

Dolor de rebote en anestesia regional: Una revisión narrativa

Rebound pain in regional anesthesia: A narrative review

Benjamín Marín^{1,*}, Sebastián Córdova², Marcelo Donoso²

¹ Médico residente de Anestesiología y Reanimación, Universidad de Valparaíso, Chile.

² Médico Anestesiólogo, Hospital Dr. Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

Fecha de recepción: 02 de septiembre de 2021 / Fecha de aceptación: 12 de octubre de 2021

ABSTRACT

Objectives: To describe the phenomenon of rebound pain associated with peripheral nerve blocks in the setting of trauma and orthopedic surgery, to know its characteristics, pathophysiological mechanisms, risk factors, preventive and treatment measures. **Methodology:** Non-systematic bibliographic review of articles in English, in medical databases PubMed, Google Scholar, Embase, Epistemonikos and Cochrane library in January 2021, restricting the search to articles published in the last five years. A total of 58 articles related to rebound pain in the context of orthopedic and trauma surgery were identified according to the inclusion and exclusion criteria. **Results:** It was evidenced that there is still no consensus on its definition, although it presents repeated characteristics, such as acute and transitory pain, which occurs after the resolution of the peripheral nerve block. An incidence of up to 50% is described in the outpatient setting, but there is no data outside this setting. Its pathophysiology is complex and not yet fully understood, however, a peripheral sensitization component could determine a higher incidence of the phenomenon. Recognized risk factors correspond to trauma and orthopedic surgeries of the upper limb with dense peripheral nerve blocks and young female patients. In relation to its prevention, dexamethasone and dexmedetomidine stand out as promising adjuvants that together with a multimodal analgesia scheme can mitigate its appearance. **Conclusions:** Understanding the impact of rebound pain, its characteristics, risk factors, preventive measures and benefits of multimodal analgesia, is part of a comprehensive clinical practice to avoid the negative consequences of increased use of health resources, as well as to reduce the consumption of opioids and their known adverse effects.

Key words: Rebound postoperative pain, hyperalgesia, nerve block.

RESUMEN

Objetivos: Describir el fenómeno de dolor de rebote asociado a bloqueos de nervio periférico en el entorno de cirugía traumatológica y ortopédica, conocer sus características, mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo, medidas preventivas y de tratamiento. **Metodología:** Revisión bibliográfica no sistemática de artículos en inglés, en bases de datos médicas PubMed, Google Scholar, Embase, Epistemonikos y Cochrane library en enero del 2021, restringiéndose la búsqueda a los artículos publicados en los últimos cinco años. Se identificaron un total de 67 artículos relacionados a dolor de rebote en contexto de cirugía ortopédica y traumatológica según los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Se evidenció que aún no existe un consenso en su definición, no obstante presenta características reiteradas, como ser un dolor agudo y transitorio, que ocurre posterior a la resolución del bloqueo de nervio periférico. Se describe una incidencia en el ámbito ambulatorio de hasta 50%, pero sin datos fuera de este entorno. Su fisiopatología es compleja y todavía no se comprende en su totalidad, sin embargo, un componente de sensibilización periférica podría determinar una mayor incidencia del fenómeno. Factores de riesgo reconocidos corresponden a cirugías traumatológicas y ortopédicas de miembro superior con bloqueos de nervio periférico densos y pacientes jóvenes de sexo femenino. En relación a su prevención destacan dexametasona y dexmedetomidina como adyuvantes prometedores que junto a un esquema de analgesia multimodal pueden mitigar su aparición. **Conclusiones:** Entender el impacto del dolor de rebote, sus características, factores de riesgo, medidas preventivas y beneficios de la analgesia multimodal, forma parte de una práctica clínica integral para evitar las consecuencias negativas de una mayor utilización de recursos sanitarios, como también reducir el consumo de opioides y de sus efectos adversos conocidos.

Palabras clave: Dolor posoperatorio de rebote, hiperalgesia, bloqueo nervioso.

benjawk@gmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9387-7300>

Introducción

Las técnicas de bloqueo de nervios periféricos (BNP) son incorporadas comúnmente dentro de estrategias analgésicas perioperatorias multimodales para el manejo del dolor agudo postoperatorio (DAP)[1],[2]. Resultados de metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados han demostrado un control del dolor superior y reducciones en el consumo de opioides en pacientes que reciben BNP en comparación a aquellos que no lo reciben en una variedad de procedimientos quirúrgicos de extremidad superior e inferior[3]-[5].

En los últimos años es cada vez más frecuente en la literatura la descripción del fenómeno conocido como “dolor de rebote” (DR), asociado usualmente a los BNP de dosis única (BNPs)[6].

Muchos de los estudios que describen esta asociación tienen limitaciones metodológicas, son heterogéneos en términos de población y analgesia multimodal asociada, lo que hace difícil determinar su verdadera causalidad.

Se ha logrado describir distintas trayectorias de dolor posoperatorio que dependen de variables como sitio quirúrgico, tipo de anestesia, uso de coadyuvantes, entre otros[7],[8].

Lo que sumado a distintas formas de cuantificación del dolor, limitan aún más su descripción en la literatura[9].

En este artículo proporcionaremos una descripción general de la comprensión actual del DR, factores de riesgo, estrategias de prevención y brindaremos recomendaciones prácticas para el manejo del DAP que surge después del uso de la anestesia regional en el entorno de cirugía traumatológica.

Metodología

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión bibliográfica no sistemática de artículos en inglés, en bases de datos médicas PubMed, Google Scholar, Embase, Epistemonikos y Cochrane library en Enero 2021, restringiéndose la búsqueda a los artículos publicados en los últimos cinco años.

Los términos de búsqueda utilizados en Pubmed y Embase fueron: Limb Fracture OR Extremity Fracture AND Nerve Peripheral Block OR Nerve Block OR Regional Anesthesia AND Rebound Pain OR Rebound Hyperalgesia. En Google scholar, Epistemonikos y Cochrane library se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: Rebound pain and nerve block.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en la revisión ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, revisiones bibliográficas y sistemáticas relacionadas con DR. Se excluyeron informes de casos, resúmenes sin trabajo en extenso y artículos no relacionados con el DR en contexto de cirugía ortopédica y traumatológica.

Resultados

Se identificaron un total de 110 artículos, de los cuales 41 eran duplicados. Después de cribado por título y resumen de 69

artículos, se excluyeron un total de 11 publicaciones por no estar relacionados con DR en cirugía ortopédica y traumatológica, por no presentar trabajo en extenso o por ser informe de caso. En consecuencia, se identificaron un total de 58 artículos relacionados al DR para cribado de texto completo. Además realizamos una búsqueda manual en las referencias de los artículos cribados a texto completo, tras lo cual obtuvimos 9 referencias que fueron incluidas en nuestra revisión, finalizando en un total de 67 artículos.

