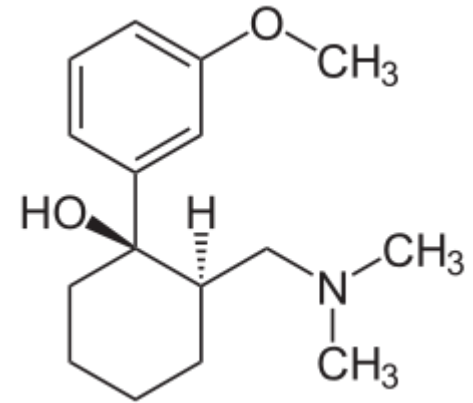
Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

S. Choi^{1*}, R. Rodseth^{2,3,4} and C. J. L. McCartney¹



ADYUVANTES

TRAMADOL



10-50 mg (ID) 1-2 mg/kg (ED)

Agonista de los receptores opiáceos μ , inhibe recaptación de serotonina y noradrenalina, inhibe los canales de Na, por lo que tienen efecto anestésico

Neuroaxial proporciona analgesia, alternativa a otros mórficos sin depresión respiratoria, su efecto limitante son la aparición de NVPO

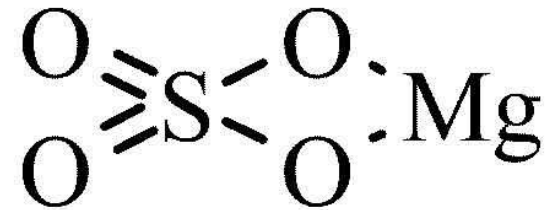
Como adyuvante periférico muestra resultados contradictorios con un perfil de seguridad desconocido



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 28 de Mayo de 2018**

ADYUVANTES

MAGNESIO



25-200 mg

Antagonista del receptor NMDA e inhibidor del canal de Ca

Se han reportado cambios neurodegenerativos con la administración intratecal en animales.

Estudios realizados hasta la fecha demuestran prolongar analgesia como coadyuvante espinal sin efectos adversos a dosis terapéuticas

Como coadyuvante en bloqueo periférico ha demostrado prolongar la analgesia sin presentar efectos adversos



ADYUVANTES

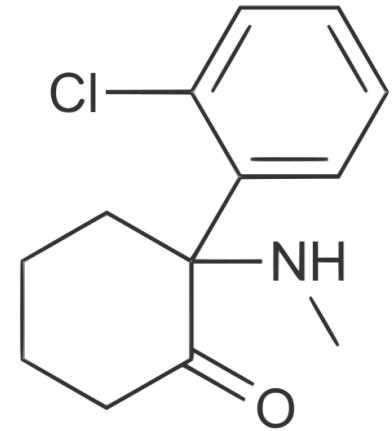
KETAMINA

0.5-2 mg/kg

Antagonista del receptor NMDA

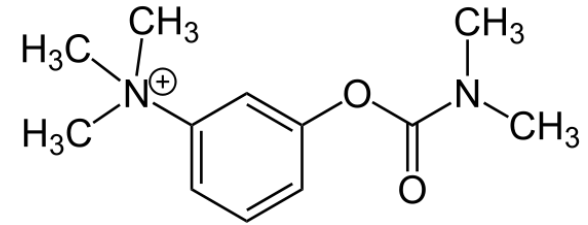
Potencia el efecto de los anestésicos locales acortando el inicio del bloqueo, pero disminuye la duración del bloqueo motor

Su uso en bloqueo periférico NO se recomienda por la inaceptable alta tasa de efectos psicomiméticos sin incremento de duración del bloqueo



ADYUVANTES

NEOSTIGMINA



5-50 mcg (ID) 1-4 mcg (ED)

Puede proporcionar analgesia por incremento de Ach endógena en el terminal nervioso

Los efectos adversos (nausea, bradicardia, agitación) son dosis dependiente

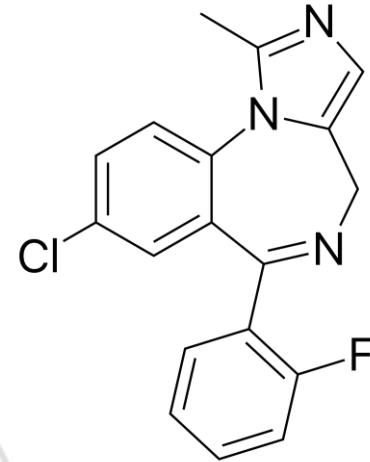
Posible neurotoxicidad a dosis altas (> 50mcg)

Su uso no está recomendado en bloqueos periféricos ya que prolonga el bloqueo minimamente y presenta complicaciones GI



ADYUVANTES

MIDAZOLAM



1-2.5 mg (ID) 50 mcg/kg (ED)

