



# Seguridad hemodinámica de la anestesia libre de opioides durante laringoscopia en una población mexicana

## Hemodynamic safety of opioid-free anesthesia during laryngoscopy in a Mexican population

Amador Gonzalo Fuentes Galván,<sup>\*,†</sup> César Alejandro Martínez de los Santos,<sup>§</sup> Teresa Cortés Hernández,<sup>\*,¶</sup> Alejandro Antonio Rendón Morales<sup>\*,||</sup>

**Citar como:** Fuentes GAG, Martínez de los Santos CA, Cortés HT, Rendón MAA. Seguridad hemodinámica de la anestesia libre de opioides durante laringoscopia en una población mexicana. Acta Med GA. 2024; 22 (2): 104-109. <https://dx.doi.org/10.35366/115282>

### Resumen

La laringoscopia es uno de los procedimientos más dolorosos durante la anestesia general balanceada, lo que puede ocasionar cambios hemodinámicos. Los opioides son los fármacos de elección para la analgesia de este proceso. Sin embargo, existen alternativas que ofrecen adecuado control analgésico y estabilidad hemodinámica durante la laringoscopia, con menores efectos adversos. Nuestro objetivo fue comparar los cambios hemodinámicos durante la laringoscopia entre la anestesia general con opioides y la anestesia libre de opioides, en una población mexicana. Evaluamos la información de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general en el año 2018 en el hospital Nuevo Sanatorio Durango. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras relacionadas para comparar los cambios hemodinámicos durante la laringoscopia de 20 pacientes que recibieron anestesia general con fentanilo y propofol y 20 pacientes que recibieron anestesia libre de opioides con perfusión de dexmedetomidina, lidocaína y propofol. Los cambios de los parámetros hemodinámicos durante la laringoscopia no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos de comparación. Ambas técnicas anestésicas ofrecen una estabilidad hemodinámica similar en población mexicana. Los datos obtenidos, pueden generar interés para futuros estudios y permitir que esta técnica sea adoptada cada vez más.

**Palabras clave:** laringoscopia, anestesia, opioides, dexmedetomidina, propofol, frecuencia cardiaca.

### Abstract

Laryngoscopy is one of the most painful procedures during balanced general anesthesia, which can cause hemodynamic changes. Opioids are the drugs of choice for analgesics during this process. However, some alternatives offer adequate analgesic control and hemodynamic stability during laryngoscopy, with fewer adverse effects. Our objective was to compare the hemodynamic changes during laryngoscopy between general anesthesia with opioids and opioid-free anesthesia in a Mexican population. We evaluated the information of patients who underwent laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia in 2018 at the *Nuevo Sanatorio Durango* hospital. The Mann-Whitney U test for related samples was used to compare hemodynamic changes during laryngoscopy in 20 patients who received general anesthesia with fentanyl and propofol and 20 patients who received opioid-free anesthesia with dexmedetomidine, lidocaine, and propofol infusion. Changes in hemodynamic parameters during laryngoscopy did not show significant differences between the two comparison groups. Both anesthetic techniques offer similar hemodynamic stability in the Mexican population. The data obtained may generate interest for future studies and allow this technique to be increasingly adopted.

**Keywords:** laryngoscopy, anesthesia, opioids, dexmedetomidine, propofol, heart rate.

\* Nuevo Sanatorio Durango. México.

† Residente de Anestesiología de tercer año. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

§ Departamento de Anestesiología, Hospital Zambrano Hellion, TecSalud.

¶ Servicio de Anestesiología.

|| Gerencia de Enseñanza e Investigación.

### Correspondencia:

Dr. Amador Gonzalo Fuentes Galván  
Correo electrónico: [gfontes\\_gal@hotmail.com](mailto:gfontes_gal@hotmail.com)

Aceptado: 20-06-2023.

[www.medigraphic.com/actamedica](http://www.medigraphic.com/actamedica)



**Abreviaturas:**

BIS = índice biespectral.  
 CP = concentración plasmática.  
 FC = frecuencia cardíaca.  
 PAD = presión arterial diastólica.  
 PAM = presión arterial media.  
 PAS = presión arterial sistólica.  
 SatO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno.  
 TCI = *target controlled infusion*.