Desarrollo del tema

Definición y características

La primera descripción de DR fue realizada por Williams BA et al., en el año 2007, en un estudio de pacientes sometidos a reconstrucción de ligamento cruzado anterior, donde posterior a una anestesia espinal y analgesia multimodal perioperatoria, todos los pacientes recibieron un bolo de 30 centímetros cúbicos (cc) de levobupivacaina al 0,25% mediante un catéter perineural femoral, y posteriormente se asignaron al azar a recibir una infusión de solución salina o levobupivacaina[10].

Definiciones más simples lo describen como un dolor quirúrgico propiciado por entradas nociceptivas sin oposición que se descubren después de la resolución del BNP[11], o como un estado de hiperalgesia con inicio entre 8 y 24 h después de la administración del BNP[12].

Un aspecto importante a considerar es que todavía no se ha logrado un consenso cuantitativo en una escala numérica de dolor en el que los pacientes experimenten DR, aunque se ha sugerido que debe ser severo después de que desaparece el efecto del BNP[13].

Posterior a su primera definición, el DR se informó en varias cirugías ortopédicas y traumatológicas, como fijación de fractura de radio distal con bloqueo de plexo braquial[14],[15], fracturas de tobillo con bloqueo nervio ciático a nivel poplíteo[16]-[18], y después de varios procedimientos de hombro en los que se aplicó un BNP[4],[19]-[21].

A pesar de estas distintas definiciones y limitaciones en su descripción, las características más frecuentes descritas en literatura son:[6],[11],[12],[22]

1. Dolor posoperatorio agudo.
2. Aparición entre 12 y 24 h, después de la resolución del BNP.
3. Clínicamente significativo, en relación a intensidad, impacto psicológico y calidad de recuperación.
4. Predominio nocturno.
5. Mayor intensidad entre 2 y 6 h una vez iniciado, con una progresiva disminución posterior.
6. Transitorio y no relacionado con el desarrollo posterior de dolor postquirúrgico persistente.

Epidemiología

El DAP de cirugía traumatológica frecuentemente se asocia a una intensidad moderada a severa[23], donde la cirugía de hombro es una de las principales causas[7],[24], provocando tres veces más readmisiones no anticipadas por dolor en comparación a otras cirugías ambulatorias[25].

Al no existir una definición única, la medida de frecuencia

del fenómeno es compleja, si bien se ha descrito una incidencia cercana a 50% en el entorno ambulatorio[11],[13], no se ha logrado cuantificar la incidencia a nivel hospitalario.

El DR se ha vinculado con tasas de readmisiones hospitalarias más altas, y con ello mayor utilización imprevista de recursos sanitarios[11], no obstante esta asociación es variable entre cirugías.

Un estudio retrospectivo de 195 pacientes sometidos a cirugía de fractura de muñeca, evaluó la incidencia de visitas médicas no planificadas en las primeras 48 h, y comparó a pacientes que recibieron BNPs de abordaje supraclavicular o infraclavicular versus anestesia general, informándose una mayor incidencia de visitas médicas no planificadas por dolor severo en las primeras 48 h en quienes recibieron BNPs (20% vs 5%; OR, 4,7; IC del 95%, 1,4-10,9; $P = 0,003$). Sin embargo, un punto importante a considerar es que los pacientes que recibieron anestesia general, recibieron a su vez una mayor proporción de analgesia multimodal en relación al grupo de BNPs (62% vs 16%)[15]

Adicionalmente, una revisión retrospectiva de 9.459 pacientes que se sometieron a reducción abierta y fijación interna de fractura de tobillo[17], informó que los pacientes que recibieron BNPs como analgesia suplementaria tuvieron una duración hospitalaria más corta, pero un mayor número de readmisiones hospitalarias por DR, en comparación a aquellos que solo recibieron anestesia general. Este último hallazgo no fue estadísticamente significativo, considerando además el pequeño número de pacientes que necesitaron readmisión en el estudio (5 pacientes en total).

Fisiopatología

El dolor es una respuesta evolutiva adaptativa a los estímulos nocivos con el fin de prevenir más lesiones o daños[26], pero una lesión inducida por la cirugía puede conducir a varios eventos que finalmente resultan en un dolor que dura más que su utilidad[26].

Se han identificado tres tipos de dolor que contribuyen al DAP y crónico después de la cirugía (Tabla 1).

Una lesión quirúrgica puede involucrar en diversos grados los distintos tipos de dolor, la estimulación nociceptiva continua, la acidosis y la inflamación en el sitio de la lesión aumentan la excitabilidad y las aferencias espontáneas de los nociceptores periféricos[26].

- El dolor nociceptivo se refiere a la percepción de un estímulo nocivo e implica la activación de neuronas de umbral alto, principalmente fibras C amielínicas y algunas fibras A δ mielinizadas dentro de las neuronas sensoriales periféricas (nociceptores) en respuesta a estímulos mecánicos, químicos o nocivos de tejido no neuronal.
- El dolor inflamatorio es el resultado de la liberación de mediadores inflamatorios y citocinas principalmente por células no neuronales que son reclutadas al área después de la lesión tisular.
- El dolor neuropático es causado por una lesión neuronal, que conduce a la activación espontánea de potenciales de acción (actividad ectópica) por las neuronas lesionadas y circundantes (fibras A β , A δ y C), activación de los receptores NMDA que conduce al fenómeno de "Wind-up" e inducción de sensibilización central con aumento de la sensibili-

dad al dolor (hiperalgesia).

- La sensibilización periférica es una reducción del umbral de activación de los nociceptores que inervan el tejido inflamado. La sensibilización central es un aumento de la excitabilidad de las neuronas en el sistema nervioso central.

La fisiopatología del DR es compleja y todavía no es comprendida en su totalidad, la teoría de la hiperalgesia transitoria ante estímulos térmicos posterior al BNP se ha probado en modelos de ratas con resultados variables y no concluyentes[27],[28], por lo que la relevancia clínica de estos hallazgos aún es incierta.

Otra teoría se relaciona con propiedades proinflamatorias intrínsecas de los anestésicos locales, que pueden causar hiperalgesia y dolor posterior a la resolución del BNP con características neuropáticas y presentarse como DR[29].

