

Uso de Fármacos Coadyuvantes de los Anestésicos Locales en Anestesia Regional Pediátrica para el Manejo del Dolor Agudo Postoperatorio

Use of Coadjuvant Drugs of Local Anesthetics in Pediatric Regional Anesthesia for Acute postoperative Pain Management

Morales, Camila ⁽¹⁾; Contreras-Domínguez, Víctor ⁽²⁾; Contreras, Felipe ⁽³⁾; Carbonell-Bellolio, Paulina ⁽⁴⁾

Resumen

La anestesia regional pediátrica, ya sea los bloqueos neuroaxiales como periféricos, constituye actualmente un pilar fundamental en el manejo analgésico multimodal orientado a los periodos intra y postoperatorio; facilitando una recuperación postquirúrgica óptima y un alta precoz en niños. La inyección única de anestésicos locales en el bloqueo regional posee una duración limitada. Para conocer las técnicas y fármacos coadyuvantes de los anestésicos locales disponibles, destinados a prolongar la duración del bloqueo en inyección única, hemos efectuado una revisión del uso de fármacos coadyuvantes de los anestésicos locales utilizados, describiendo los mecanismos de acción, la evidencia clínica de sus beneficios; como también, la incidencia de complicaciones y los riesgos asociados a su uso.

Palabras Clave: dolor, anestesia, niños.

Abstract

Pediatric regional anesthesia, whether neuro axial or peripheral nerve blocks, is currently a base in multimodal analgesic management aimed at the intra and postoperative periods; enabling optimal postoperative recovery and early discharge in children. Single injection of local anesthetics in regional blockade has a limited duration. In order to know the techniques and adjuvant drugs of the available local anesthetics, designed to prolong the duration of block in single injection, we have reviewed the use of adjuvants, describing the mechanisms of action, the clinical evidence of their benefits; as well as, the incidence of complications and the risks associated with its use.

Keywords: pain, anesthesia, child.

(1) Médico Residente de Anestesiología. Universidad de Concepción. Chile.

(2) Médico Anestesiólogo, MSc. PhD. MBA. Servicio de Urgencia y Anestesia Hospital Clínico Regional de Concepción. Chile.

(3) Interno de Medicina. Universidad San Sebastián. Concepción. Chile.

(4) Médico Anestesiólogo. MBA. Servicio de Urgencia Hospital Clínico Regional de Concepción. Chile.

Introducción

El dolor asociado a cirugías menores, ampliamente realizadas en la población pediátrica, puede extenderse en el postoperatorio, sin embargo, el uso de catéteres de infusión continua parece desproporcionado, ya que éstos se encuentran habitualmente indicados en pacientes beneficiarios de una cirugía mayor (1). En este contexto, a pesar del uso de anestésicos locales (AL) de larga duración en la técnica de dosis única de bloqueo de nervio periférico o caudal, es frecuente que ésta sea insuficiente para obtener adecuada cobertura analgésica las primeras 24 horas postoperatorias, período postquirúrgico habitualmente más doloroso y angustiante. Es en este escenario clínico donde surge la inquietud de prolongar el bloqueo analgésico de dosis única el mayor tiempo posible, con el apoyo de fármacos coadyuvantes, considerando al menos un 50% de prolongación como cifra objetivo y satisfactoria. Ya en 2002, Sanders (2) reportó que la mayoría de los anestesiólogos del Reino Unido (58%) usaban periódicamente fármacos coadyuvantes de los AL en los bloqueos caudales, entre ellos opioides (Morfina/Fentanil), alfa2 agonistas (Clonidina), y Ketamina/S-Ketamina (3); ésta última en desuso luego de un reporte de neurotoxicidad publicado en 2007 por el grupo científico de la Sociedad Alemana de Anestesia Pediátrica (4). Considerando las múltiples ventajas de un bloqueo nervioso de duración extendida, tales como menor stress intra y postquirúrgico, menor requerimiento de analgésicos endovenosos y, con esto, sus efectos indeseables asociados

(somnolencia, náuseas/vómitos, tolerancia precoz, etc), mayor comodidad, menor estancia hospitalaria y alta precoz (reducción de costos asociados), los adyuvantes mejorarían la calidad y duración del bloqueo, teniendo en cuenta que presentan distintos perfiles de eficacia y seguridad, según cada escenario clínico (5).

