

Respuesta hemodinámica comparando el uso de fentanil-sevofluorano vs remifentanil-sevofluorano en colecistectomía laparoscópica

Dr. Daniel Feria-Segura,* Dr. Gabriel Olvera-Morales,** Dra. Nancy Fabiola Escobar-Escobar,**
Dr. Arturo Silva-Jiménez***

* Médico residente del tercer año de la Especialidad de Anestesiología.

** Médico adscrito al Servicio de Anestesiología.

*** Médico Jefe de Servicio y Titular del Curso de Anestesiología.

Hospital Central Norte, PEMEX.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Daniel Feria-Segura

Campo Matillas 52 Fracc. San Antonio

Azcapotzalco, México, D.F. C.P. 02720

Servicio de Anestesiología

2º Piso Área Quirúrgica

Hospital Central Norte Pemex

Tel: 5561-1433 Ext. 52100

Recibido para publicación: 29-10-07

Aceptado para publicación: 15-10-08

RESUMEN

Objetivo: Comparar el uso de remifentanil *versus* fentanil en infusión continua en colecistectomía laparoscópica y determinar quién posee una mayor estabilidad hemodinámica. **Material y métodos:** Se incluyeron 45 pacientes bajo anestesia general con cirugía electiva, ASA I, II, III, entre 20 y 70 años, divididos de manera aleatoria en 2 grupos: remifentanil-sevofluorano (RS) y fentanil-sevofluorano (FS) de 22 y 23 pacientes respectivamente. Se realizaron mediciones de tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, bióxido de carbono e índice biespectral al minuto de la laringoscopía, primer minuto y 30 minutos del neumoperitoneo, al minuto de la extubación y al egreso de quirófano. Fueron medicados con midazolam 50 µg/kg, inducción con propofol 1 mg/kg, narcosis con fentanil 5 µg/kg o remifentanil 1 µg/kg, bloqueo neuromuscular con cisatracurio 150 µg/kg, mantenimiento con sevofluorano a 2 vol% e infusión de narcótico dependiendo del grupo.

Resultados: Para el grupo de RS se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en la frecuencia cardíaca al minuto de la laringoscopía, al minuto y 30 minutos del neumoperitoneo y en la tensión arterial a los 30 minutos del neumoperitoneo. **Conclusiones:** Los dos agentes demostraron estabilidad hemodinámica durante los diferentes períodos de la colecistectomía laparoscópica, sin embargo para el grupo del remifentanil se presentaron variaciones estadísticas en la laringoscopía y durante el neumoperitoneo.

Palabras clave: Estabilidad hemodinámica, remifentanil, fentanil colecistectomía laparoscópica.

SUMMARY

Objective: To compare the use of remifentanyl versus fentanyl in continuous infusion in laparoscopic cholecystectomy and to determine which drug presents a higher hemodynamic stability. **Material and methods:** The study included 45 patients under general anesthesia with elective surgery, ASA I, II, and III, being between 20 and 70 years old, divided in a randomized way into two groups: remifentanyl-sevofluorane (RS) and fentanyl-sevofluorane (FS), with 22 and 23 patients respectively. It was measured arterial pressure, cardiac frequency, oxygen saturation, carbon dioxide, and bispectral index (BIS) at one minute after laryngoscopy, first minute and 30 minutes after pneumoperitoneum, one minute of extubation and at discharge from the operation-room. The patients were medicated with 50 µg/kg of midazolam, induction with 1 mg/kg of propofol, narcosis with 5 µg/kg of fentanyl or 1 µg/kg of remifentanyl, neuromuscular block with 150 µg/kg of cisatracurium, maintenance with sevofluorane at 2 vol % and narcotic infusion, depending on the group. **Results:** For the RS group it was found a significant statistical difference

($p < 0.05$) in cardiac frequency at one minute after the laryngoscopy, one minute and 30 minutes after the pneumoperitoneum and in the arterial pressure at 30 minutes after the pneumoperitoneum. **Conclusions:** Both of the agents demonstrated hemodynamic stability during the different periods of the laparoscopic cholecystectomy; however, in the group of remifentanil there were statistical variations in the laryngoscopy and the pneumoperitoneum.