Esto último es cuestionable considerando la evidencia que respalda que los anestésicos locales por sí mismos tienen propiedades antiinflamatorias y que también pueden disminuir la sensibilización periférica y central[30],[31].

Ante la falta de evidencia que demuestre que el fenómeno de DR sea secundario a los BNP, no se puede descartar que la presencia de DR represente el fenómeno general de sensibilización periférica al dolor, que es una respuesta fisiológica normal a la lesión[32], y una vez finalizado el efecto del BNP, esto provoque un desenmascaramiento de la respuesta nociceptiva esperada en ausencia de analgesia sistémica adecuada[6].

Factores de riesgo

En estudios anteriores se ha planteado la hipótesis de que factores anestésicos, quirúrgicos y del paciente influyen en el riesgo de DR después del BNP. Algunos de ellos son factores de riesgo generales para DAP intenso y dolor crónico, como la edad, el sexo femenino y la presencia de dolor preoperatorio[11],[12],[22].

Otros factores descritos corresponden a cirugía traumática y ortopédica de hombro, pie y tobillo; fracturas en contexto de urgencia, neuropatía previa, concentraciones altas de anestésico local, analgesia postoperatoria insuficiente y expectativas inadecuadas del paciente sobre el control del dolor[6].

Un estudio de cohorte retrospectivo reciente de 972 pacientes ambulatorios, que recibieron un BNP para analgesia o como técnica anestésica primaria, en contexto de cirugía traumática, ortopédica y de tejidos blandos[13], identificó factores de riesgo asociados a DR, definido este último como la transición de un dolor bien controlado, mientras el bloqueo está funcionando, a un dolor severo dentro de las 24 h posteriores a la ejecución del bloqueo de nervio periférico. El 86,2% de los pacientes de la cohorte correspondía a cirugía de miembro superior y el 58,7% específicamente a cirugía de mano.

Los factores asociados con un mayor riesgo de DR fueron: edad más joven, sexo femenino, procedimientos quirúrgicos que involucran huesos y la ausencia de uso perioperatorio de dexametasona intravenosa.

En este mismo estudio se observó que BNPs de plexo braquial (abordajes supraclavicular, infraclavicular y axilar) se asociaron con una severidad mayor de DR, a diferencia de la cirugía de miembro inferior, particularmente de rodilla que se asoció con menores puntuaciones de severidad. Una de las posibles

Tabla 1. Clasificación del dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático

Clasificación del dolor	Definición	Plasticidad neuronal	Sensibilización
Nociceptivo	Activación de neuronas sensoriales periféricas en respuesta a una lesión no neuronal	Reversible	Periférica
Inflamatorio	Activación de células inmunitarias o estromales, liberación de mediadores inflamatorios en respuesta a una lesión no neuronal	Generalmente reversible	Periférica y central
Neuropático reversible	Lesión de estructuras neuronales	Variablemente	Periférica y central

Nota. Adaptado de "The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review", Chen Y -Y. K.

explicaciones a esta diferencia encontrada es la inervación compleja que presenta la rodilla, la cual tiene contribuciones variables del plexo lumbar y sacro[33], y la consecuente imposibilidad de lograr un bloqueo completo con una técnica de BNP única, a diferencia de la extremidad superior, el pie o tobillo, donde se puede lograr gran parte de analgesia o anestesia con un bloqueo único que abarca casi la totalidad del territorio inervado. Esto concuerda con estudios previos que informan DR después de BNP que proporcionan bloqueos sensoriales densos a nivel de plexo braquial[14],[15],[20] y nervio ciático a nivel poplíteo[16].

Impacto y Prevención

Si bien la optimización de la experiencia frente a la aparición de DR sigue siendo un desafío por abordar, e incluso su presencia puede cuestionar la calidad actual de la práctica de la anestesia regional, existe evidencia que los BNP como técnica primaria en cirugía ambulatoria, dan una mayor satisfacción al paciente, e incluso la presencia de DR no supera los beneficios postoperatorios tempranos de la anestesia regional, como el intervalo de tiempo sin dolor, el perfil de recuperación superior y el menor tiempo de estadía en unidades de recuperación post anestésicas en comparación a pacientes que reciben solo anestesia general[6],[11],[34].

En relación al DR y su impacto en el consumo de opioides, la evidencia en general no muestra un aumento en su consumo[35],[36]. Una revisión sistemática que evaluó la gravedad del dolor en las primeras 48 h después de cirugía de hombro en pacientes que recibían un BNP interescalénico o anestesia general, informó la presencia de DR a las 16 y 24 h del BNP, pero con ahorro en el consumo de opioides en las primeras 12 horas en el grupo con anestesia regional. Además evidenció que ambos grupos tuvieron un consumo de opioides postoperatorio similares durante el intervalo de 12-48 h[19].

Una de las mayores limitaciones de la anestesia regional en el tratamiento del DAP es la duración finita de los BNP, que es dependiente del tipo, volumen y concentración de anestésico local utilizado, así como de la adición o no de adyuvantes[1],[37]-[39].

Considerando esta limitación, la implementación regular de analgesia sistémica como parte de un esquema de analgesia multimodal, la prolongación de la duración de los BNP mediante el uso de complementos farmacológicos, anestésicos

locales de liberación prolongada, y el empleo de técnicas de catéter continuo son técnicas prometedoras[37].

Adyuvantes

La administración de adyuvantes en BNP, definida como la inyección intravenosa o perineural concomitante de uno o más agentes farmacológicos, es una estrategia atractiva y técnicamente simple para extender potencialmente los beneficios BNP más allá del máximo convencional[40].

Los adyuvantes no solo prolongan la duración del efecto del anestésico local, sino que también pueden modular el BNP de manera que reduzcan el DR a través de mecanismos que aún no están completamente dilucidados[41].

Dexametasona: Su administración perineural se ha estudiado ampliamente en dosis que van de 1 a 8 mg[42],[43], y se ha demostrado una relación dosis respuesta hasta un techo de 4 mg[43], en el que prolonga la duración media de la analgesia en 8 h[42].

Sin embargo, estos estudios solo evaluaron el dolor durante el tiempo que se mantuvo el BNP, y no se informó el impacto de la dexametasona perineural en relación al DR[44].

En relación a su perfil neurotóxico, si bien no existe evidencia de complicaciones neurológicas en ensayos humanos[41],[45], la falta de evidencia no es sinónimo de ausencia.

En vista de que no se conoce del todo su forma de acción, y sumado a que algunas presentaciones contienen vehículos y preservantes potencialmente dañinos[46], aún se mantiene la preocupación sobre su potencial neurotoxicidad.