Consideraciones especiales en la población pediátrica Evaluación del dolor

No obstante la amplia validación de las escalas para cuantificar el dolor en niños, siempre es necesario considerar otros factores de importancia, tales como: los signos vitales, la conducta ante el dolor informado por los padres y la severidad que ellos puedan apreciar, el consumo de analgésicos y demás factores psicosociales como la ansiedad y el estado de ánimo (6).

Bloqueos regionales e instalación de catéteres bajo sedación profunda/anestesia general

La realización de bloqueos regionales con o sin instalación de catéteres corresponde a la práctica clínica habitual en anestesia pediátrica, aunque todavía es controversial, debido a que existe escasa evidencia de su seguridad. En un estudio prospectivo de 53.564 pacientes pediátricos, donde se incluyeron tanto bloqueos de nervio periférico como neuroaxiales, Taenzer et al. (7) demostraron que la seguridad de administración de bloqueos anestésicos en niños era similar bajo anestesia general (AG) como en pacientes con sedación o despiertos, planteando que debería persistir su administración bajo AG como el estándar de cuidado en esta población.

Anatomía pequeña y gran proximidad con estructuras vitales

Debido a la particular anatomía de los infantes, la utilización de ultrasonido es recomendada (8), ofreciendo múltiples ventajas en relación con las técnicas de anestesia regional realizadas siguiendo las referencias anatómicas. Dentro de los beneficios de efectuar los bloqueos regionales en niños ecoguiados, podemos destacar los siguientes: mejor exactitud, eficacia (aumentando calidad y duración de analgesia), seguridad de la anestesia regional, menores dosis de anestésicos locales (AL), disminuyendo la cantidad de AL a utilizar. Características observadas tanto en técnicas periféricas como neuroaxiales (9).

Dosificación de anestésicos locales

El cálculo de las dosis máximas posibles de emplear de AL en niños se basa fundamentalmente en la edad y peso del paciente, tipo de cirugía y la duración deseada de la analgesia. Se requieren más estudios para definir la dosis tope segura en bloqueos neuroaxiales y periféricos en niños, ya que actualmente se reporta una gran variabilidad en la dosificación utilizada en los distintos centros. Cabe señalar también, la baja incidencia de intoxicación por AL observada en infantes, siendo el promedio de incidencia de presentación de 0,005% (IC 95%) (10).

Adyuvantes en anestesia regional

El uso de adyuvantes en combinación con AL de larga acción puede no solo prolongar la duración analgésica, si no también mejorar su calidad y evitar posibles efectos secundarios de los AL, como debilidad muscular por bloqueo

motor, al permitir utilizar dosis de éstos que por sí solas no producirían un bloqueo nervioso sensitivo confiable. Además, es importante mencionar la reducción de los requerimientos de anestésicos generales intraoperatorios, un despertar y recuperación más tranquilos, con disminución en la incidencia de delirium y calofríos en la sala de recuperación (11). Como mencionamos anteriormente, en contexto de analgesia postoperatoria, un cambio $\geq 50\%$ al utilizar un agente coadyuvante, comparado con la práctica estándar establecida es aceptado como clínicamente relevante (1). Los requisitos que debe tener un fármaco coadyuvante de los AL para su uso en la práctica clínica pediátrica se resumen en la Tabla 1.

1. Debe existir evidencia científica sólida que recomiende el beneficio de su uso.
2. Debe existir información suficiente sobre su mecanismo de acción.
3. El perfil de los efectos secundarios debe ser tolerable en comparación con el de los AL sin coadyuvantes.
4. Disponibilidad de preparación sin conservantes.
5. Problemas potenciales de seguridad generados por su uso deben ser aceptables en estudios con animales.

Tabla 1: Requisitos de un fármaco coadyuvante de los AL para su uso en la práctica clínica en niños.