Key words: Hemodynamic stability, remifentanil, fentanyl, laparoscopic cholecystectomy.

INTRODUCCIÓN

La colecistectomía laparoscópica consiste en la inspección de la cavidad abdominal a través de un endoscopio; el dióxido de carbono es el gas más comúnmente utilizado para insuflar y facilitar la visión, sin embargo existen múltiples cambios fisiopatológicos después del neumoperitoneo que se incrementan con la posición del paciente, conocer estos cambios durante el procedimiento quirúrgico es de vital importancia para proporcionar un cuidado anestésico óptimo⁽¹⁾.

Desde la descripción de las primeras intervenciones de colecistectomía por vía laparoscópica, ésta ha experimentado múltiples cambios con un aumento en el número de pacientes en relación a que proporciona más beneficios en comparación con la colecistectomía abierta⁽²⁾.

Los cambios que ocurren después de la insuflación del dióxido de carbono en el peritoneo, se pueden dividir en: respuesta metabólica al estrés quirúrgico, alteraciones en la ventilación, alteraciones en la presión parcial de dióxido de carbono en los gases arteriales, repercusiones hemodinámicas generalizadas y a nivel regional.

La reacción de la fase aguda del estrés quirúrgico presente en los pacientes intervenidos por vía laparoscópica, se ve disminuida inicialmente en comparación con la colecistectomía abierta, las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva e interleucina 6 reflejan la magnitud de la lesión hística⁽³⁾.

Las concentraciones plasmáticas de dopamina, vasopresina, adrenalina, ACTH y cortisol, se ven incrementadas significativamente y principalmente relacionadas a la insuflación de dióxido de carbono y al retiro del mismo, en el caso del cortisol y la noradrenalina es secundario a la combinación de otros factores, incluyendo el uso de drogas antagonistas, el retorno del paciente a un estado de conciencia y su experiencia al dolor⁽⁴⁾.

La afección cardíaca y pulmonar es la principal causa de alteraciones en el paciente sometido a cirugía laparoscópica posterior al neumoperitoneo, durante el transoperatorio y en área de recuperación postanestésica, entre las complicaciones más comunes se encuentran la hipotensión, la hipotermia, náusea, vómito y desaturación, así mismo el dolor intenso postoperatorio se presenta en mayor incidencia en la colecistectomía abierta que en la laparoscópica⁽⁵⁾.

La anestesia general con intubación endotraqueal y ventilación controlada, constituye la técnica más segura y recomendada en los pacientes hospitalizados, el remifentanil se ha comprobado que provee mejor control de la respuesta hemodinámica perioperatoria, comparado con el alfentanil y el fentanil⁽⁶⁾.

El remifentanil es un opiáceo agonista de los receptores μ el cual es metabolizado por las esterasas plasmáticas inespecíficas, por lo que su aclaramiento es más rápido y con la característica de una vida media sensible al contexto predecible durante su perfusión endovenosa, lo que permite un despertar óptimo, disminución de la respuesta nociceptiva de forma inmediata y disminuye la incidencia de complicaciones en el área de cuidados postanestésicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa aprobación por el Comité de Ética del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos y el Comité de Bioseguridad, se incluyeron 45 pacientes con estado físico ASA I, II, III, con un rango de edad de 20 a 70 años, previa valoración preanestésica y consentimiento informado en la consulta externa de anestesiología del mismo hospital.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes adultos sometidos a colecistectomía laparoscópica de manera programada, entre 20 y 70 años de edad, ambos sexos, estado físico ASA I, II y III.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con diagnóstico de colecistitis complicada, sometidos a colecistectomía laparoscópica convertida, pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto agudo del miocardio, insuficiencia renal aguda o crónica descontrolada, insuficiencia hepática, con trastornos psiquiátricos, con consumo habitual de sedantes o drogas, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos: remifentanil-sevofluorano (Grupo RS) y fentanil-sevofluorano (Grupo FS) con 22 y 23 pacientes respectivamente.

A su ingreso a quirófano, todos los pacientes fueron monitorizados de manera no invasiva, presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR),

electrocardiograma en derivación II (EKG), saturación parcial de oxígeno (SpO_2), fracción espirada de dióxido de carbono ($EtCO_2$), índice biespectral (BIS) y tren de cuatro (TOF).