**INTRODUCCIÓN**

Durante la anestesia general balanceada, una de las principales preocupaciones del anestesiólogo es mantener la estabilidad hemodinámica del paciente y evitar los efectos perjudiciales de la nocicepción,<sup>1,2</sup> aspectos que se relacionan estrechamente a través de la respuesta simpática y que se puede observar con el uso del equipo de monitoreo, a través de la medición de la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM). Para llevar a cabo el procedimiento de anestesia general es necesario realizar intubación endotraqueal del paciente, la cual es uno de los pasos de la anestesia que más dolor pueden generar.<sup>3</sup> Esto es importante debido a que la respuesta dolorosa puede desencadenar una respuesta simpática, con un aumento de más de 30% en la FC, PAS y PAD, con respecto a las cifras basales, lo que podría ocasionar eventos cardiovasculares agudos.<sup>4</sup>

De forma tradicional, se han utilizado los opioides como el analgésico principal durante la anestesia general balanceada. Sin embargo, existe evidencia creciente sobre los efectos secundarios indeseables de estas sustancias, que incluyen: sedación, íleo, depresión respiratoria, náusea y vómito. Estudios recientes han informado incremento del reporte de tolerancia a sus efectos, así como hiperalgesia inducida por dichos fármacos.<sup>5,6</sup> Además, se ha sugerido que el uso de opioides induce una ligera inmunosupresión en pacientes con cáncer sometidos a cirugía, así como aumento en el riesgo de metástasis en dichos pacientes.<sup>7</sup> En adición a lo anterior, el uso ilegal y el abuso de los opioides se ha convertido en un problema de salud pública emergente.<sup>8</sup>

Debido a los múltiples problemas asociados con estos fármacos, surge la anestesia libre de opioides como una alternativa.<sup>9</sup> Dicha técnica de anestesia general ofrece ventajas sobre el uso de opioides, como la disminución de náusea y vómito postoperatorio, evita la hiperalgesia y disminuye el uso de opioides en el periodo postoperatorio.<sup>10,11</sup> Además, esta técnica es segura y ofrece una adecuada estabilidad hemodinámica durante la laringoscopia, disminuye la respuesta simpática y la nocicepción.<sup>12-14</sup> Por esto, el objetivo de este trabajo fue comparar la variación de las variables hemodinámicas entre ambas técnicas anestésicas durante la laringoscopia en una población mexicana,

para determinar si la anestesia libre de opioides es una alternativa adecuada para nuestra población.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño y población de estudio.** Se realizó un estudio comparativo basado en una búsqueda de registros anestésicos, de donde se obtuvo información sobre características demográficas, parámetros hemodinámicos preoperatorios y datos perioperatorios de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general durante el periodo del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018. Se incluyeron individuos de ambos sexos, con edad de entre 18 y 60 años, y con estado físico ASA I y II de la Sociedad Americana de Anestesiólogos. Se excluyeron aquellos pacientes con estado físico ASA III o mayor, índice de masa corporal > 45 kg/m<sup>2</sup>, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, sujetos con insuficiencia hepática, renal o cardíaca, historial de dolor crónico, abuso de alcohol o drogas, enfermedades psiquiátricas, alergia o contraindicación para cualquiera de los fármacos del estudio. El tamaño de muestra se determinó por conveniencia hasta obtener un grupo de 20 pacientes sometidos a anestesia general con opioides y 20 pacientes sometidos a anestesia libre de opioides. Debido a la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, no se realizó una asignación aleatoria.

**Técnica anestésica.** En la sala preoperatoria, todos los pacientes fueron monitorizados de forma estándar con electrocardiograma (ECG), presión arterial no invasiva (PANI) y oximetría de pulso, temperatura e índice biespectral (BIS). Se determinaron los valores basales de frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM) y niveles de saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) por pulsioximetría.

Para los pacientes del grupo que recibió anestesia general con opioides, se administró midazolam a dosis de 25-30 µg/kg, fentanilo de 5 a 6 µg/kg, propofol de 1 a 2 mg/kg y una relajación neuromuscular con cisatracurio con dosis de entre 100-150 µg/kg o rocuronio a 0.6 mg/kg. En el caso del grupo de pacientes sometidos a anestesia general libre de opioides, se inició la premedicación con dexmedetomidina 1 µg/kg en 100 mL de solución fisiológica en 20 minutos y lidocaína 1 mg/kg en 100 cm<sup>3</sup> de solución fisiológica. Una vez pasados los 20 minutos de premedicación, se inició perfusión de dexmedetomidina con valores de entre 0.3-0.7 µg/kg/h, lidocaína a 15-25 µg/kg/min, propofol con bomba de TCI a una CP de entre 2.5-3.5 ng/mL. Una vez obtenidos los valores de BIS entre 40-60, se realizó relajación neuromuscular con cisatracurio con dosis de entre 100-150 µg/kg o rocuronio a 0.6 mg/kg; todas las dosis se estimaron al peso ideal.