Tomado de: Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, Lönnqvist PA, De Oliveira GS Jr, de Leon Casasola O et al. *The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia. Reg Anesth Pain Med. 2018; 43: 211–216.*

Muchos adyuvantes han sido utilizados en asociación a bloqueo caudal en niños con resultados desalentadores por diversos motivos, entre ellos, la falta de eficacia como es el caso de los opioides sintéticos (12), efectos secundarios inaceptables como náuseas y vómitos excesivos, asociados al uso de buprenorfina y neostigmina (13) o la ausencia de pruebas validadas de toxicidad al administrar en proximidad al neuroeje, en el caso del midazolam. En la actualidad, estos medicamentos no están recomendados para su uso en la práctica clínica (1).

En contraposición, se reconoce a la morfina pura sin preservantes como el adyuvante más potente para la prolongación de una dosis única de bloqueo caudal; proporcionando hasta 24 hrs. de analgesia postoperatoria de buena calidad, pero asociada a efectos indeseables como náuseas y vómitos, prurito e íleo, además de la necesidad de monitorización prolongada del paciente por riesgo de depresión respiratoria tardía, limitaciones que han restringido su uso (14). Su efectividad, en comparación con los opioides lipófilos sintéticos, se atribuye a la naturaleza hidrófila de la morfina.

En un reciente metaanálisis, Lönnqvist PA (1) evidenció que la utilización de clonidina como adyuvante de los AL en anestesia caudal en niños, produce un aumento del tiempo de la analgesia de 50% en relación a los AL de larga duración en bolo único.

Recientemente, la dexmedetomidina, un alfa-2-agonista selectivo, aparece como una alternativa promisoriosa. Ha demostrado su utilidad como coadyuvante de los AL, al prolongar el efecto de éstos en bloqueos de nervios periféricos hasta en un 60% en adultos sanos (15). Algunos estudios buscan validar su utilización en la práctica clínica pediátrica. En el caso de anestesia caudal en niños, se ha validado su utilización, prolongando significativamente la duración del bloqueo; sin mayor incidencia de efectos adversos con respecto a la utilización de bupivacaína sola (16).

Mecanismos de acción de Agentes Coadyuvantes

Agonistas alfa 2 (Clonidina-Dexmedetomidina)

Vía neuroaxial, ejercen su efecto por agonismo en receptor adrenérgico alfa 2 de la asta dorsal de la médula espinal, disminuyendo la disponibilidad de noradrenalina.

En los bloqueos de nervios periféricos y, dada la ausencia de receptores alfa 2 agonistas a este nivel, su acción como coadyuvante analgésico está dada, gracias a la capacidad de producir interferencia con la corriente de hiperpolarización activada por catión (corriente IH), que es necesaria para el retorno a la conductividad normal después de una despolarización nerviosa (1). Por lo tanto, los agonistas alfa-2 interferirán con la conductividad nerviosa de una manera similar a los AL y también podrían producir selectividad sensorial, ya que este efecto parece ser más pronunciado en las fibras C (nociceptivas) que en las fibras A-alfa (motoras).

Los efectos adversos presentados con el uso de estos coadyuvantes, a pesar de su baja incidencia, pueden ser importantes. Los principales son la sedación, bradicardia e hipotensión.

Morfina

Vía neuroaxial (uso intratecal y peridural), ejerce su acción en la sustancia gris ubicada en el asta dorsal de la médula espinal, con mayor proporción de diseminación rostral dado su carácter hidrófilo con un depuramiento desde el líquido cefalorraquídeo 10 veces menor (2,81 ml/kg/minuto) que el de opioides lipófilos como el sufentanil (27 ml/kg/minuto), explicando su mayor permanencia en el LCR y prolongación de su efecto analgésico (17); como también, la aparición de efectos adversos dosis-dependiente, tales como depresión respiratoria, prurito y náuseas y vómitos.

Ketamina racémica y S- Ketamina

Ejerce su efecto por antagonismo en los receptores NMDA. Actualmente, su empleo no se encuentra recomendado por vía neuroaxial ni como adyuvante en BNP (1).

