



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicación Oficial de la Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTÍCULO CIENTÍFICO

# Clonidina subaracnoidea y respuesta al trauma en cirugías cardíacas con circulación extracorpórea<sup>☆</sup>



Claudia Gissi da Rocha Ferreira\* y Sérgio Bernardo Tenório

Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Recibido el 1 de diciembre de 2012; aceptado el 9 de abril de 2013

Disponible en Internet el 8 de septiembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Clonidina;  
Estrés traumático;  
Cirugía cardíaca

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La intensa respuesta al trauma desencadenada por la circulación extracorpórea puede conducir al aumento de la morbimortalidad. El presente estudio evaluó si la clonidina, fármaco de la clase de los  $\alpha$ -2 agonistas, por vía raquídea, sin asociación con anestésicos locales u opiáceos, reduce esa respuesta en cirugías cardíacas con el uso de circulación extracorpórea.

**Método:** Se estudiaron 27 pacientes entre 18 y 75 años, separados de modo no enmascarado en un grupo control (15) y un grupo clonidina (12). Todos fueron sometidos a la técnica idéntica de anestesia general. A continuación, solamente el grupo clonidina recibió  $1 \text{ mg kg}^{-1}$  de clonidina por vía raquídea. Se dosificaron los valores de glucemia, lactato y cortisol en 3 tiempos consecutivos: T1, al momento de la instalación de la presión arterial invasiva (PAP); T2, 10 min después de la primera dosis de cardioplejia; y T3 en la sutura de la piel, como también los valores de troponina I en T1 y T3. Evaluamos también la variación de los resultados entre T2-T1, T3-T2 y T3-T1.

**Resultados:** Hubo una diferencia estadísticamente significativa solamente en cuanto a la variación de la glucemia en el grupo clonidina: T3-T2 valor de  $p=0,027$  y T3-T1 valor de  $p=0,047$ .

**Conclusiones:** La clonidina espinal en dosis de  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  no disminuyó las dosificaciones sanguíneas de troponina, cortisol o lactato. La glucemia experimentó una menor variación durante el procedimiento en el grupo clonidina. Ese hecho, ya registrado en la literatura, necesita más investigaciones para ser clarificado.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> Trabajo realizado dentro del Programa de Posgrado en Clínica Quirúrgica del Hospital de Clínicas de la Universidad Federal del Estado de Paraná (UFPR).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [hcgissi@gmail.com](mailto:hcgissi@gmail.com) (C.G.R. Ferreira).

**KEYWORDS**

Clonidine;  
Traumatic stress;  
Cardiac surgery

## Subarachnoid clonidine and trauma response in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

**Abstract**

**Background and objectives:** The intense trauma response triggered by cardiopulmonary bypass can lead to increased morbidity and mortality. The present study evaluated whether clonidine, a drug of the class of  $\alpha$ -2 agonists, administered by spinal route, without association with local anesthetics or opioids, reduces this response in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Method:** A total of 27 patients between 18 and 75 years old, divided by non-blinded fashion into a control group (15) and a clonidine group (12), were studied. All patients underwent identical technique of general anesthesia. Then, only the clonidine group received  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  clonidine by spinal route. Levels of blood glucose, lactate and cortisol were measured at three consecutive times: T1, at the time of installation of invasive arterial pressure; T2, 10 min after the first dose for cardioplegia; and T3, at the time of skin suture; and troponin<sub>i</sub> values at T1 and T3. The variation of results between T2-T1, T3-T2, and T3-T1 was also evaluated.

**Results:** There was a statistically significant difference only with respect to the variation in blood glucose in the clonidine group: T3-T2,  $P = .027$ , and T3-T1,  $P = .047$ .

**Conclusions:** Spinal clonidine at a dose of  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  did not decrease blood measurements of troponin, cortisol, or lactate. Blood glucose suffered a more moderate variation during the procedure in the clonidine group. This fact, already reported in the literature, requires further investigation to be clarified.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introducción**

Los procedimientos quirúrgicos inducen en el organismo una respuesta endocrina, metabólica e inflamatoria que provoca intensas modificaciones inmediatas y tardías en la homeostasis con catabolismo proteico. Esas modificaciones tienen relación directa con la intensidad del trauma quirúrgico provocado<sup>1</sup>.

Aunque ese conjunto de alteraciones fisiológicas posea la función biológica de facilitar la curación del tejido lesionado, cuando la agresión es intensa y prolongada, como ocurre en las cirugías mayores, la respuesta al trauma es por sí misma una causa de aumento de la morbimortalidad<sup>2</sup>.

Pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) están sujetos a diversas formas de agresión, como la exposición de la sangre al ambiente no fisiológico de los circuitos de CEC, la hemodilución aguda y la activación de la cascada de coagulación y del sistema complemento. Como se espera, muchos de esos pacientes tienen intensas modificaciones fisiológicas que pueden persistir durante varios días<sup>2,3</sup>. El uso sistémico de altas dosis de opiáceos y el bloqueo del neuroeje con anestésico local parece capaz de modular esa respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico. Las 2 técnicas, sin embargo, tienen inconvenientes, como la depresión respiratoria prolongada por el uso de los opiáceos y la hipotensión desencadenada por el bloqueo del neuroeje<sup>4,5</sup>.

La clonidina, fármaco que pertenece a la clase de los  $\alpha$ -2 agonistas, ha sido asociada con los procedimientos anestésico-quirúrgicos a causa de su capacidad de promover estabilidad hemodinámica<sup>6</sup>, de prolongar el tiempo de analgesia de los anestésicos locales<sup>7</sup> y de actuar en el tratamiento del dolor postoperatorio<sup>8,9</sup>. Además de eso, la clonidina ha revelado una capacidad moduladora de la

respuesta al estrés quirúrgico y la aplicación significativa en el tratamiento del dolor crónico<sup>10-13</sup>. Algunos estudios también sugieren que la clonidina actúa en la reducción de la morbimortalidad perioperatoria de pacientes de riesgo para coronariopatía<sup>14,15</sup>.

Innumerables estudios han demostrado que la clonidina, cuando se asocia con los anestésicos locales y opiáceos por vía espinal, tiene un papel potenciador de sus acciones. Sin embargo, la clonidina espinal como fármaco único fue muy poco estudiada. La presente investigación pretende evaluar el papel de la clonidina en la respuesta endocrino-metabólica al estrés en pacientes adultos, sometidos a cirugía cardíaca con CEC, con el uso de troponina<sub>i</sub>, glucemia, lactato y cortisol como marcadores.

**Método**

Todos los pacientes se sometieron a una idéntica técnica de anestesia general, con la punción de 2 venas periféricas, catéter arterial periférico e inducción de la anestesia general, que se hace con etomidato  $0,2$  a  $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$  o propofol  $1,0$  a  $2,5 \text{ mg kg}^{-1}$ , fentanilo hasta  $5 \mu\text{g kg}^{-1}$  y pancuronio o vecuronio  $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ . El mantenimiento de la anestesia se hizo con fentanilo en la dosis total máxima de  $25 \mu\text{g kg}^{-1}$ , distribuidos durante el procedimiento, isoflurano en la concentración máxima de  $2,5\%$  y repetición del bloqueante neuromuscular conforme la necesidad. Fármacos vasoactivos podrían ser usados en cualquier momento de acuerdo con la decisión del anestesiólogo responsable.

Quedaron excluidos del estudio pacientes con contraindicación para el bloqueo raquídeo, historial de infarto agudo de miocardio en los últimos 6 meses, cirugías de urgencia y bajo el uso de corticoides o clonidina.

Los pacientes ubicados en el grupo clonidina estaban colocados en decúbito lateral y sometidos a punción lumbar con una aguja desechable 25 G, tipo Quincke, después de la intubación traqueal. En cuanto el líquido cefalorraquídeo fluía por la aguja, se administraban  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  de clonidina, usando una jeringuilla de 1 ml. Respetamos el intervalo de por lo menos una hora entre la punción lumbar y la heparinización. A continuación se realizaron el sondeo vesical y la colocación de catéter venoso central.

Todos los pacientes fueron monitorizados con electrocardiograma continuo con análisis del segmento ST, temperatura nasofaríngea, presión arterial invasiva (PAP), capnografía, oximetría de pulso, diuresis, gasometría arterial, monitorización ventilatoria con espirometría y análisis de gases.

Se extrajo sangre para la dosificación de la glucemia, lactato y cortisol en 3 tiempos consecutivos: en el momento de la punción arterial para la monitorización de la presión arterial invasiva (T1); 10 min después de la primera dosis de cardioplejia (T2), y durante la sutura de la piel (T3). Se dosificaron los valores de troponina I en los tiempos 1 y 3. Se calculó también la variación de los resultados entre T2-T1, T3-T2 y T3-T1.