En cuanto a su rol en el DR, existe un estudio animal, específicamente en modelo de rata, donde se realizó un BNP ciático a nivel poplíteo con bupivacaína junto a dexametasona perineural, donde su adición permitió prevenir la aparición de una respuesta hiperalérgica de rebote a la estimulación térmica[47].

Una explicación a este hallazgo, es que la dexametasona perineural podría prevenir la neurotoxicidad reversible inducida por bupivacaína, y la hiperalgesia de rebote a corto plazo después la resolución del BNP. Estableciéndose la hipótesis de que este efecto protector estaría relacionado con evitar la degeneración de las células de Schwann[47].

Dos ensayos clínicos aleatorizados recientes dirigidos a evaluación de DR, investigaron los efectos de dexametasona perineural asociada a BNP, el primero fue con dosis de 3,3 mg para

abordaje interescalénico en artroscopia de hombro[48], y el segundo con dosis de 8 mg en bloqueos de plexo braquial para cirugías de fractura de muñeca y hombro[44], evidenciando que su adición reducía las puntuaciones del dolor en comparación con los que no recibían dexametasona perineural, incluso más allá de la duración del efecto analgésico del BNP. Por tanto, es posible que la dexametasona perineural pueda atenuar eficazmente el DR.

Acerca de su administración endovenosa, su dosis techo está cercana a los 8 mg con pequeñas diferencias al comparar con 10 mg[46]. Se ha descrito que esta vía es ligeramente menos eficaz en prolongar la duración del BNP en comparación a su administración perineural[49], pero la significancia clínica de esto parece no tener relevancia, dado que la calidad de evidencia es baja[46].

Específicamente su papel en el DR, Barry G et al., informaron que su falta de administración endovenosa perioperatoria se asociaba a mayor incidencia de DR en cirugía de extremidad superior ambulatoria (OR 1,78 IC (1, 12 - 2, 83). Destacando que dentro de los factores anestésicos estudiados, la administración de dexametasona intravenosa fue el único factor modificable que podría estar asociado con una reducción del DR[13], lo que sin duda es un hallazgo que justifica una mayor investigación.

Dexmedetomidina (DEX): Agonista selectivo de los receptores adrenérgicos α_2 , puede ser un adyuvante eficaz mediante administración perineural para los BNPs, prolongando la duración del bloqueo sensorial y motor[50].

Los estudios preclínicos y clínicos han descrito una duración prolongada de la analgesia cuando se añadió DEX a solución de bupivacaína, levobupivacaína o ropivacaína para bloqueos perineurales periféricos[51],[52]. Esto es respaldado por una revisión sistemática que evidencia que DEX perineural en bloqueos de plexo braquial, se asoció con un aumento de la duración media de la analgesia, bloqueo sensorial y bloqueo motor, respectivamente, en aproximadamente 4,5, 4 y 3 h, sin neurotoxicidad asociada[53].

Hasta la fecha, ningún estudio en seres humanos ha mostrado la presencia de neurotoxicidad cuando se utilizó DEX[54], en esta línea existe la posibilidad de que pueda ser un muy buen adyuvante en general, pero no la opción óptima en nervios que ya tienen un riego sanguíneo comprometido, como por ejemplo en neuropatía diabética[55].

En relación a la dosis óptima de DEX perineural, se ha determinado que 50 mcg maximizan la duración del bloqueo sensorial y minimizan los efectos adversos como bradicardia, hipotensión y sedación[53].

A la fecha existen 2 ensayos clínicos aleatorizados que evalúan su efecto en DR, el primero informó que la adición de DEX perineural en dosis de 100 mcg en BNPs abordaje interescalénico para cirugía artroscópica de hombro, retrasaba la aparición de DR en comparación al grupo sin DEX perineural (promedio 12,7 h y 9,4 h respectivamente, $p = 0,006$), pero la intensidad media de DR de los grupos no era significativamente diferente[56].

Un segundo estudio con DEX perineural en dosis total de 50 mcg en BNPs abordaje supraescapular y nervio axilar combinados, para cirugía artroscópica de hombro, también informó que el DR ocurrió más tarde en el grupo con DEX perineural, en

comparación al grupo que no recibió DEX perineural (promedio 36 h y 23 h respectivamente, $p = 0,007$), no obstante la intensidad de DR no fue significativamente diferente entre los dos grupos[57].

Ketamina: Los receptores NMDA desempeñan un papel fundamental en la analgesia perioperatoria, la ketamina como antagonista NMDA puede proporcionar diferentes efectos analgésicos a través de varias vías de administración[54].

La incertidumbre permanece detrás del mecanismo del efecto analgésico de la ketamina perineural. Actualmente, se atribuye principalmente al bloqueo del receptor NMDA, que puede prevenir la sensibilización central y abolir la hipersensibilidad[54], no obstante su uso como adyuvante no ha ganado popularidad debido a efectos secundarios como alucinaciones, y un posible potencial neurotóxico[40],[50].

Su rol como adyuvante en BNPs se ha estudiado en varios ensayos clínicos, que han mostrado resultados inconsistentes en prolongación de analgesia[58]-[60]. Su rol en DR se estudió en un ensayo clínico aleatorizado, que combinó ketamina perineural y sistémica, asociada a una combinación de BNPs ciático subglúteo y femoral en cirugía de reparación de ligamento cruzado anterior, no mostrando consistencia en disminuir el DR[61].

En vista de lo anterior, la literatura no respalda el uso de ketamina como adyuvante para los BNPs dado sus efectos adversos, prolongación de analgesia cuestionable y potencial retraso de descarga en contexto ambulatorio, por lo que no se recomienda su uso como adyuvante perineural.

En resumen, ninguno de los adyuvantes potenciales investigados hasta la fecha cumple con todos los criterios del complemento de anestésico local ideal, sin embargo, dexametasona y DEX muestran a la fecha un soporte mayor por parte de la evidencia científica.

En la actualidad a falta de mayores estudios prospectivos de coadyuvantes para DR, y según lo descrito previamente, sería recomendable seguir utilizando dexametasona sistémica en dosis de 8 mg para prolongar la duración del BNPs y un potencial efecto en la prevención del DR.

Bloqueo de nervio periférico continuo (BNPc)

Los BNPc mediante catéteres perineurales ofrecen ventajas que incluyen flexibilidad y control con respecto a la duración e intensidad del bloqueo[62].

En una revisión sistemática de 21 estudios que compararon BNPc con BNPs para analgesia postoperatoria, se evidenció que las puntuaciones de dolor fueron estadísticamente menores en los pacientes que recibieron BNPc en los días 0, 1 y 2 del posoperatorio, pero no superando el tercer día, observándose además que el consumo de opioides se redujo en el grupo de BNPc los días 1 y 2[63].