Se medicaron en el área de quirófano con midazolam intravenoso sin exceder una dosis de $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ para efectos de ansiolisis.

La inducción se inició con narcosis basal en el grupo de remifentanil (RS) mediante infusión continua con bomba tipo Greysby 3500 (Diprifusor®) de 0.12 a $0.28 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta completar una dosis de $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso ideal durante 4 minutos, en el grupo de fentanil (FS) se efectuó al administrar una dosis de $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso ideal en bolo; en ambos grupos se utilizó cisatracurio a dosis de $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ como bloqueador neuromuscular para facilitar la intubación orotraqueal, la hipnosis se realizó con propofol a dosis de $1 \text{mg}/\text{kg}$. Ambos grupos se mantuvieron con ventilación mecánica, sevofluorano a 2 volúmenes % (1CAM) y oxígeno a una fracción inspirada del 100%. En el grupo de remifentanil la dosis de infusión osciló entre 0.04 a $0.32 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ mientras que en el grupo de fentanil 0.013 a $0.117 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, con una variación de mayor infusión de acuerdo a la respuesta de las variables hemodinámicas (anestesia basada en analgesia), la extubación se llevó a cabo en presencia de ventilación espontánea y con presencia de reflejos protectores de la vía aérea.

El manejo del sevofluorano fue en base al BIS manteniendo cifras entre 40–60, la dosis subsecuente de cisatracurio en base al TOF y la titulación de opiáceo en base a las constantes vitales. Se utilizó analgesia multimodal en ambos grupos con opioides débiles, AINES, así mismo se utilizaron medidas de prevención de náusea y vómito postoperatorio con inhibidores de H_2 y procinético.

Se tomaron mediciones de las siguientes variables: frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, diastólica, media, SpO_2 , $EtCO_2$, BIS al ingreso a quirófano, al minuto de la laringoscopía, al minuto del neumoperitoneo, a los 30 minutos posterior al neumoperitoneo y al minuto posterior de la extubación, se llevaron a cabo mediciones de las siguientes escalas: Ramsay, Aldrete, Escala Visual Análoga previo al egreso de quirófano.

El análisis estadístico fue de la siguiente manera: Medición de las variables demográficas con pruebas de medidas de tendencia central, promedio, desviación estándar (DE). Para determinar la distribución normal o libre se efectuó con pruebas de Kolmogorov, Shapiro Well, para grupos homogéneos y heterogéneos se realizó análisis de varianza de 2 factores con prueba de Tukey. Para las variables ordinales o nominales se obtuvieron las medianas, percentiles 25 y 75, las diferencias se calcularon con análisis de varianza de una clasificación por rangos o prueba de Kruskal-Wallis.

Medición de los signos vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca, capnometría, índice biespectral, saturación de

oxígeno, se calcularon medidas de tendencia central con promedio y desviación estándar, el cálculo de las diferencias con t de Student, para la medición relacionada se efectuó la T pareada, se consideró significativo el valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Las variables demográficas de tipo ordinal se dividieron por grupo farmacológico, cuantificándose la media, desviación estándar en relación a su valor real, mediana, percentil y valores absolutos expresados en porcentaje.

No se encontraron diferencias significativas en estas variables de los pacientes de ambos grupos (Cuadro I).

Se encontró diferencia significativa en la dosis de inducción, dosis mantenimiento por infusión continua, la dosis final de opioide y la concentración plasmática al final de la infu-

Cuadro I. Variables demográficas por grupos.

	Remifentanil	Fentanil
Edad	50.2 ± 10.1	46.2 ± 12.7
Peso	81.5 ± 18.6	71.3 ± 11.6
Talla	159 ± 8.9	159 ± 9.11
IMC	31.6 ± 5.9	27.6 ± 3.2

Valor expresado en media y desviación estándar, no se encontró diferencia significativa.

Cuadro II. Variables farmacológicas por grupos.