La CEC se hizo con los equipos de las marcas Braile Biomédica® o Nipro, con oxigenadores de las respectivas marcas. Para la infusión de sangre de la máquina de CEC para el paciente se usaron bombas centrífugas de las marcas Medtronic® o Terumo. Durante todo el período de CEC, la temperatura se mantuvo por encima de  $31^\circ\text{C}$ .

Los datos paramétricos fueron descritos como media, mediana, desviación estándar y valores mínimos y máximos. Los grupos fueron comparados por el test no paramétrico de Mann-Whitney. Valores de  $p < 0,05$  indicaron significación estadística.

## Resultados

Participaron en el estudio 27 pacientes: 15 en el grupo control y 12 en el grupo clonidina. Las edades medias de los grupos control y clonidina eran, respectivamente,  $52,53 \pm 13,10$  y  $51,75 \pm 14,75$  años ( $p = 0,885$ ). Las características generales de los grupos se muestran en la [tabla 1](#).

Los grupos fueron homogéneos en cuanto a fracción de eyección, fracción de acortamiento de porcentaje, creatinina plasmática y duración de la CEC ([tabla 2](#)).

El cortisol plasmático en los grupos control y la clonidina aparecen en la [tabla 3](#).

Los valores de glucemia se muestran en la [tabla 4](#).

En la [tabla 5](#) aparecen los valores del lactato sérico en los 2 grupos.

**Tabla 1** Características generales de los grupos

	Grupo control	Grupo clonidina
Hipertensión	60%	67%
Diabetes	13,30%	16,70%
Betabloqueante	60%	33,30%
Cirugía valvular	40%	75,00%
Cirugía en coronaria	60%	25%

**Tabla 3** Cortisol sérico ( $\mu\text{g/dl}$ ) en los tiempos 1, 2 y 3 (media  $\pm$  desviación estándar)

	Grupo control	Grupo clonidina	p
Tiempo 1	11,09 $\pm$ 4,93	11,9 $\pm$ 4,47	0,997 <sup>a</sup>
Tiempo 2	7,09 $\pm$ 4,13	7,49 $\pm$ 3,77	0,727 <sup>a</sup>
Tiempo 3	9,06 $\pm$ 5,91	8,16 $\pm$ 2,93	0,667 <sup>a</sup>
Diferencia 2-1	-3,993 $\pm$ 5,386	-4,009 $\pm$ 6,102	0,893 <sup>a</sup>
Diferencia 3-2	1,971 $\pm$ 2,539	0,818 $\pm$ 1,746	0,244 <sup>a</sup>
Diferencia 3-1	2,02 $\pm$ 7,21	2,93 $\pm$ 7,08	0,980 <sup>a</sup>

Tiempo 1, punción de PAP; Tiempo 2, 10 min después de la primera cardioplejia; Tiempo 3, sutura de la piel.

<sup>a</sup> Sin significación estadística.

**Tabla 4** Glucemia (mg/dl) en los tiempos 1, 2 y 3 (media  $\pm$  desviación estándar)

	Grupo control	Grupo clonidina	p
Tiempo 1	101,4 $\pm$ 12,84	109,75 $\pm$ 24,42	0,615 <sup>a</sup>
Tiempo 2	154,4 $\pm$ 48,69	150,64 $\pm$ 22,1	0,919 <sup>a</sup>
Tiempo 3	176,13 $\pm$ 57,38	146,67 $\pm$ 36,7	0,126 <sup>a</sup>
Diferencia 2,1	53 $\pm$ 39,86	39,821 $\pm$ 23,63	0,433 <sup>a</sup>
Diferencia 3,2	21,73 $\pm$ 25,14	-2,83 $\pm$ 29,13	0,027 <sup>b</sup>
Diferencia 3,1	74,73 $\pm$ 48,41	36,92 $\pm$ 17,49	0,047 <sup>b</sup>

Tiempo 1, punción de PAP; Tiempo 2, 10 min después de la primera cardioplejia; Tiempo 3, sutura de la piel.

<sup>a</sup> Sin significación estadística.

<sup>b</sup> Con significación estadística.

Los valores de troponina de los 2 grupos aparecen en la [tabla 6](#).

No hubo diferencia estadística al nivel de significación del 5% para los niveles sanguíneos de troponina I, lactato, glucemia o cortisol en todos los tiempos analizados de forma aislada. Hubo diferencia estadísticamente significativa en la variación de la glucemia en los tiempos T3-T2 ( $p = 0,027$ ) y T3-T1 ( $p = 0,047$ ).