Para ambos grupos, se realizó la intubación orotraqueal después de la latencia del relajante neuromuscular. Finalmente, se inició el procedimiento quirúrgico aproximadamente a los cinco minutos. Las mediciones de  $\text{SatO}_2$ , FC, PAS, PAD y PAM se registraron en la hoja de recolección de datos al momento de la laringoscopia, al inicio de la cirugía y al final de la misma.

**Análisis estadístico.** Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central, dispersión y proporciones. Para comparar las características demográficas, parámetros hemodinámicos preoperatorios y datos perioperatorios entre ambas técnicas anestésicas se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson para las variables categóricas y, en el caso de presentar una frecuencia esperada por casilla  $< 5$ , se empleó la prueba exacta de Fisher. Para las variables continuas se aplicó la prueba t de Student, y la prueba U de Mann-Whitney como alternativa no paramétrica. Para comparar el cambio de los parámetros hemodinámicos durante la laringoscopia se realizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras relacionadas. En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.0.

## RESULTADOS

Las características demográficas, parámetros hemodinámicos preoperatorios y datos perioperatorios se muestran en la *Tabla 1*. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de comparación en cuanto a las características, los parámetros hemodinámicos ni el tiempo quirúrgico. En contraste, los pacientes del grupo libre de opioides recibieron dosis significativamente mayores de propofol durante el procedimiento. En relación al uso de lidocaína, ésta se administró en el 55% de los pacientes que recibieron el procedimiento con opioides, en comparación con el 100% de aquellos que recibieron el procedimiento libre de opioides; cabe resaltar que la dosis administrada del primer grupo también fue significativamente menor. Los cambios de los parámetros hemodinámicos entre el inicio del procedimiento y la laringoscopia no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos de comparación, como se muestra en las *Figuras 1 y 2*. A pesar de que no hay diferencia significativa en los cambios de la frecuencia cardíaca, se observa que el grupo con opioides presentó un incremento en la mediana de 16 latidos por minuto, mientras que el grupo libre de opioides una disminución de nueve latidos por minuto; en cuanto las

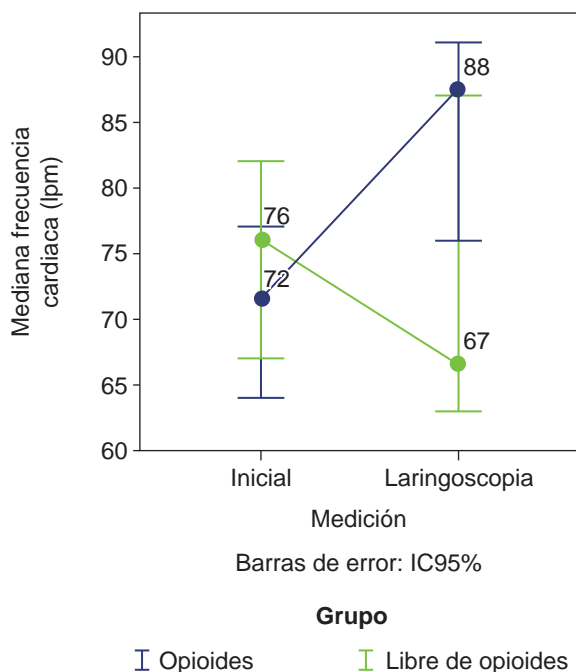
**Tabla 1:** Características demográficas, parámetros hemodinámicos preoperatorios y datos perioperatorios.