	Remifentanil	Fentanil
Dosis de inducción	74 ± 12.4	291.3 ± 61.5
Dosis final de opioide	$1,540 \pm 454.5$	545.6 ± 125.1
Dosis final de la infusión	$1,464 \pm 447$	254.3 ± 93.1
Concentración plasmática final	4.3 ± 1	4.56 ± 1.19

Valor expresado en μg para las dosis y $\mu\text{g}/\text{mL}$ para la concentración plasmática. Se determina media y desviación estándar con diferencia significativa $p < 0.05$ en la dosis de inducción, dosis final de opioide y dosis final de infusión.

Cuadro III. Variable tiempo por grupos.

	Remifentanil	Fentanil
Tiempo quirúrgico	78.46 ± 17.2	94.56 ± 35.6
Tiempo anestésico	125.9 ± 27.54	136.3 ± 33.6

Valor expresado en minutos totales, media y desviación estándar, no se encontró diferencia significativa.

sión. Así mismo no se encontró variación significativa entre el tiempo anestésico y tiempo quirúrgico (Cuadros II y III).

En la variable de frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica, se encontraron diferencias significativas para el grupo de remifentanil-sevofluorano al minuto de la laringoscopía, al minuto y a los 30 minutos del neumoperitoneo (Figuras 1 y 2).

En la escala de Aldrete se encontró diferencia estadísticamente significativa para el grupo remifentanilo, se encontró para Aldrete de 10: el 13.6% de los pacientes, y Aldrete de 9: el 86.4%. Mientras que en el grupo de fentanilo: para Aldrete de 9 el 82.6% y Aldrete de 8 el 17.4% (Figura 3).

En la medición del dolor postoperatorio a través de la Escala Visual Análoga se encontró diferencia significativa para el grupo de fentanil en donde el 100% de los pacientes refirió un EVA de 0, mientras que en el grupo de remifentanil el 68.2% de los pacientes refirió un EVA de 0, 27.3% un EVA de 2 y el 4.5% EVA de 4 (Figura 4).

En la escala de sedación de Ramsay no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos con un Ramsay promedio de 3 (Figura 5).

DISCUSIÓN

El remifentanil se determina a una dosis inicial de $1 \mu\text{g}/\text{kg}$, con una velocidad de perfusión recomendada de 0.6, 0.3 ó

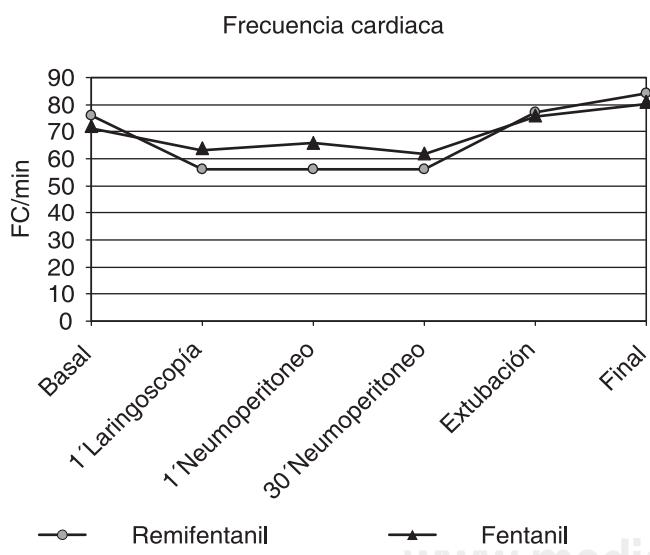


Figura 1. Variable frecuencia cardíaca.

FC expresada en latidos por minuto. Se observa diferencia estadísticamente significativa con valor de $p < 0.05$ para el grupo de remifentanil durante la laringoscopía y el neumoperitoneo.

$0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para atenuar la respuesta a la laringoscopía y así obtener mínimas variaciones de la homeostasis del paciente (hipertensión, taquicardia, etc.)⁽⁷⁾.

