

Metadona y analgesia postoperatoria

J.A. GRACIA SOLSONA¹, J.C. TORNERO TORNERO² Y C. GOMAR SANCHO³

RESUMEN

Un control adecuado del dolor postoperatorio con opioides ha demostrado desde hace años ser una opción adecuada. La metadona es un opioide sintético con unas características farmacológicas que le hacen especialmente atractivo para su utilización por vía epidural, obteniendo una calidad analgésica similar a la morfina con un perfil de seguridad mayor que esta última al tener una distribución metamérica.

Protocolos de administración, como el que se sigue en el Hospital Clínico de Barcelona, que tiene en cuenta la agresividad quirúrgica, la edad y peso del paciente, han permitido un control adecuado del dolor en pacientes postoperados con una baja incidencia de efectos secundarios.

Palabras clave: Metadona. Analgesia postoperatoria. Epidural.

ABSTRACT

Adequate control of postoperative pain using opioids has proven to be an adequate option for many years. Methadone is a synthetic opioid with pharmacologic characteristics that make it especially attractive for epidural administration, thereby obtaining an analgesic quality that is similar to that of morphine, but with a greater safety profile as it has metameric distribution.

Administration protocols such as those followed at the teaching hospital of Barcelona, which take into account surgical aggression and the patient's age and weight, have allowed adequate pain control in postoperative patients with a low incidence of secondary effects. (DOLOR 2006;21:201-7)

Corresponding author: J. Carlos Tornero Tornero, tornero@imedar.com

Key words: Methadone. Postoperative analgesic. Epidural.

¹Anestesiólogo

Servicio Anestesiología, Reanimación
y Terapéutica del Dolor
Hospital Clínic de Barcelona
Barcelona

²Servicio de Anestesiología-Reanimación
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Valencia

³Jefe de Servicio

Servicio Anestesiología, Reanimación
y Terapéutica del Dolor
Hospital Clínic de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:

J. Carlos Tornero Tornero
Servicio de Anestesiología-Reanimación
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Av Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia

INTRODUCCIÓN

El control del dolor postoperatorio ha demostrado ser un importante factor en la recuperación inmediata del paciente y en la duración de su estancia hospitalaria. Las técnicas de analgesia postoperatoria más utilizadas en cirugía son: la analgesia controlada por el paciente (PCA) por vía endovenosa y la analgesia epidural. La analgesia epidural se ha convertido en una importante técnica terapéutica en el manejo del dolor agudo, ya que, además de proporcionar una adecuada analgesia, posiblemente mejora el resultado postoperatorio global^{1,2}, siempre y cuando se controlen adecuadamente sus potenciales efectos secundarios.

En cirugía abdominal y torácica, la administración de analgésicos por vía epidural es la técnica de elección en el postoperatorio; sin embargo, últimamente están apareciendo un número creciente de publicaciones con bloqueos periféricos especialmente en cirugía traumatológica y vascular.

Por vía epidural se pueden administrar diferentes fármacos, entre ellos los opioides y, principalmente, la morfina. Esta revisión se centra en el papel de la metadona por vía epidural.

OPIOIDES EPIDURALES

La actividad analgésica de los opioides administrados por la vía perimedular se produce principalmente por dos mecanismos: menor liberación de neurotransmisores a nivel presináptico, modulando la transmisión de la información nociceptiva a través de las fibras A (δ) y C e hiperpolarización de la membrana del asta posterior medular a nivel postsináptico, lugar anatómico de los receptores opioides³. La administración de opioides a nivel espinal produce una analgesia selectiva⁴, al modular las entradas nociceptivas a nivel de la médula en ausencia de otros bloqueos sensoriales, motores o simpáticos, diferenciándose de la analgesia producida por la administración de anestésicos locales.

Las principales ventajas del bloqueo espinal se centran en la no producción de bloqueo motor y en la escasa repercusión hemodinámica, efectos característicos de los anestésicos locales.

Los opioides en el espacio epidural se redistribuyen por tres vías diferentes:

- El opioide puede penetrar la membrana dural aumentando los niveles en el LCR.
- Reabsorción vascular del opioide, debido al gradiente de concentraciones que existe alrededor de las arterias radicales espinales y el plexo venoso epidural.
- El opioide puede depositarse en las estructuras ricas en lípidos en el espacio epidural.

La característica farmacocinética más importante de los opioides es la liposolubilidad evaluada mediante el coeficiente de partición octanol: *buffer*. Cuanto más lipofílico sea el opioide, mayor coeficiente de partición y más fácilmente atravesará los componentes lipídicos de la membrana aracnoidea y, por lo tanto, con mayor rapidez llegará a los receptores medulares, produciendo un rápido inicio del efecto analgésico.

Una vez el opioide administrado por vía epidural alcanza el LCR, la recaptación del fármaco también depende de su liposolubilidad.