Variable	Grupo		p
	Con opioides N = 20	Libre de opioides N = 20	
Sexo, n (%)			0.52*
Masculino	10 (50)	8 (40)	
Femenino	10 (50)	12 (60)	
Edad [años], media $\pm$ DE	48.9 $\pm$ 12.7	49.1 $\pm$ 8.9	0.97 <sup>‡</sup>
Peso [kg], media $\pm$ DE	76.6 $\pm$ 13.6	74.8 $\pm$ 10.0	0.65 <sup>‡</sup>
Talla [m], media $\pm$ DE	1.67 $\pm$ 0.1	1.62 $\pm$ 0.1	0.13 <sup>‡</sup>
Índice de masa corporal [kg/m <sup>2</sup> ], media $\pm$ DE	27.5 $\pm$ 3.8	28.7 $\pm$ 2.8	0.34 <sup>‡</sup>
Frecuencia cardíaca [lpm], mediana (percentil 25-75)	71.5 (63-77)	76.0 (67-83)	0.17 <sup>§</sup>
Presión arterial sistólica [mmHg], mediana (percentil 25-75)	126.5 (120-134)	127.5 (117-140)	0.76 <sup>§</sup>
Presión arterial diastólica [mmHg], mediana (percentil 25-75)	68.0 (64-77)	72.5 (63-78)	0.55 <sup>§</sup>
Presión arterial media [mmHg], media $\pm$ DE	90.2 $\pm$ 11.7	90.0 $\pm$ 10.4	0.95 <sup>‡</sup>
Tiempo quirúrgico [min], mediana (percentil 25-75)	60.0 (53-65)	78.0 (52-119)	0.19 <sup>§</sup>
Fentanilo total [µg], mediana (percentil 25-75)	475.0 (450-500)	–	–
Dexmedetomidina total [µg], media $\pm$ DE	–	136.3 $\pm$ 34	–
Propofol total [mg], mediana (percentil 25-75)	140 (120-145)	780 (761-856)	< 0.001 <sup>§,¶</sup>
Lidocaína total** [mg], mediana (percentil 25-75)	60 (60-80)	133.5 (113-159)	< 0.001 <sup>§,¶</sup>

DE = desviación estándar. Lpm = latidos por minuto.

\*  $\chi^2$  de Pearson. <sup>‡</sup> t de Student. <sup>§</sup> U de Mann-Whitney. <sup>¶</sup>  $p < 0.05$ . \*\* Considera el 55% de los pacientes del grupo opioides y el 100% del grupo libre de opioides que recibieron lidocaína.

**Figura 1:** Comparación del cambio de la frecuencia cardíaca entre el grupo de pacientes que recibió técnica anestésica con opioides y libre de opioides.



cifras de presión arterial, ambos grupos se comportaron de forma similar.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que la anestesia libre de opioides con infusión de dexmedetomidina, lidocaína y propofol, provee una estabilidad hemodinámica durante la laringoscopia similar a la anestesia general con fentanilo y propofol. Adicionalmente, se observó que los pacientes a los que se administró la técnica libre de opioides recibieron dosis significativamente mayores de propofol y lidocaína durante el procedimiento.

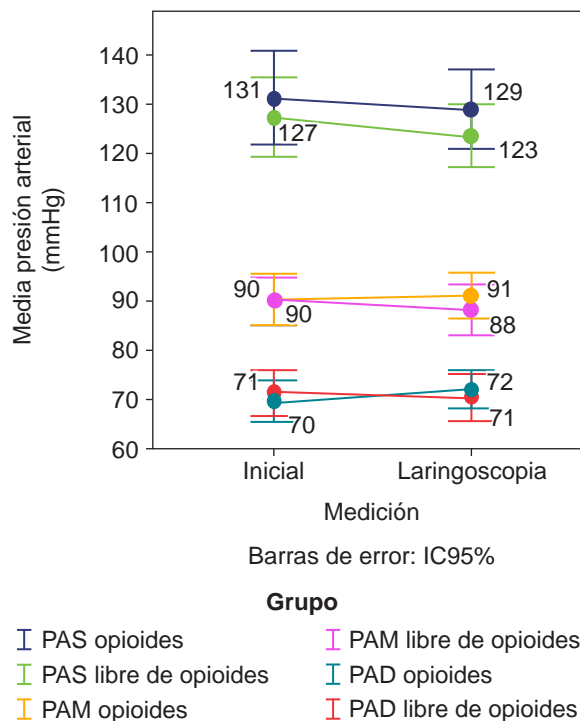
Nuestros resultados contrastan con los obtenidos por M. Bakan y colaboradores, donde se encontró que la FC durante la laringoscopia fue mayor en el grupo tratado con anestesia libre de opioides.<sup>3</sup> Esta diferencia podría explicarse por las distintas dosis de carga y perfusión de dexmedetomidina entre el artículo citado y en el registro anestésico que consultamos para obtener los datos. En contraste, nuestros resultados coinciden con lo publicado en dos estudios, en los que utilizaron una dosis de carga y mantenimiento de dexmedetomidina similares a las de nuestros registros, y observaron que la FC se mantuvo estable.<sup>15,16</sup>