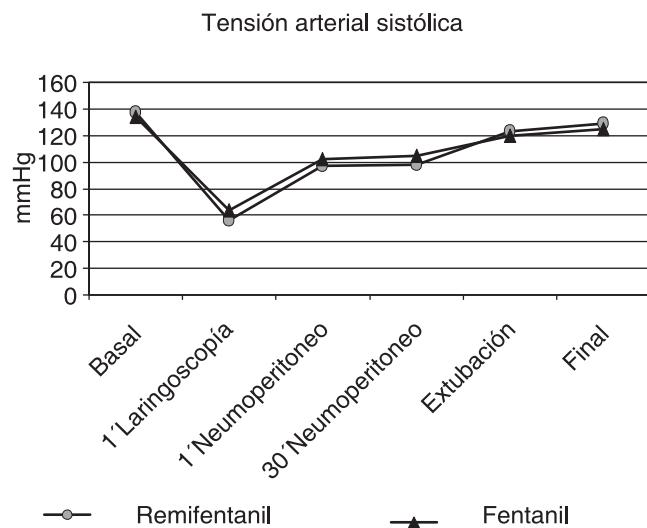


Figura 2. Variable tensión arterial.

Tensión arterial sistólica expresada en milímetros de mercurio. Se observa diferencia estadísticamente significativa con valor de $p < 0.05$ para el grupo de remifentanil durante el neumoperitoneo.

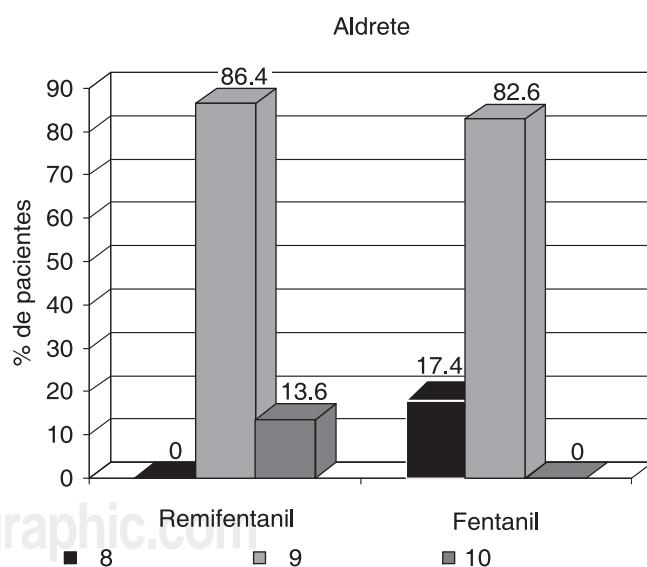


Figura 3. Escala de Aldrete.

Valor expresado en porcentaje por cada grupo. Se encontró diferencia significativa con $p < 0.05$ para el grupo de remifentanil.

La concentración plasmática se mantiene constante en el caso de remifentanil, su vida media sensible al contexto es a los 6 minutos, motivo por el cual el cierre de la infusión deberá ser sólo 10 minutos antes de la extubación⁽⁸⁾.

El fentanil tiene un metabolismo hepático por la vía del citocromo p450 y una distribución tricompartimental, tiene una vida media sensible al contexto más prolongado en relación al tiempo de infusión, por lo que la velocidad de infusión debe ser disminuida parcialmente hasta mantener una concentración plasmática final dependiente al tipo de cirugía y al estímulo quirúrgico que permita la emersión por lisis metabólica en el tiempo adecuado (Cuadro I).

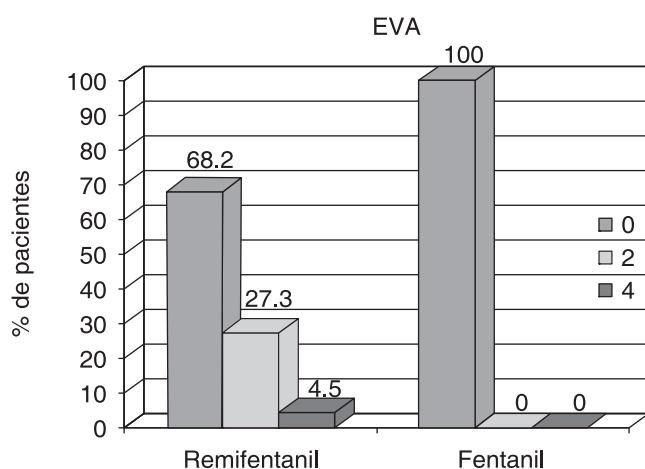


Figura 4. Escala visual análoga.