Su gran indicación corresponde a cirugías que podrían presentar dolor de intensidad de moderado a severo por más de 24 h, y en base a ello pueden proporcionar una experiencia de dolor superior y mitigar el DR[62]. Lamentablemente no son una solución perfecta considerando limitaciones como falla secundaria debido a desplazamiento del catéter, fuga de anestésico local, mal funcionamiento de la bomba, esquemas de dosificación sub óptimos y dificultades en la implementación de

programas de seguimiento de pacientes con BNPC[62].

Un ensayo clínico aleatorizado en pacientes sometidos a fijación por fractura de radio distal, comparó BNPs infraclavicular versus BNPC infraclavicular en relación a la aparición de DR y consumo de analgesia postoperatoria. Informó que el uso de BNPC no redujo significativamente el DR ni el uso de analgésicos entre las 8 y las 72 h posoperatorias[64]. A diferencia de otro ensayo que comparó BNP interescalénico continuo versus dosis única, posterior a la reparación abierta del manguito rotador, con respecto a la aparición de dolor postoperatorio durante las primeras 48 h, mostrando una menor incidencia de DR en el grupo con BNPC[21].

Probablemente estas diferencias en estudios se explique por distintas formas de evaluar el dolor, como también por regímenes de analgesia variables, y sumado al hecho de que la investigación en curso todavía no ha logrado determinar la superioridad de la dosificación en bolo intermitente programado sobre los esquemas de infusión continua o combinados, y por último es posible que las ventajas de un BNPC solo se apliquen a un subconjunto de técnicas de anestesia regional[1].

Bupivacaína liposomal

Una nueva modalidad analgésica es la bupivacaína liposomal, que facilita su liberación prolongada y que se ha promocionado como una estrategia eficaz para prolongar la duración de la analgesia hasta 72 h con BNPs[65].

En un metaanálisis, en comparación con bupivacaína estándar o la infiltración de ropivacaína en el lugar de la cirugía, no disminuyó el dolor posoperatorio a las 24 y 48 h, como tampoco el consumo de opioides a las 24, 48 y 72 h[66].

En otra revisión sistemática, se concluyó que no había datos adecuados para apoyar o refutar el uso de bupivacaína liposomal en BNPs[67].

Desde entonces, su uso está aprobado en entornos limitados, como infiltración local de sitios quirúrgicos, bloqueo del plano trasverso del abdomen y bloqueo interescalénico; sin embargo, no está ampliamente disponible en todos los países[37]. Por lo descrito, y la necesidad de mayor investigación en relación a su efecto en DR, no se recomienda su uso para mitigar este fenómeno.

Analgesia multimodal

En vista de una fisiopatología no complementada dilucidada y una contribución no despreciable de la sensibilización periférica al fenómeno de DR, es donde la atenuación de la respuesta inflamatoria local y sistémica secundaria al daño tisular cobra importancia como medida preventiva[6].

El concepto de analgesia multimodal hace referencia al uso de distintos fármacos y técnicas analgésicas que tienen interacciones aditivas, y posiblemente sinérgicas, para bloquear diversos objetivos farmacológicos, en parte minimizando los efectos secundarios observados con el uso de dosis más altas de cualquier agente y en última instancia reduciendo el DAP y la respuesta al estrés quirúrgico[26].

A pesar de que tampoco se cuenta con evidencia sólida del beneficio de la analgesia multimodal en el DR, como parte de una buena práctica clínica la medicación analgésica sistémica debe ir asociada independiente de la administración de un BNP

para lograr un control óptimo del DAP[11]t.

Dos ensayos clínicos aleatorizados no encontraron diferencias generales entre la anestesia regional y la anestesia general en el consumo de analgésicos posoperatorio después de la fijación de fractura de radio distal durante las primeras 24 h[14],[36]. Pero en ambos estudios la anestesia regional se asoció con DR y peores puntuaciones de dolor en las 24 h posteriores a la cirugía, realizando así una asociación entre anestesia regional y DR. Un aspecto a destacar en estos estudios es que no se administraron analgésicos postoperatorios como práctica de analgesia multimodal en los grupos que solo recibieron BNP.

Es importante comprender que la anestesia regional siempre ha tenido un papel que desempeñar en la minimización de las necesidades de opiáceos perioperatorios, pero ya no debe verse como una mera alternativa a la anestesia general, sino como un complemento de una estrategia anestésica multimodal global que a falta de mayor evidencia en DR sigue formando parte de una buena práctica clínica[37].

Conclusiones

El DR posterior a un BNPs, corresponde a la transición de un dolor bien controlado, mientras existe bloqueo de la transmisión nociceptiva, a un dolor severo y transitorio dentro de las 24 h posteriores a la ejecución del BNP.

La existencia de esta diferencia cuantificable en el dolor, todavía no presenta una fisiopatología totalmente dilucidada, pero a falta de evidencia que demuestre que el fenómeno sea secundario a la anestesia regional, no se puede descartar que el desenmascaramiento de la aferencia nociceptiva, una vez terminado el BNP y en ausencia de analgesia sistémica, sea el origen del DR.

Su naturaleza autolimitada, los mayores índices de satisfacción de los pacientes que reciben BNP, y la falta de mayores estudios prospectivos que evidencien un mayor consumo de opioides, siguen inclinando la balanza hacia los beneficios conocidos de la anestesia regional.

La importancia de consignar a los BNP como un elemento más de la estrategia de analgesia multimodal, sin dejar de lado una analgesia sistémica perioperatoria son por ahora la mejor forma de mitigación del fenómeno. El rol definitivo de adyuvantes prometedores como dexametasona y DEX, son tareas pendientes a resolver en estudios prospectivos futuros.