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción de la dexmedetomidina. Los mecanismos de acción

de dicho medicamento radican en la estimulación de receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 que son receptores transmembrana, localizados en vasos sanguíneos ( $\alpha$ -2 A), médula espinal y cerebro ( $\alpha$ -2 B y  $\alpha$ -2 C). Los efectos dependerán de la localización de los receptores  $\alpha$ -2; por ejemplo, en el cerebro y la médula espinal inhiben la activación neuronal cuando el receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 es activado. Asimismo, inhibe la enzima adenilciclase, la cual cataliza la formación de AMP cíclico (cAMP), un segundo mensajero crucial que actúa en muchos procesos celulares catabólicos. Al reducir la cantidad de cAMP en la célula, la dexmedetomidina favorece las vías anabólicas sobre las catabólicas. Simultáneamente, existe un flujo de salida de potasio a través de los canales de potasio activados por calcio y una inhibición de la entrada de calcio en los canales de calcio en las terminales nerviosas. El cambio en la conductancia de la membrana a los iones conduce a una hiperpolarización de la membrana, que suprime el disparo neuronal en el *locus coeruleus*, así como la actividad en la vía noradrenérgica ascendente. El *locus coeruleus* es también el lugar de origen de las vías descendentes adrenérgicas, las cuales son un mecanismo clave en la regulación

**Figura 2:** Comparación del cambio de la presión arterial entre el grupo de pacientes que recibió técnica anestésica con opioides y libre de opioides.

PAS = presión arterial sistólica. PAM = presión arterial media. PAD = presión arterial diastólica.



de la neurotransmisión nociceptiva, que conduce a hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. A nivel gastrointestinal y renal, los efectos incluyen disminución de la salivación, secreción y motilidad gástrica; inhibe la liberación de renina; mayor tasa de filtración glomerular; aumento de la secreción de sodio y agua en el riñón. La estimulación de los receptores  $\alpha$ -2 disminuye la entrada de calcio en las terminales nerviosas, lo que puede contribuir a su efecto inhibitorio sobre la liberación de neurotransmisores. A nivel respiratorio, se ha documentado que, a pesar de las propiedades sedantes profundas, la dexmedetomidina se ha asociado con efectos respiratorios limitados, debido a que el estímulo producido por la hipercapnia se conserva y el umbral de apnea es disminuido.<sup>15</sup>

Los mecanismos de acción descritos anteriormente generan múltiples beneficios de la dexmedetomidina para su uso en la anestesia libre de opioides. Por ejemplo, a nivel medular genera modulación de la hiperalgnesia inducida por opioides, por la capacidad de los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos de regular la actividad sináptica en la médula espinal, al disminuir la actividad de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), cuyos efectos son los responsables de la alodinia y la hiperalgnesia, efectos indeseables del fentanilo.<sup>6</sup> A nivel cardiovascular, con la anestesia libre de opioides, se reduce la frecuencia cardíaca, lo cual disminuye el consumo metabólico de oxígeno, mejorando la disponibilidad de O<sub>2</sub> en los capilares. A nivel gastrointestinal, se disminuye la aparición de náuseas y vómito, uno de los principales efectos adversos de los opioides, por la nula estimulación de la zona de "gatillo" y la inhibición de la liberación de neurotransmisores a nivel cerebral. También, al no existir estimulación de receptores opioides, se evita el riesgo de dependencia, que genera adicción, problema que es cada vez más frecuente y peligroso, además de generar presiones para el sistema de salud. Otra ventaja que podemos encontrar es en la depresión respiratoria, la cual es infrecuente con el uso de dexmedetomidina (la dosis, antes de que aparezca dicho efecto, es de casi 15 veces la dosis terapéutica) a diferencia del uso del fentanilo que es uno de los efectos más frecuentes y ante el cual hay que estar pendiente durante la inducción y en el área de recuperación posterior a la cirugía.<sup>15</sup>

En adición a las características descritas en el párrafo anterior, la anestesia libre de opioides es una técnica que debe ser tomada en cuenta ya que, en estos momentos, se vive una crisis de salud pública por el abuso de fentanilo que ha llevado a restricciones en su uso y distribución. Por lo que los anestesiólogos deberían estar familiarizados con este tipo de alternativas, que presentan una adecuada estabilidad hemodinámica, para llevar a cabo

procedimientos quirúrgicos con seguridad. No obstante, el uso de fármacos como la dexmedetomidina y el equipo de monitoreo BIS son costosos y no están disponibles en todos los centros hospitalarios. Además, las contraindicaciones y los criterios de exclusión para recibir anestesia libre de opioides son aún mayores que para la técnica con uso de opioides.