Escala visual análoga con valor expresado en porcentaje por cada grupo. Se encontró diferencia significativa con $p < 0.05$ para el grupo de fentanil.

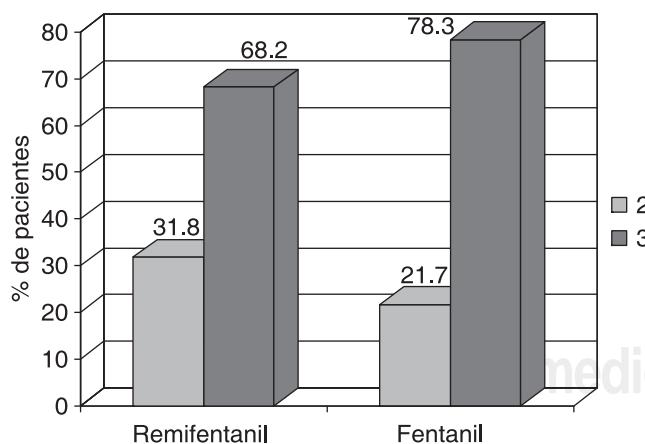


Figura 5. Escala de sedación de Ramsay valor expresado en porcentaje por grupo. No se encontró diferencia significativa.

Durante la realización de este estudio se encontraron complicaciones anestésicas no significativas para ambos grupos por el número de presentación, pero sí de características importantes descritas en la literatura actual. Para el grupo RS se presentó bradicardia en un 9.1%, hipotensión en un 9.1%, para el grupo FS se presentó bradicardia en un 4.3%.

Los artículos de investigación de remifentanil describen bradicardia e hipotensión en pacientes con dosis menores a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, las cuales son dependientes del tiempo de infusión, su velocidad y su concentración plasmática⁽⁹⁾.

En pacientes sometidos a cirugía de revascularización (Elliot y cols.) utilizaron dosis de remifentanil a una velocidad de 1, 0.33 y 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, observando inestabilidad hemodinámica que consistió en bradicardia e hipotensión severas⁽¹⁰⁾.

En nuestro estudio se encontró una diferencia significativa en la variable de FC ($p = 0.03$) para el grupo de RS al minuto de la laringoscopía, al minuto y a los 30 minutos del neumoperitoneo en comparación con el grupo de FS.

La asociación de anestésicos inhalados y opiáceos en infusión está descrita en la literatura, demostrando la disminución de la respuesta hemodinámica al estímulo quirúrgico, así mismo la infusión de dichos fármacos disminuyen la concentración alveolar mínima (CAM) de los halogenados a diferentes concentraciones plasmáticas (Lang y cols.)⁽¹¹⁾.

Algunos autores (Albertin y cols.) han encontrado una disminución de la respuesta durante la intubación y al estímulo quirúrgico con la infusión de remifentanil y sevofluorano⁽¹²⁾.

Durante este estudio se pudo comparar la eficacia de ambos opioides, uno de acción ultracorta (remifentanil) y otro de acción rápida (fentanil) a pesar que se consideran equipolentes en dosis, los pacientes en quienes se utilizó remifentanil no se observaron cambios clínicos rápidos estadísticamente significativos en la tensión arterial media, así mismo se mantuvo la frecuencia cardíaca a expensas de los eventos anestésico-quirúrgicos mayores, esto debido a su titulación y rápida acción sobre el sitio efector⁽¹³⁾.

A pesar de que el efecto de los opioides se relaciona con liberación endotelial de óxido nítrico y prostaciclina en el músculo liso con la finalidad de una mayor estabilidad hemodinámica, la adición del sevofluorano provocó una sinergia importante que disminuye la respuesta al trauma, así mismo se correlacionó con un estado postanestésico en mejores condiciones, corroborado por la escala de Aldrete de mayor puntaje y una disminución en el consumo de sevofluorano⁽¹⁴⁾.

En el grupo de remifentanil se presentó dolor leve a moderado en la escala EVA posterior a la emersión, considerando que el remifentanil tiene una rápida eliminación por medio de las esterasas plasmáticas, es de esperarse la presencia de dolor agudo. Esto obliga al anestesiólogo a

tener un plan analgésico previo al despertar apagándose a las normas internacionales usando AINES, anestésicos locales, opioides débiles, opioides fuertes como la morfina o en su defecto uso de anestésicos locales por vía neuroaxial⁽¹⁵⁾.