Referencias

- Desai N, El-Boghdady K, Albrecht E. Peripheral nerve blockade and novel analgesic modalities for ambulatory anesthesia. Vol. 33, *Current opinion in anaesthesiology*. NLM (Medline); 2020. p. 760–7. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000928>.
- Joshi G, Gandhi K, Shah N, Gadsden J, Corman SL. Peripheral nerve blocks in the management of postoperative pain: challenges and opportunities. Vol. 35, *Journal of Clinical Anesthesia*. Elsevier Inc.; 2016. p. 524–9. <https://doi.org/10.1016/j.jclina.2016.08.041>.
- Touray ST, de Leeuw MA, Zuurmond WW, Perez RS. Psoas compartment block for lower extremity surgery: a meta-analysis [Internet]. *Br J Anaesth*. 2008 Dec;101(6):750–60. [cited 2021

- Jan 9] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217340941> <https://doi.org/10.1093/bja/aen298> PMID:18945717
4. Hughes MS, Matava MJ, Wright RW, Brophy RH, Smith MV. Interscalene brachial plexus block for arthroscopic shoulder surgery: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Jul;95(14):1318–24. [cited 2021 Jan 9] Available from: <http://journals.lww.com/00004623-201307170-00014> <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01116> PMID:23864181
 5. Chan EY, Fransen M, Parker DA, Assam PN, Chua N. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery [Internet]. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014 [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009941.pub2/full>
 6. Muñoz-Leyva F, Cubillos J, Chin KJ. Managing rebound pain after regional anesthesia [Internet]. Vol. 73, *Korean Journal of Anesthesiology*. Korean Society of Anesthesiologists; 2020 [cited 2021 Jan 6]. p. 372–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274718/> <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00984> PMID:31274718
 7. Mariano ER, El-Boghdady K, Ilfeld BM. Using postoperative pain trajectories to define the role of regional analgesia in personalized pain medicine. *Anaesthesia* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2021 Jan 6];anae.15067. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.15067>
 8. Althaus A, Arránz Becker O, Moser KH, Lux EA, Weber F, Neugebauer E, et al. Postoperative Pain Trajectories and Pain Chronification-an Empirical Typology of Pain Patients [Internet]. *Pain Med.* 2018 Dec;19(12):2536–45. [cited 2021 Jan 4] Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/19/12/2536/5003350> <https://doi.org/10.1093/pm/pny099> PMID:29800281
 9. Pushpanathan E, Setty T, Carvalho B, Sultan P. A Systematic Review of Postoperative Pain Outcome Measurements Utilised in Regional Anesthesia Randomized Controlled Trials. Volume 2018. *Anesthesiology Research and Practice*. Hindawi Limited; 2018.
 10. Williams BA, Bottegall MT, Kentor ML, Irrgang JJ, Williams JP. Rebound pain scores as a function of femoral nerve block duration after anterior cruciate ligament reconstruction: retrospective analysis of a prospective, randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2007 May-Jun;32(3):186–92. <https://doi.org/10.1097/00115550-200705000-00003> PMID:17543812
 11. Lavand'homme P. Rebound pain after regional anesthesia in the ambulatory patient. Vol. 31, *Current opinion in anaesthesiology*. NLM (Medline); 2018. p. 679–84. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000651>.
 12. Dada O, González Zacarias A, Ongaiqui C, Echeverria-Villalobos M, Kushelev M, Bergese SD, et al. Does Rebound Pain after Peripheral Nerve Block for Orthopedic Surgery Impact Postoperative Analgesia and Opioid Consumption? A Narrative Review [Internet]. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep;16(18):3257. [cited 2021 Jan 4] Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/18/3257> <https://doi.org/10.3390/ijerph16183257> PMID:31491863
 13. Barry GS, Bailey JG, Sardinha J, Brousseau P, Uppal V. Factors associated with rebound pain after peripheral nerve block for ambulatory surgery. *Br J Anaesth* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2021 Jan 4]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091220309144>
 14. Rundgren J, Mellstrand Navarro C, Ponzer S, Regberg A, Serenius S, Enocson A. Regional or General Anesthesia in the Surgical Treatment of Distal Radial Fractures: A Randomized Clinical Trial [Internet]. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Jul;101(13):1168–76. [cited 2021 Jan 6] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274718/> <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00984> PMID:31274718
 15. Sunderland S, Yarnold CH, Head SJ, Osborn JA, Purssell A, Peel JK, et al. Regional versus general anesthesia and the incidence of unplanned health care resource utilization for postoperative pain after wrist fracture surgery: results from a retrospective quality improvement project [Internet]. *Reg Anesth Pain Med.* 2016 Jan-Feb;41(1):22–7. [cited 2021 Jan 4] Available from: <https://rapm.bmj.com/content/41/1/22> <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000325> PMID:26650425
 16. Sort R, Brorson S, Gögenur I, Nielsen JK, Møller AM. Rebound pain following peripheral nerve block anaesthesia in acute ankle fracture surgery: an exploratory pilot study [Internet]. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019 Mar;63(3):396–402. [cited 2021 Jan 4] Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/aas.13290> <https://doi.org/10.1111/aas.13290> PMID:30411313
 17. Womble TN, Comadoll SM, Dugan AJ, Davenport DL, Ali SZ, Srinath A, et al. Is supplemental regional anesthesia associated with more complications and readmissions after ankle fracture surgery in the inpatient and outpatient setting? *Foot Ankle Surg.* 2020 Aug. PMID:32917527
 18. Ding DY, Manoli A 3rd, Galos DK, Jain S, Tejwani NC. Continuous Popliteal Sciatic Nerve Block Versus Single Injection Nerve Block for Ankle Fracture Surgery: A Prospective Randomized Comparative Trial [Internet]. *J Orthop Trauma.* 2015 Sep;29(9):393–8. [cited 2021 Jan 4] Available from: <http://journals.lww.com/00005131-201509000-00002> <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000374> PMID:26165259
 19. Abdallah FW, Halpern SH, Aoyama K, Brull R. Will the real benefits of single-shot interscalene block please stand up? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. pp. 1114–29.
 20. Thillainadesan T, Lee C, Mandaleson A, Hardidge A, Weinberg L, Tan C. Rebound pain after shoulder surgery with interscalene brachial plexus blockade: how often? how bad? [Internet]. *J Pain Manag.* 2019;12(2):147–54. [cited 2021 Jan 6] Available from: <https://www-proquest-com.uchile.idm.oclc.org/docview/2275027513/A856B16FDF2047CDPQ1?accountid=14621>
 21. Kim JH, Koh HJ, Kim DK, Lee HJ, Kwon KH, Lee KY, et al. Interscalene brachial plexus bolus block versus patient-controlled interscalene indwelling catheter analgesia for the first 48 hours after arthroscopic rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018 Jul;27(7):1243–50. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.02.048> PMID:29605659
 22. Nobre LV, Cunha GP, Sousa PCCB de, Takeda A, Ferraro LHC. Peripheral nerve block and rebound pain: literature review. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed.)* 2019 Nov 1;69(6):587–93. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2019.10.009>.
 23. Gramke HF, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Sommer M, et al. Predictive factors of postoperative pain after day-case surgery [Internet]. *Clin J Pain.* 2009 Jul-Aug;25(6):455–60. [cited 2021 Jan 9] Available from: <http://journals.lww.com/00002508-200907000-00001> <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31819a6e34> PMID:19542791
 24. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after

- surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures [Internet]. *Anesthesiology*. 2013 Apr;118(4):934–44. [cited 2021 Jan 9] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392233/> <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3> PMID:23392233
25. Memtsoudis SG, Ma Y, Swamidoss CP, Edwards AM, Mazumdar M, Liguori GA. Factors influencing unexpected disposition after orthopedic ambulatory surgery [Internet]. *J Clin Anesth*. 2012 Mar;24(2):89–95. [cited 2021 Jan 9] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305625/> <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2011.10.002> PMID:22305625
 26. Chen YY, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. *Anaesthesia* [Internet]. [cited 2021 Jan 11];76:8–17. Available from: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.15256> <https://doi.org/10.1111/anae.15256>
 27. Kolarczyk LM, Williams BA. Transient heat hyperalgesia during resolution of ropivacaine sciatic nerve block in the rat [Internet]. *Reg Anesth Pain Med*. 2011 May-Jun;36(3):220–4. [cited 2021 Jan 4] Available from: <http://www.ncrr.nih.gov/> <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e3182176f5a> PMID:21451438
 28. Janda A, Lydic R, Welch KB, Brummett CM. Thermal hyperalgesia after sciatic nerve block in rat is transient and clinically insignificant [Internet]. *Reg Anesth Pain Med*. 2013 Mar-Apr;38(2):151–4. [cited 2021 Jan 6] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23386052/> <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e3182813aae> PMID:23386052
 29. Verlinde M, Hollmann MW, Stevens MF, Hermanns H, Werdehausen R, Lirk P. Local anesthetic-induced Neurotoxicity [Internet]. Volume 17. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2016. p. 339. [cited 2021 Jan 9], Available from www.mdpi.com/journal/ijms
 30. Rivat C, Bollag L, Richebé P. Mechanisms of regional anaesthesia protection against hyperalgesia and pain chronicization [Internet]. Vol. 26, *Current Opinion in Anaesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2013 [cited 2021 Jan 11]. p. 621–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23995064/>
 31. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T, et al. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review [Internet]. Vol. 123, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2021 Jan 11]. p. 335–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303268/>
 32. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain—from mechanisms to treatment. *Pain Reports* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Jan 9];2(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2811767/> PMID:2811767
 33. Roberts SL, Stout A, Dreyfuss P. Review of Knee Joint Innervation: Implications for Diagnostic Blocks and Radiofrequency Ablation [Internet]. *Pain Med*. 2020 May;21(5):922–38. [cited 2021 Jan 9] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31407791/> <https://doi.org/10.1093/pm/pnz189> PMID:31407791
 34. Lehmann LJ, Loosen G, Weiss C, Schmittner MD. Interscalene plexus block versus general anaesthesia for shoulder surgery: a randomized controlled study [Internet]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015 Feb;25(2):255–61. [cited 2021 Jan 14] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829053/> <https://doi.org/10.1007/s00590-014-1483-3> PMID:24829053
 35. Sunderland S, Yarnold CH, Head SJ, Osborn JA, Pursell A, Peel JK, et al. Regional Versus General Anesthesia and the Incidence of Unplanned Health Care Resource Utilization for Postoperative Pain After Wrist Fracture Surgery Results From a Retrospective Quality Improvement Project Background and Objectives: The establishment at our center of a. 2015 [cited 2021 Jan 12]; Available from: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-check->
 36. Galos DK, Taormina DP, Crespo A, Ding DY, Sapienza A, Jain S, et al. Does Brachial Plexus Blockade Result in Improved Pain Scores After Distal Radius Fracture Fixation? A Randomized Trial [Internet]. *Clin Orthop Relat Res*. 2016 May;474(5):1247–54. [cited 2021 Jan 5] Available from: [https://link.springer-com.uchile.idm.oclc.org/article/10.1007/s11999-016-4735-1](https://link.springer.com.uchile.idm.oclc.org/article/10.1007/s11999-016-4735-1) <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4735-1> PMID:26869374
 37. Albrecht E, Chin KJ. Advances in regional anaesthesia and acute pain management: a narrative review [Internet]. *Anaesthesia*. 2020 Jan;75(S1 Suppl 1):e101–10. [cited 2021 Jan 7] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.14868> <https://doi.org/10.1111/anae.14868> PMID:31903582
 38. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, et al. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children [Internet]. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018 [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36080861/> PMID:36080861
 39. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. Schwentner C, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2021 Jan 9];10(9):e0137312. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0137312> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137312>
 40. Desai N, Kirkham KR, Albrecht E. Local anaesthetic adjuncts for peripheral regional anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia* [Internet]. [cited 2021 Jan 12];76:100–9. Available from: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.15245> <https://doi.org/10.1111/anae.15245>
 41. Knight JB, Schott NJ, Kentor ML, Williams BA. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants [Internet]. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Oct;28(5):598–604. [cited 2021 Jan 10] Available from: <http://journals.lww.com/00001503-201510000-00019> <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000222> PMID:26207854
 42. Albrecht E, Kern C, Kirkham KR. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks [Internet]. Vol. 70, *Anaesthesia*. Blackwell Publishing Ltd; 2015 [cited 2021 Jan 10]. p. 71–83. Available from: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.12823>
 43. Albrecht E, Reynvoet M, Fournier N, Desmet M. Dose-response relationship of perineural dexamethasone for interscalene brachial plexus block: a randomised, controlled, triple-blind trial [Internet]. *Anaesthesia*. 2019 Aug;74(8):1001–8. [cited 2021 Jan 10] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.14650> <https://doi.org/10.1111/anae.14650> PMID:30973188
 44. Fang J, Shi Y, Du F, Xue Z, Cang J, Zhang X. The effect of perineural dexamethasone on rebound pain after ropivacaine single-injection nerve block: A randomized controlled trial. 2020;1–15.