Dexametasona

En el bloqueo de nervio periférico su mecanismo de acción es aún incierto. Fuera de sus efectos ya conocidos a nivel de la cascada inflamatoria, parece desarrollar un incremento en la actividad de los canales de potasio inhibitorios en las fibras nociceptivas tipo C. Estudios de su uso como coadyuvante de BNP no han reportado efectos adversos o neurotoxicidad atribuible a la dexametasona (18).

Coadyuvantes para bloqueos neuroaxiales en pediatría

En relación con el empleo de fármacos coadyuvantes en los bloqueos neuroaxiales, podemos mencionar que existe evidencia científica relacionada con el uso de clonidina que respalda su efecto beneficioso como adyuvante en la configuración del bloqueo caudal y en infusión epidural continua (14). Con respecto a Dexmedetomidina, se demostró también, que es capaz de prolongar el alivio del dolor postoperatorio cuando se usa en bloqueo caudal. El efecto analgésico de ésta parece ser similar a la Clonidina, a pesar de la considerable diferencia en la vida media de eliminación entre ambas (19).

En un interesante estudio prospectivo, Al-Zaben et al. (20) estudiaron comparativamente el uso de bupivacaína sola o asociada a dos dosis de dexmedetomidina (1 y 2 mcg/kg) vía caudal en pacientes pediátricos sometidos a cirugía infraumbilical. Se midió el tiempo transcurrido hasta el primer rescate de analgesia solicitado; que fue significativamente mayor en los grupos con dexmedetomidina (809 y 880 minutos, respectivamente), en comparación con el grupo de bupivacaína sola: 396 min (IC del 95%, $P < 0,001$). Se observó, además, un requerimiento analgésico significativamente mayor en las primeras 24 horas postoperatorias en el grupo de bupivacaína sola. La dosis de 1 mcg/kg de dexmedetomidina logró una prolongación comparable de analgesia postoperatoria a la de 2 mcg/kg, con una duración más corta de la sedación postoperatoria y una menor incidencia de efectos secundarios.

Ketamina racémica y S-Ketamina

Produce un efecto adyuvante útil en el establecimiento de bloqueos caudales cuando se administra en conjunto con el AL y parece ser más efectiva para prolongar la analgesia postoperatoria, en comparación con la clonidina. La S-ketamina también puede ser utilizada, si se trata de una solución sin conservantes (19).

Sin embargo, los datos en relación a la toxicidad espinal de estudios efectuados en animales sugieren que la ketamina debe ser evitada en recién nacidos y lactantes, debido al riesgo potencial de un aumento de la apoptosis neuronal dentro de la médula espinal (19).

Morfina sin conservantes

Los datos de dosis-respuesta están claramente definidos y han concluido que aumentar la dosis a más de 50 mcg/kg para prolongar el efecto analgésico, inicia también el aumento del riesgo de depresión respiratoria, por lo que dosis superiores no son recomendadas (20). Estos hallazgos han sido confirmados en un reciente estudio realizado por Baduni et al. (21).

En la Tabla 2 se pueden apreciar los diferentes tipos de coadyuvantes de AL avalados para ser utilizados en la práctica clínica de anestesia regional neuroaxial en niños y las dosis recomendadas por los diferentes autores.

Técnica neuroaxial	Coadyuvantes sugeridos y dosis
Bloqueo espinal	Clonidina 1 mcg/kg Morfina 10-30 mcg/kg
Bloqueo caudal (exprematuro, neonatos y < 1 año)	Clonidina 1 mcg/kg
Bloqueo caudal (> 1 año)	Clonidina 1-2 mcg/kg Dexmedetomidina 1 mcg/kg S-Ketamina 0,5 mcg/kg Morfina 30-50 mcg/kg
Bloqueo peridural continuo con punta de catéter en localización óptima	Clonidina 0,1 mcg/kg/h
Bloqueo peridural continuo con punta de catéter en localización subóptima	Morfina 30-50 mcg/kg, inyección intermitente entre 1 a 3 veces por día

Tabla 2: Coadyuvantes sugeridos y dosis recomendada según técnica anestésica.