**Tabla 2** Creatinina sérica, EP, FE y tiempo de CEC en los 2 grupos

	Grupo control	Grupo clonidina	p
Creatinina (mg/dl)	1,15 $\pm$ 0,38	1,09 $\pm$ 0,28	$p = 0,684$
EP (%)	34,52 $\pm$ 8,39	33,43 $\pm$ 9,75	$p = 0,762$
FE (%)	58,81 $\pm$ 14,45	60,67 $\pm$ 13,68	$p = 0,737$
CEC (min)	92,27 $\pm$ 23,53	78,75 $\pm$ 37,13	$p = 0,260$

CEC, circulación extracorpórea; EP, acortamiento de porcentaje; FE, fracción de eyección.

**Tabla 5** Dosificación del lactato sérico (mg/dl) en los tiempos 1, 2 y 3 (media  $\pm$  desviación estándar)

	Grupo control	Grupo clonidina	p
Tiempo 1	1,35 $\pm$ 0,55	1,68 $\pm$ 0,56	0,152 <sup>a</sup>
Tiempo 2	2,8 $\pm$ 0,98	2,64 $\pm$ 1,19	0,702 <sup>a</sup>
Tiempo 3	3,29 $\pm$ 1,39	3,16 $\pm$ 1,78	0,719 <sup>a</sup>
Diferencia 2-1	1,446 $\pm$ 0,947	0,895 $\pm$ 1	0,077 <sup>a</sup>
Diferencia 3-2	0,485 $\pm$ 0,901	0,605 $\pm$ 1	0,0761 <sup>a</sup>
Diferencia 3-1	1,931 $\pm$ 1,312	1,487 $\pm$ 1,715	0,126 <sup>a</sup>

Tiempo 1, punción de PAP; Tiempo 2, 10 min después de la primera cardioplejia; Tiempo 3, sutura de la piel.

<sup>a</sup> Sin significación estadística.

**Tabla 6** Dosificación de la troponina I ( $\mu$ /dl) en los tiempos 1 y 3 (media  $\pm$  desviación estándar)

	Grupo control	Grupo clonidina	p
Tiempo 1	0,021 $\pm$ 0,04	0,039 $\pm$ 0,072	0,399 <sup>a</sup>
Tiempo 3	1,571 $\pm$ 2,289	1,575 $\pm$ 1,636	0,236 <sup>a</sup>
Tiempo 3-1	1,550 $\pm$ 2,298	1,536 $\pm$ 1,657	0,299 <sup>a</sup>

Tiempo 1, punción de PAP; Tiempo 3, sutura de la piel.

<sup>a</sup> Sin significación estadística.

## Discusión

El presente estudio calculó la acción de la clonidina espinal en la respuesta al estrés quirúrgico en pacientes sometidos a la cirugía cardíaca con CEC. La respuesta al trauma quirúrgico se forma por complejas alteraciones hormonales y metabólicas que modifican profundamente la homeostasis y que participan en la morbilidad observada en las cirugías mayores y medias.

El uso de la clonidina sobre el neuroeje en humanos empezó en 1984<sup>16</sup>. Desde entonces, muchas investigaciones sugieren que la clonidina espinal potencia los efectos de los opiáceos y de los anestésicos locales<sup>7,13</sup>. Por tanto, cuando se da esa asociación, puede ser difícil separar los efectos producidos solamente por la clonidina. La clonidina espinal no asociada con otros fármacos o con otras formas de anestesia ha sido objeto de análisis en un grupo de pacientes obstétricas. Las pacientes eran distribuidas aleatoriamente para recibir 50, 100 y 200  $\mu$ g de clonidina subaracnoidea en la primera fase del trabajo de parto. Los resultados indican que la clonidina posee una acción antiálgica en la médula espinal. Los autores indican que la dosis 100  $\mu$ g ofrece la mejor relación dosis-efectos colaterales<sup>17</sup>.

Se sabe que la acción de la clonidina espinal se mide por la activación de los receptores  $\alpha$ -2 de la sustancia gelatinosa con bloqueo de la conductabilidad del potasio de fibras C y A<sup>18,19</sup>. Actúa también en el *locus coeruleus* al reducir la liberación central de la norepinefrina con la atenuación de la acción simpática central<sup>16,20</sup>. Ambas acciones podrían ocurrir con la clonidina intratecal, que actuaría tanto en el cuerno dorsal de la médula espinal como en el *locus coeruleus* después de migrar por el líquido cefalorraquídeo hasta los centros superiores. Por tanto, hay bases teóricas para justificar una acción protectora de la clonidina sobre las respuestas al estrés.