45. Albrecht E, Kern C, Kirkham KR. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks [Internet]. Vol. 70, *Anaesthesia*. Blackwell Publishing Ltd; 2015 [cited 2021 Jan 12]. p. 71–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123271/>
46. 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 [Internet]. Vol. 120, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2018 [cited 2021 Jan 31]. p. 212–27. Available from: www.crd.york.ac.uk/
47. An K, Elkassabany NM, Liu J. Dexamethasone as adjuvant to bupivacaine prolongs the duration of thermal antinociception and prevents bupivacaine-induced rebound hyperalgesia via regional mechanism in a mouse sciatic nerve block model. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 9 [cited 2021 Jan 4];10(4). Available from: </pmc/articles/PMC4391940/?report=abstract>
48. Morita S, Oizumi N, Suenaga N, Yoshioka C, Yamane S, Tanaka Y. Dexamethasone added to levobupivacaine prolongs the duration of interscalene brachial plexus block and decreases rebound pain after arthroscopic rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020 Sep;29(9):1751–7. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2020.04.019> PMID:32815804
49. 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 [Internet]. *Br J Anaesth*. 2017 Aug;119(2):183–91. [cited 2021 Jan 10] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000709121733283X> <https://doi.org/10.1093/bja/aex191> PMID:28854551
50. Prabhakar A, Lambert T, Kaye RJ, Gagnard SM, Ragusa J, Wheat S, et al. Adjuvants in clinical regional anesthesia practice: A comprehensive review. Vol. 33, *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. Bailliere Tindall Ltd; 2019. p. 415–23.
51. Brummett CM, Hong EK, Janda AM, Amodeo FS, Lydic R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current [Internet]. *Anesthesiology*. 2011 Oct;115(4):836–43. [cited 2021 Jan 10] Available from: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/115/4/836/255505/0000542-201110000-00035.pdf> <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318221fcc9> PMID:21666435
52. Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat [Internet]. *Anesthesiology*. 2008 Sep;109(3):502–11. [cited 2021 Jan 10] Available from: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/109/3/502/245301/0000542-200809000-00021.pdf> <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318182c26b> PMID:18719449
53. 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 [Internet]. Vol. 118, *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2017 [cited 2021 Jan 10]. p. 167–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28100520/>
54. Krishna Prasad GV, Khanna S, Jaishree S. Review of adjuvants to local anesthetics in peripheral nerve blocks: Current and future trends [Internet]. Vol. 14, *Saudi Journal of Anaesthesia*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020 [cited 2021 Jan 10]. p. 77–84. Available from: <https://www.saudija.org/article.asp?issn=1658-354X;year=2020;volume=14;issue=1;spage=77;epage=84;aulast=Krishna>
55. Lirk P, Brummett CM. Regional anaesthesia, diabetic neuropathy, and dexmedetomidine: a neurotoxic combination? [Internet]. Vol. 122, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2021 Mar 25]. p. 16–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psym.2018.05.003>
56. Hwang JT, Jang JS, Lee JJ, Song DK, Lee HN, Kim DY, et al. Dexmedetomidine combined with interscalene brachial plexus block has a synergistic effect on relieving postoperative pain after arthroscopic rotator cuff repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Jul;28(7):2343–53. [cited 2021 Jan 5] <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05799-3> PMID:31773201
57. Lee JJ, Kim DY, Hwang JT, Song DK, Lee HN, Jang JS, et al. Dexmedetomidine combined with suprascapular nerve block and axillary nerve block has a synergistic effect on relieving postoperative pain after arthroscopic rotator cuff repair. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2021 Jan 10];1–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06288-8>
58. Kulkarni KR, Kadam AI, Namazi IJ. Efficacy of stellate ganglion block with an adjuvant ketamine for peripheral vascular disease of the upper limbs [Internet]. *Indian J Anaesth*. 2010 Nov;54(6):546–51. [cited 2021 Jan 31] Available from: <https://www.ijaweb.org/article.asp?issn=0019-5049;year=2010;volume=54;issue=6;spage=546;epage=551;aulast=Kulkarni> <https://doi.org/10.4103/0019-5049.72645> PMID:21224973
59. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, Langlois M, Sessler DI, Fletcher D. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* [Internet]. 2005 Feb [cited 2021 Jan 31];100(2):475–80. Available from: </pmc/articles/PMC1388093/?report=abstract> <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000142117.82241.DC>
60. Lee IO, Kim WK, Kong MH, Lee MK, Kim NS, Choi YS, et al. No enhancement of sensory and motor blockade by ketamine added to ropivacaine interscalene brachial plexus blockade [Internet]. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Aug;46(7):821–6. [cited 2021 Jan 31] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12139537/> <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460711.x> PMID:12139537
61. Zhu T, Gao Y, Xu X, Fu S, Lin W, Sun J. Effect of Ketamine Added to Ropivacaine in Nerve Block for Postoperative Pain Management in Patients Undergoing Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Randomized Trial [Internet]. *Clin Ther*. 2020 May;42(5):882–91. [cited 2021 Jan 6] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/uchile.idm.oclc.org/32247522/> <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.004> PMID:32247522
62. Ilfeld BM. Continuous Peripheral Nerve Blocks: An Update of the Published Evidence and Comparison with Novel, Alternative Analgesic Modalities [Internet]. Vol. 124, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2021 Jan 10]. p. 308–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/uchile.idm.oclc.org/27749354/>
63. Bingham AE, Fu R, Horn JL, Abrahams MS. Continuous peripheral nerve block compared with single-injection peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. *Reg Anesth Pain Med*. 2012 Nov-

- Dec;37(6):583–94. [cited 2021 Jan 10] Available from: <https://rapm.bmj.com/content/37/6/583> <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e31826c351b> PMID:23080349
64. Ganta A, Ding D, Fisher N, Lavery J, Jain S, Tejwani NC. Continuous infraclavicular brachial block versus single-shot nerve block for distal radius surgery: A prospective randomized control trial. *Journal of Orthopaedic Trauma* [Internet] Lippincott Williams and Wilkins; 2018. pp. 22–6. [cited 2021 Jan 4], Available from <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.uchile.idm.oclc.org/29040231/> <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001021>.
65. Ilfeld BM, Viscusi ER, Hadzic A, Minkowitz HS, Morren MD, Lookabaugh J, et al. Safety and Side Effect Profile of Liposome Bupivacaine (Exparel) in Peripheral Nerve Blocks [Internet]. *Reg Anesth Pain Med*. 2015 Sep-Oct;40(5):572–82. [cited 2021 Jan 6] Available from: <https://rapm.bmj.com/lookup/doi/10.1097/AAP.0000000000000283> <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000283> PMID:26204387
66. Lambrechts M, O'Brien MJ, Savoie FH, You Z. Liposomal extended-release bupivacaine for postsurgical analgesia. *Patient Prefer Adherence*. 2013 Sep;7:885–90. [cited 2021 Jan 10] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043932/> PMID:24043932
67. Hamilton TW, Athanassoglou V, Trivella M, Strickland LH, Mellon S, Murray D, et al. Liposomal bupivacaine peripheral nerve block for the management of postoperative pain. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011476.pub2>.