Tomado de: Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, Lönnqvist PA, De Oliveira GS Jr, de Leon Casasola O et al. *The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia. Reg Anesth Pain Med. 2018; 43: 211-216.*

Adyuvantes para bloqueos de nervio periférico en pediatría

En la población pediátrica, en 2007 Cucchiari y Ganesh (22) demostraron que el uso de clonidina como coadyuvante de los AL en BNP de múltiples ubicaciones se asocia con una prolongación de duración de la analgesia del orden de 20 a 50%.

En un reciente metaanálisis, realizado por Lundblad y Lonnqvist (14), se concluyó que el uso complementario de los agonistas alfa-2 (Clonidina y Dexmedetomidina), junto con los AL en el contexto BNP en los niños, produce efectos beneficiosos en relación a la prolongación del bloqueo y disminución en necesidad de analgésicos suplementarios durante las primeras 24 horas postoperatorias. En otro metaanálisis de Lundblad et al. (23), no se evidenciaron efectos adversos importantes asociados al uso de estos fármacos; hallazgos que pudiesen brindar apoyo para recomendar el uso de agonistas alfa-2 en niños.

La clonidina, utilizada como coadyuvante de bupivacaína 0,25% y en dosis de 1 mcg/kg para bloqueo de nervio infraorbitario en cirugía de reparación de labio leporino en niños, aumentó significativamente el tiempo de analgesia y disminuyó los requerimientos analgésicos, sin efectos adversos asociados (24). Petroheilou et al. (25) estudiaron el uso de clonidina en una dosis de 2mcg/Kg como coadyuvante de la ropivacaína al 0,2% para bloqueo de nervio ciático poplíteo en niños beneficiarios de una cirugía ortopédica de pie. El uso de ésta como

coadyuvante logró una analgesia prolongada y excelentes índices de satisfacción de pacientes y sus padres; con ausencia de efectos adversos asociados, tales como náuseas y/o vómitos, bradicardia e hipotensión arterial. Un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, realizado en niños entre 1 y 8 años, asoció dexmedetomidina como coadyuvante a la ropivacaína en bloqueo ilio-inguinal, con administración de una dosis única para cirugía de herniorrafía. Se demostró el beneficio del uso de la dexmedetomidina en prolongar la duración de analgesia efectiva (primera solicitud de analgesia de rescate) en un 88% con respecto a ropivacaína sola. Además, se obtuvo puntuaciones más bajas de dolor en la unidad recuperación (26). Sin duda, que los resultados obtenidos por los investigadores son alentadores; pero no obstante lo antes mencionado, es muy necesaria la realización de nuevas investigaciones adicionales, que analicen un mayor número de pacientes para verificar la seguridad y la eficacia de su utilización por vía perineural en población pediátrica (27). La dexametasona ha sido empleada como adyuvante perineural y sistémica con resultados disímiles. En una reciente revisión sistémica y metaanálisis de Chong et al. (28) se evidenció que la dexametasona perineural, pero no la endovenosa, prolonga la duración del bloqueo sensitivo y motor, como también, la analgesia post operatoria en pacientes adultos. Recientemente, Murni Sari Ahmad et al.(29), en un estudio realizado en niños, administraron una dosis única intravenosa de dexametasona (0,5 mg/kg), a pacientes beneficiarios de una anestesia caudal. A la luz de sus resultados, la dexametasona por vía intravenosa aumenta la intensidad y la duración de la analgesia caudal, y disminuye el consumo de analgésicos de rescate; sin efectos mayores.

Sin embargo, debido a que existe evidencia científica muy limitada en relación con el uso de la dexametasona por diferentes vías de administración, ya sea intravenosa o perineural, se hace necesario más y mejores estudios en el futuro, como para recomendar de manera fehaciente su uso en pacientes pediátricos. Actualmente, no se recomienda el uso de corticoesteroides como coadyuvantes de los AL en niños (11).

En la Tabla 3, se aprecia que solo la clonidina está actualmente avalada como coadyuvante de los AL utilizados en la práctica clínica de bloqueos nerviosos periféricos en niños; se informa las dosis recomendadas por los autores (24).