Benzodiazepina con efecto analgésico mediado por receptores GABAérgicos

Neurotoxicidad en uso neuroaxial en modelos animales

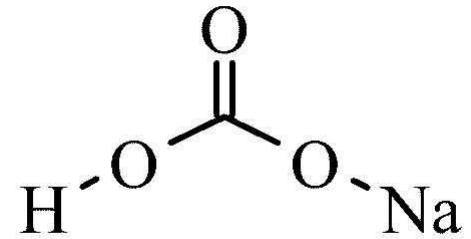
Estudios posteriores en humanos muestran prolongación de la analgesia postoperatoria sin ningún efecto neurológico asociado con dosis terapéuticas convencionales

Su uso no está recomendado en bloqueos periféricos



ADYUVANTES

BICARBONATO SÓDICO



0.1-1 mEq/10 ml AL

Base que se asocia a los AL para aumentar el pH de la solución

Acelera el bloqueo sensitivo y motor sin modificar su duración

Puede reducir el dolor de la inyección

Riesgo de precipitación con AL de larga duración



TENDENCIAS FUTURAS

BUTIL-AMINO-BENZOATO

Anestésico local tipo ester ha mostrado analgesia hasta 14 semanas por bloqueo de canales de sodio y potasio

TONICAINA y N-BUTIL-TETRACAÍNA

Moléculas de inicio de acción lento pero de duración prolongada por sus propiedades de carga

AL LIPOSOMALES

Analgesia por liberación prolongada de vesículas lipídicas microscópicas del anestésico local



LIMITACIONES

Multitud de fármacos han sido investigados como adyuvantes para prolongar la analgesia, pero la mayoría no tiene la aprobación de la FDA para esta indicación.

Se necesitan más trabajos que estudien la posible neurotoxicidad y complicaciones neurológicas de los coadyuvantes a largo plazo.



CONCLUSIONES

Los adyuvantes se asocian frecuentemente a los AL para prolongar la analgesia y reducir su toxicidad.

Los opioides han demostrado efectos beneficiosos como coadyuvantes a nivel neuroaxial; pero en bloqueos periféricos sólo hay evidencia para recomendar su uso con la buprenorfina (con la limitación de alta incidencia de NVPO).



CONCLUSIONES

Los agonistas del receptor alfa2 (clonidina, dexmedetomidina) prolongan el bloqueo sensitivo y la analgesia de forma eficaz. Sus principales efectos 2º son hipotensión y bradicardia.

La epinefrina es un adyuvante eficaz sólo con anestésicos locales de duración media.



CONCLUSIONES

Sólo clonidina, dexmedetomidina, epinefrina, buprenorfina y dexametasona tienen grado de recomendación de uso periférico.

El magnesio, neostigmina y midazolam han mostrado neurotoxicidad *in vitro*. A pesar de que estudios iniciales en humanos no reportan complicaciones neurológicas, se requieren más estudios para establecer su perfil de seguridad

Los agonistas alfa₂ y la dexamentasona parecen reducir la toxicidad de los AL



CONCLUSIONES

Está en marcha la búsqueda de nuevos agentes que puedan prolongar la acción del anestésico local sin efectos deletéreos (toxicidad)

Los adyuvantes puede acortar el inicio, prolongar el efecto o reducir la toxicidad de los AL. Pero por otra parte, una mala selección o su uso inapropiado puede no tener el efecto deseado exponiendo a los pacientes a riesgos innecesarios



ANEXO I

Agent	Criteria for Inclusion ¹	Strength of Study Evidence ² : a- Quality/Quantity; b-Consistency; c-Significance	Summary/Recommendations	Grade of Recommendation (level of evidence) ³
Buprenorphine	Attestation	a- 4/6; b- 100%; c- high (all \geq 6h)	Buprenorphine can significantly prolong PNB. Concern for PONV merits multimodal antiemesis prophylaxis.	A (1b)
Morphine	FDA	a- 1/6; b- 33%; c- moderate (3h and 10h)	Not recommended due to lack of quality studies and lack of consistently positive results.	A (1b)
Fentanyl	Attestation	a- 9/10; b- 60%; c- moderate (3–12h for bupivacaine blocks)	May prolong bupivacaine PNB. Not recommended due to inconsistent results and concern for increased rates of sedation, bradycardia, and hypercapnia.	A (1b)
Epinephrine	Attestation	a- 3/3; b- 66%; c- low (no more than 1h)	May prolong blockade by a minimal amount (45–60min). High doses can result in systemic absorption, tachycardia, and hypertension. Avoid use in patients with preexisting neurovascular compromise, such as diabetic neuropathy.	A (1b)
Clonidine	Attestation	a- 6/7; b- 43%; c- moderate (3–6h for bupivacaine blocks)	Prolongs blockade with bupivacaine but does not appear to be effective with ropivacaine or levobupivacaine. *Meta-analysis of 20 other papers shows ~2-h prolongation of nerve block. High doses (2mcg/kg) can cause hypotension, bradycardia, and sedation via systemic absorption.	A (1a, 1b)
Dexmedetomidine	IND; Attestation	a- 7/7; b- 100%; c- moderate (1–8h)	Evidence supports block prolongation from 1–8h depending on the block and local anesthetic. *Meta-analysis of 4 other papers shows prolongation, but was not statistically significant. May increase bradycardia and sedation intraoperatively.	A (1a, 1b)
Dexamethasone	IND; Attestation	a- 6/6; b- 50% (100% with placebo control, 0% with systemic control); c- moderate (1–3h)	Perineural dexamethasone likely prolongs nerve blockade; however, analgesic effect is similar with systemic dexamethasone. Its use may decrease rates of PONV in procedures with high incidence. *Meta-analysis of 9 other papers supports prolongation of brachial plexus blocks compared to dexamethasone-free controls.	A (1a, 1b)