La medición de las concentraciones plasmáticas en el sitio efector se pueden calcular en forma teórica o a través de un programa diseñado con un modelo farmacocinético (Roog Loop) conectado a la computadora, en el cual se puede detallar el comportamiento farmacológico de cada uno de los anestésicos endovenosos, con la ventaja que puede ser impreso, esto contribuye a una medición exacta y veraz en relación al tiempo de infusión y la concentración plasmática alcanzada.

Así mismo en las bombas de perfusión se puede titular la concentración del fármaco en modo TCI (Target Controlled Infusion) con base en modelos matemáticos establecidos.

CONCLUSIONES

En las variables demográficas de edad y talla no se encontraron diferencias significativas para ambos grupos. Para la variable de peso e IMC se encontró un mayor porcentaje en

el grupo de remifentanil 89.4% contra 82.6% con significancia de $p < 0.05$. Las dosis de opioides calculadas a peso ideal para la inducción presentaron variaciones en cantidad siendo para el grupo de remifentanil 74.9 $\mu\text{g}/\text{dosis}$ contra 291.3 $\mu\text{g}/\text{dosis}$ para el fentanil.

También la dosis final de opioide presentó diferencia estadística para el grupo de remifentanil con una cifra final de 1,540 μg contra 545 μg de fentanil.

En las variables hemodinámicas hubo significancia estadística para el grupo de remifentanil, en la frecuencia cardíaca se demuestra diferencia al minuto de la laringoscopía, al minuto del neumoperitoneo y a los 30 minutos del mismo, mientras que en la tensión arterial sistólica se demuestra diferencia a los 30 minutos del neumoperitoneo.

La escala de Aldrete tuvo diferencia significativa para el grupo de remifentanil a los 5 minutos posteriores a la extubación, con una calificación de 9 en el 86.4% de los pacientes de ese grupo contra 17.4% de pacientes para el grupo de fentanil.

La escala visual análoga presentó un valor significativo para el grupo de fentanil, ya que presentaron analgesia residual durante el postoperatorio inmediato con un valor EVA de 0 en el 100% de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Frederic J, Ghassan E. Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clin Anesth* 2006;18:67-78.
2. Grace PA, Querishi A, Coleman J. Reduced postoperative hospitalization after laparoscopic cholecystectomy. *BJS* 1991;78:60.
3. Taragona EM, Pons MJ, Balague C. Acute fase in response is the only significant reduce component or the injury after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 1996;20:528.
4. E'Olary H. Laparoscopic cholecystectomy: hemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth* 1996;76:640-644.
5. Keith R. Laparoscopic cholecystectomy: the anesthetist's point of view. *Can J Anesth* 1992;39:809-15.
6. Philip BK, Scuderi PE, Chung F. Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1997;84:515-521.
7. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Is an infusion pump necessary to safely administer remifentanil? *Anesth Analg* 2000;90:713-716.
8. Thompson JP, Rowbotham DJ. Remifentanil an opioid for the 21st century. *Br J Anaesth* 1996;76:341-3.
9. Technical monograph. Clinical trial data for Ultiva UK. 1999.
10. Elliot P, O'Hare R, Bill MK. Severe cardiovascular depression with remifentanyl. *Anesth Analg* 2000;91:58-61.
11. Kapila A, Lang E, Glass P. MAC reduction of isoflurane by remifentanyl. *Anesthesiology* 1994;81:A378.
12. Andrea A, Andrea C. Effects of two target-controlled concentrations (1 and 3 ng/mL) of remifentanyl on MACBAR of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004;100:255-9.
13. Grundmann U, Silomon M, Bach F. Recovery profile and side effects of remifentanyl-based anesthesia with desflurane or propofol for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:320-326.
14. Sandeep C, Manyam BS, Dhanesh K. Opioid-volatile anesthetic synergy. *Anesthesiology* 2006;105:267-78.
15. Muñoz HR, Guerrero M, Brandes V, Cortínez LI. Effect of timing of morphine administration during remifentanyl based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth* 2002;88:814-818.