Coadyuvante sugerido en BNP	Dosis
Clonidina	Dosis única: 1-2 mcg/kg Infusión continua: 0,1 mg/kg/h

Tabla 3: Coadyuvante y dosis sugerida en BNP

Tomado de: Lundblad M, Trifa M, Kaabachi O, Ben Khalifaet S, Fekih Hassen A, Engelhardt T, et al. *Alpha-2 adrenoceptor agonists as adjuncts to peripheral nerve blocks in children: a meta-analysis. Paediatr Anaesth. 2016; 26: 232-38.*

Conclusión

La utilización de fármacos coadyuvantes de los AL en la práctica clínica de la anestesia regional pediátrica permite aumentar el tiempo de analgesia en el periodo post operatorio inmediato, reducir el consumo de fármacos analgésicos de rescate y facilitar una descarga precoz y segura de los niños beneficiarios de estas técnicas. No obstante, el empleo de estos fármacos debe ser realizado de manera criteriosa, utilizando las menores dosis posibles que otorguen los beneficios esperados y cuidando en todo momento la seguridad de nuestros pacientes.

Conflicto de Interés:

Autor (es) no declaran conflicto de interés en el presente trabajo:

Recibido el 28 de febrero de 2019, aceptado sin corrección para publicación el 17 de marzo de 2019.

Correspondencia a:
Dr. Víctor Contreras-Domínguez.
Hospital Clínico Regional de Concepción.
Concepción. Chile.
E mail: dr.vcontreras@gmail.com