ANEXO II

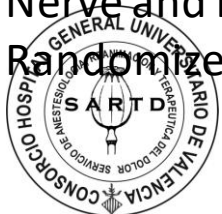
Agent	Criteria for Inclusion ¹	Strength of Study Evidence ² : a- Quality/Quantity; b-Consistency; c-Significance	Summary/Recommendations	Grade of Recommendation (level of evidence) ³
Tramadol	Attestation	a- 8/8; b- 50%; c- low with axillary (40–160min, 3 studies); high with ISB (7h, 1 study).	7/8 studies showed minimal to no prolongation of analgesia or nerve blockade. Not recommended due to lack of evidence of clinically significant efficacy and potential to increase sedation and PONV.	A (1b)
Magnesium	Attestation	a- 3/5; b- 100%; c- low for brachial plexus (1–2.5h, 4 studies); high for FNB (10h for analgesic request, 1 study)	Consistently shown to prolong PNB but likely not clinically significant for brachial plexus blocks. One study of moderate quality (Jadad III) suggests significantly increased duration of analgesia for FNB. Further high-quality studies needed to determine toxicity profile and minimal effective dose. Concern for PONV at 200mg dose. Not recommended at this time.	A (1b)
Ketamine	Harm	a- 2/2; b- 0%; c- N/A	Not recommended due to lack of evidence of efficacy and significant side effect profile (hallucinations, drowsiness, and nausea).	A (1b)
Neostigmine	Harm	a- 3/4; b- 25%; c- low (<1h)	Not recommended due to lack of evidence of efficacy, significant neurotoxicity in rabbit model, and high rate of GI distress.	A (1b)
Midazolam	Harm	a- 0/2; b- 100%; c- moderate (3h)	Not recommended due to established neurotoxicity when administered with local anesthetics in animal models, high incidence of sedation, and lack of quality clinical studies.	A (1b)



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 28 de Mayo de 2018

REFERENCIAS

1. Butterworth, John F., David C. Mackey, and John D. Wasnick. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. Vol. 15. New York: McGraw-Hill, 2013.
2. Carlos Tornero Anestesia Fundamentos y manejo clínico. Ed Panamericana
3. Weber, Anne, et al. "Epinephrine does not prolong the analgesia of 20 mL ropivacaine 0.5% or 0.2% in a femoral three-in-one block." *Anesthesia & Analgesia* 93.5 (2001): 1327-1331.
4. Elia, Nadia, et al. "Clonidine as an Adjuvant to Intrathecal Local Anesthetics for Surgery: Systematic Review of Randomized Trials." *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 33.2 (2008): 159.
5. Pöpping, Daniel M., et al. "Clonidine as an Adjuvant to Local Anesthetics for Peripheral Nerve and Plexus Blocks A Meta-analysis of Randomized Trials." *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 111.2 (2009): 406-415.
6. Abdallah, F. W., and R. Brull. "Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis." *British journal of anaesthesia* 110.6 (2013): 915-925.
7. Choi, S1, R. Rodseth, and C. J. L. McCartney. "Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials." *British journal of anaesthesia* 112.3 (2014): 427-439.
8. Hamilton, Thomas W., et al. "Liposomal bupivacaine peripheral nerve block for the management of postoperative pain." *Cochrane Database Syst. Rev* (2015).



REFERENCIAS

9. Hamilton, Thomas W., et al. "Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain." *Available online: Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain* (2014).
10. Kirksey, Meghan A., et al. "Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review." *PloS one* 10.9 (2015): e0137312.
11. Swain A1, Nag DS1, Sahu S1, Samaddar DP1 Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases*. 2017 Aug 16;5(8):307-323. doi: 10.12998/wjcc.v5.i8.307.
12. Bailard Neil S., Jaime Ortiz, and Roland A. Flores. "Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: Evidence, limitations, and recommendations." *American Journal of Health-System Pharmacy* 71.5 (2014): 373-385.
13. Knight, Joshua B., et al. "Neurotoxicity Questions Regarding Common Peripheral Nerve Block Adjuvants in Combination with Local Anesthetics." *Current opinion in anaesthesiology* 28.5 (2015): 598.
14. Brummett, Chad M., and Brian A. Williams. "Additives to local anesthetics for peripheral nerve blockade." *International anesthesiology clinics* 49.4 (2011): 104.
15. Pehora, Carolyne, et al. "Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block." *The Cochrane Library* (2017).
16. Rawal, Narinder. "Current issues in postoperative pain management." *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 33.3 (2016): 160-171.