Este estudio cuenta con limitaciones, entre las que encontramos el reducido tamaño de la muestra, lo que limita el poder estadístico y la capacidad de identificar una diferencia significativa. No obstante, los resultados obtenidos entre ambos grupos de comparación fueron muy parecidos y coinciden con otros estudios. Adicionalmente, debido a la característica retrospectiva del estudio, no fue posible asignar de forma aleatoria la técnica anestésica, lo que induce la posibilidad de que exista confusión; sin embargo, pudimos observar que no hubo diferencias significativas en cuanto a las características basales de cada grupo de comparación. Asimismo, realizar un ensayo clínico es sumamente costoso y tiene implicaciones bioéticas que limitan la posibilidad de evaluar la experiencia con estas técnicas. Por eso, este tipo de estudios, a pesar de sus limitaciones, nos pueden ayudar a generar hipótesis y evaluar el resultado de cirugías que se realizan de forma rutinaria. Dicho esto, se requieren más estudios para encontrar las dosis óptimas y llegar a estandarizar los pasos de la anestesia libre de opioides y que, de esta manera, sea aceptada y empleada por cada vez más anestesiólogos y que se convierta en una herramienta de uso común.

## CONCLUSIONES

Tanto la técnica anestésica con opioides como la técnica libre de opioides ofrecen una estabilidad hemodinámica similar en población mexicana. Los datos obtenidos pueden generar interés para futuros estudios y permitir que esta técnica sea adoptada cada vez más.

## REFERENCIAS

1. White PF. Intravenous (non-opioid) anesthesia. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2005; 24 (2): 101-107.
2. Vargas-Hernández JJ. Anestesia libre de opioides. *Rev Mex Anest*. 2014; 37 (Suppl: 1): 24-27.
3. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H et al. Anestesia venosa total libre de opiáceos, con infusiones de propofol, dexmedetomidina y lidocaína para la colecistectomía laparoscópica: estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego. *Rev Bras Anestesiol*. 2015; 65 (3): 191-199.
4. Cakirgoz MY, Tasdogan A, Olguner C, Korkmaz H, Ogün E, Kücükbebe B et al. Efecto de diferentes dosis de esmolol sobre la respuesta hemodinámica, BIS y respuesta de movimiento durante la intubación orotraqueal: estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego. *Rev Bras Anestesiol*. 2014; 64 (6): 425-432.



5. Villarejo-Díaz M, Ramón Murillo-Zaragoza J, Alvarado-Hernández H. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educ Invest Clin*. 2000; 1 (2): 106-1037.
6. Gil Martín A, Moreno García M, Sánchez-Rubio Ferrández J, Molina García T. Hiperalgia asociada al tratamiento con opioides. *Rev Soc Esp Dolor*. 2014; 21 (5): 259-269.
7. Medlock RM, Pandit JJ. Intravenous anaesthetic agents. *Anaesth Intensive Care*. 2016; 17 (3): 155-162.
8. Vázquez Moyano M, Uña Orejón R. Tratamiento anestésico del paciente con adicción a drogas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011; 58 (2): 97-109.
9. De Kock M. L'anesthésie sans opiacés: anecdote ou nécessité? Vol. 27. Douleur et Analgesie. France: Springer-Verlag; 2014. pp. 145-148.
10. Samuels D, Abou-Samra A, Dalvi P, Mangar D, Camporesi EM. Opioid-free anesthesia results in reduced post-operative opioid consumption. *J Clin Anesth Pain Med*. 2017; 1: 5-7.
11. Ayala S, Castromán P. Efecto de la lidocaína intravenosa sobre el control del dolor y el consumo de opiáceos en el postoperatorio. *Anest Analg Reanim*. 2012; 25 (1): 1-6.
12. Rao SH, Sudhakar B, Subramanyam PK. Haemodynamic and anaesthetic advantages of dexmedetomidine. *South. Afr J Anaesth Analg*. 2012; 18 (6): 326-331.
13. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013; 68 (1): 79-90.
14. Mulier J. Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017; 64 (8): 427-430.
15. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62 (1): 118-133.
16. Rodríguez K, Anderson R, Keriazes G, Meyers B. A retrospective review of high versus standard dose dexmedetomidine for sedation in critically ill patients. *J Intensive Crit Care*. 2016; 2 (2): 1-5.