Referencias Bibliográficas

- (1) Lönnqvist PA. Adjuncts should always be used in pediatric regional anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2015; 25 (1): 100–6.
- (2) Sanders JC. Paediatric regional anaesthesia, a survey of practice in the United Kingdom. *Br J Anaesth.* 2002; 89 (5): 707–710.
- (3) Eich C, Strauss J. Prompt and powerful effect of a practice guideline on caudal adductives. *Pediatr Anesth* 2009; 19(3): 271–272.
- (4) Vranken JH, Troost D, de Haan P, Pennings FA, van der Vegt MH, Dijkgraaf MK et al. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S (+)-ketamine. *Anesthesiology.* 2006 (10); 105: 813–818.
- (5) Eizaga Rebollar R, Garcia Palacios MV, Morales Guerrero J, Torres Morera LM. Bloqueos centrales en Pediatría: una revisión de la literatura actual. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2016; 63(2): 91-100.
- (6) Visoju M. Paediatric regional anaesthesia: a current perspective. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015; 28(5): 577-82.
- (7) Taenzer AH, Walker BJ, Bosenberg AT, Martin L, Suresh S, Polaner DM, et al. Asleep Versus Awake: Does It Matter? Pediatric Regional Block Complications by Patient State: A Report from the Pediatric Regional Anesthesia Network. *Reg Anesth Pain Med.* 2014; 39(4): 279-83.
- (8) Ahiskalioglu A, Murat Yayik A, Ahiskalioglu EO, Ekinci M, Gölboyu BE, Celik EC, et al. Ultrasound-guided versus conventional injection for caudal block in children: A prospective randomized clinical study. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2018 (44): 91–96.
- (9) Lam DK, Corry GN, Tsui BC. Evidence for the Use of Ultrasound Imaging in Pediatric Regional Anesthesia. A Systematic Review. *Reg Anesth Pain Med.* 2016; 41(2): 229-41.
- (10) Suresh S, De Oliveira GS Jr. Local anaesthetic dosage of peripheral nerve blocks in children: analysis of 40 121 blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network database. *Brit J Anaesth.* 2018; 120(2): 317-22.
- (11) Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, Lönnqvist PA, De Oliveira GS Jr, de Leon Casasola O et al. The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/ American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43: 211–216.
- (12) Lönnqvist PA, Ivani G, Moriarty T. Use of caudal-epidural opioids in children: still state of the art or the beginning of the end? *Paediatr Anaesth.* 2002; 12:747 – 749.
- (13) Lönnqvist PA. Adjuncts to caudal block in children—Quo vadis? *Br J Anaesth.* 2005; 95 (4): 431–3.
- (14) Lundblad M, Lönnqvist PA. Adjunct analgesic drugs to local anaesthetics for neuroaxial blocks in children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; 29: 626-31.
- (15) Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, Pils S, Weber M, Zeitlinger M. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth.* 2013; 110 (3): 438–42.
- (16) El-Hennawy AM, Abd-Elwahab AM, Abd-Elmaksoud AM, El-Ozairy HS, Boullis SR. Addition of clonidine or dexmedetomidine to bupivacaine prolongs caudal analgesia in children. *Br J Anaesth.* 2009; 103 (2): 268–74.
- (17) Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002; 16(4): 489-505.
- (18) Bailard NS, Ortiz J, Flores RA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: Evidence, limitations, and recommendations. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71(5).
- (19) Lönnqvist PA, Ecoffey C, Bosenberg A, Suresh S, Ivani G. The European society of regional anesthesia and pain therapy and the American society of regional anesthesia and pain medicine joint committee practice advisory on controversial topics in pediatric regional anesthesia I and II: what do they tell us? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017; 30(5): 613-20.
- (20) Al-Zaben KR, Qudaisat IY, Abu-Alawesh SA, Al-Ghanem SM, Al-Mustafa MM, Alja'bari AN et al. Comparison of caudal bupivacaine alone with bupivacaine plus two doses of dexmedetomidine for postoperative analgesia in pediatric patients undergoing infra-umbilical surgery: a randomized controlled double-blinded study. *Pediatr Anaesth.* 2015; 25(9): 883–90.
- (21) Baduni N, Sanwal MK, Vajifdar H, Agarwala R. Postoperative analgesia in children: A comparison of three different doses of caudal epidural morphine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016 ;32: 220-3.
- (22) Cucchiaro G, Ganesh A. The effects of clonidine on postoperative analgesia after peripheral nerve blockade in children. *Anesth Analg.* 2007; 104(3): 532 -7.
- (23) Lundblad M, Trifa M, Kaabachi O, Ben Khalifaet S, Fekih Hassen A, Engelhardt T, et al. Alpha-2 adrenoceptor agonists as adjuncts to peripheral nerve blocks in children: a meta-analysis. *Paediatr Anaesth.* 2016; 26: 232-38.
- (24) Jindal P, Khurana G, Divedi S, Sharma JP. Intra and postoperative outcome of adding clonidine to bupivacaine in infraorbital nerve block for young children undergoing cleft lip surgery. *Saudi J Anaesth.* 2011; 5(3): 289–94.
- (25) Petroheilou K, Livanos S, Zavras N, Hager J, Fassoulaki A. Sciatic lateral popliteal block with clonidine alone or clonidine plus 0.2% ropivacaine: effect of the intra- and postoperative analgesia for lower extremity surgery in children: a randomized prospective controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2012; 12: 2. doi: 10.1186/1471-2253-12-2
- (26) Lundblad M, Marhofer D, Eksborg S, Lönnqvist PA. Dexmedetomidine as adjunct to ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for pediatric inguinal hernia repair: an exploratory randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(9): 897–905.
- (27) Alecia L. S. Stein. Updates in Pediatric Regional Anesthesia and Its Role in the Treatment of Acute Pain in the Ambulatory Setting. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21(2): 11. doi: 10.1007/s11916-017-0614-z.
- (28) Chong MA, Berbenetz NM, Lin C, Sing S. Perineural versus intravenous dexamethasone as an adjuvant for peripheral nerve blocks: A systematic review and meta-analysis. *Reg anesth Pain Med.* 2017; 42(3): 319-26.
- (29) Murni Sari Ahmad A, Azarinah I, Esa K, Khairulamin Z, Hamidah I, Norsidah Abdul M. Intravenous dexamethasone in combination with caudal block prolongs postoperative analgesia in pediatric daycare surgery. *Middle East J Anesthesiol.* 2015; 23(2): 177–83.