La troponina I, el cortisol, el ácido láctico y la glucemia fueron los marcadores usados en este estudio para identificar las respuestas al estrés y sus modificaciones por la intervención de la clonidina. Esos marcadores ya fueron ampliamente validados en investigaciones anteriores<sup>21-26</sup>.

En el este estudio solamente la glucemia experimentó una menor elevación en el grupo que recibió clonidina espinal. Ese hecho sugiere que hubo, de alguna forma, una menor activación del estrés en ese grupo. No se puede afirmar que esa alteración glucémica tenga un significado clínico, aunque sí tenga un significado estadístico. Por tanto, no hay elementos suficientes para afirmar que la clonidina tenga un rol protector sobre el estrés cuando se usa por vía espinal.

## Conclusión

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las dosificaciones de troponina I, cortisol o ácido láctico entre los grupos. La glucemia presentó una elevación más moderada en el grupo que recibió la clonidina espinal. Concluimos entonces que el uso de la clonidina espinal en la dosis de 1  $\mu$ g kg<sup>-1</sup> no fue capaz de reducir la intensidad de la respuesta al trauma quirúrgico y reveló solamente una modesta actuación sobre los niveles de glucemia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85:109-17.
- Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Part 1 - Mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:223-31.
- Landis RC. Redefining the systemic inflammatory response. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;13:87-94.
- Chaney M. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2006;102:45-64.
- Suleiman M-S, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol.* 2008;153:21-33.
- Watanabe T, Inagaki Y, Ishibe Y. Clonidine premedication effects on inhaled induction with sevoflurane in adults: a prospective, double-blind, randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:180-7.
- Elia N, Culebras X, Mazza C, et al. Clonidine and adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:159-67.
- Lena P, Balarac N, Arnulf J, et al. Intrathecal morphine and clonidine for coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth.* 2003;90:300-3.
- Nader D, Dosluoglu LICMH, et al. Adjuvant therapy with intrathecal clonidine improves postoperative pain in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Clin J Pain.* 2009;25:101-6.
- Morin AM, Geldner G, Schwarz U, et al. Factors influencing preoperative stress response in coronary artery bypass graft patients. *BMC Anesthesiology.* 2004;4:7. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/4/7>.

11. Schneemilch C, Bachmann H, Elwert R, et al. Clonidine decreases stress response in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2006;103:297-302.
12. Grosu I, Kock M. New concepts in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia, and outcome measures. *Anesthesiology Clin.* 2011;29:311-27.
13. Giovannoni MP, Ghelardini C, Vergelli C, et al.  $\alpha_2$  agonists as analgesic agents. *Med Res Rev.* 2009;29:339-68.
14. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2004;101:284-93.
15. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology.* 2002;96:323-9.
16. Eisenach JC, de Kock KM, Klimscha W. Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology.* 1996;85:655-74.
17. Chiari A, Lorber C, Eisenach JC, et al. Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage of labor: a dose response study. *Anesthesiology.* 1999;91:388-96.
18. Reddy SVR, Yaksh TL. Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. *Brain Res.* 1980;189:391-401.
19. Brandt SA, Livingston A. Receptor changes in spinal cord of sheep associated with exposure to chronic pain. *Pain.* 1990;42:323-39.
20. Wallace AW. Clonidine and modification of perioperative outcome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:411-7.
21. Lehrke M, Broedl UC, Biller-Friedmann IM, et al. Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin, and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Critical Care.* 2008;12:R157. Disponible en: <http://ccforum.com/content/12/6/R157>.
22. Lattermann R, Schrickler T, Georgieff M, et al. Low dose clonidine premedication accentuates the hyperglycemic response to surgery. *Can J Anaesth.* 2001;48:755-9.
23. Chi S, Stein E, Chaney M, et al. Severe lactic during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:711-9.
24. Barry JAW, Barth JH, Howell SJ. Cardiac troponins: their use and relevance in anaesthesia and critical care medicine. *Contin Educ Anaesth, Crit Care Pain.* 2008;8:62-6.
25. Devereaux PJ. Can attenuation of the perioperative response prevent intermediate or long-term cardiovascular outcomes among patients undergoing noncardiac surgery? *Anesthesiology.* 2009;111:223-6.
26. Fellahi JL, Hanouz JL, Gué X, et al. Kinetic analysis of cardiac troponin I release is no more accurate than a single 24-h measurement in predicting in-hospital outcome after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:490-7.