La analgesia obtenida por los opioides a nivel neuroaxial depende primordialmente de su liposolubilidad, siendo los más liposolubles los que producen una analgesia de tipo segmentaria o metamérica. Los opioides hidrofílicos, como la morfina, tienen tendencia a quedar retenidos en el LCR, ejerciendo un efecto analgésico de mayor duración, mientras que los más liposolubles, como el fentanilo, difunden más rápidamente a las áreas ricas en lípidos, tales como la sustancia blanca y al compartimento intravascular, siendo su efecto analgésico de corta duración. El resultado de esta diferencia es que los opioides menos lipofílicos permanecen más en el LCR, para migrar pasivamente a distancia del lugar de administración. Esta fracción de fármaco que queda en el LCR es la que es capaz de producir efectos secundarios (náuseas, sedación, depresión respiratoria) en relación con la migración del opioide a centros superiores del SNC.

La capacidad de la morfina para producir analgesia en áreas distantes del lugar de inyección es bien conocida y demostrada; existen estudios que evidencian una buena analgesia postoperatoria tras cirugía torácica o abdominal alta con administración epidural lumbar.

La duración y eficacia analgésica de los opioides administrados por vía neuroaxial es proporcional a la dosis administrada así como los efectos secundarios.

Tabla 1. Características fisico-químicas de los opioides

Opioide	Peso molecular	pK (25'I)	Coef partición	Unión a prot	Actividad metabólica	Metabolismo
Fentanilo	336,5	8,4	816	95	No	Hígado
Meperidina	247,4	8,7	39	64	Sí	Hígado
Metadona	309,4	8,6	116	90	No	Hígado
Morfina	285,3	8,1	1	38	Sí	Hígado-riñón

METADONA

La metadona es un opioide sintético perteneciente a la clase de las difenilpropilaminas. Inicialmente, utilizada por los alemanes como fármaco analgésico durante la Segunda Guerra Mundial, fue catalogada por la Organización Mundial de la Salud como una sustancia analgésica de segunda línea para el tratamiento del dolor oncológico. Actualmente es utilizada primordialmente en tratamientos de deshabitación de pacientes drogodependientes y en la rotación de opioides en pacientes en tratamiento crónico con opiáceos.

Su característica farmacocinética principal es poseer una gran variabilidad interindividual.

Presenta una excelente biodisponibilidad oral (80-90%), una alta liposolubilidad y una alta unión a proteínas, esencialmente al ácido α -glicoproteico. Se caracteriza por una rápida y extensa fase de distribución (vida media 15-60 h). Es metabolizada básicamente en el hígado por desmetilación produciendo sustancias inactivas. El aclaramiento renal de metadona es de 0,13 l/kg/h, valor característico de sustancias cuyo aclaramiento no depende del flujo sanguíneo hepático sino que depende de la capacidad del organismo para metabolizar el fármaco; no obstante, el ritmo de aclaramiento presenta una gran variabilidad interindividual y puede ser influido por la administración de fármacos que alteren el funcionamiento hepático, tales como rifampicina, fenitoína, espironolactona, verapamilo y estrógenos, sustancias que pueden inducir los enzimas hepáticos y acelerar la biotransformación. Asimismo, sustancias que aumentan los niveles plasmáticos de α -ácido-glicoproteína, tales como amitriptilina, reducen el aclaramiento de metadona. Estas características farmacocinéticas de la metadona hacen de este opioide un fármaco difícil de administrar a intervalos regulares.

La eliminación urinaria es considerada menor respecto a la fecal; sin embargo, aquélla se incrementa

cuando el pH urinario es inferior a 6. A pesar de ser la sustancia más liposoluble, la permeabilidad a través de la duramadre es equivalente a la morfina y cuatro veces inferior a la de fentanilo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

La estructura química de la metadona, 6N,N-dimetilamino-4difetil-3hapteno, no presenta relación con las estructuras de tipo alcaloide típicas de la morfina y sus derivados. Se trata de una mezcla racémica de dos isómeros: levogiro (L) y dextrogiro (D). Los efectos de esta mezcla racémica en humanos incluyen: analgesia, miosis, depresión respiratoria, efecto antidiurético y supresión del síndrome de abstinencia en la adicción a narcóticos.

La (L) metadona es el isómero que presenta mayor potencia de 8-50 veces. La (D) metadona presenta un menor efecto analgésico, sin depresión respiratoria ni adicción, aunque sí posee una actividad antitusígena.

La metadona está disponible como forma de sal hidroclorehídrica, con un pH entre 3-6,5, lo que permite ser administrada tanto por vía oral, rectal o parenteral.

La tabla 1 refleja las características fisicoquímicas de metadona en comparación con otros opiáceos.

La metadona es un agonista opiáceo, cuya potente actividad analgésica se realiza por diferentes mecanismos de acción.

La metadona administrada a nivel epidural o subaracnoideo se une principalmente a los receptores μ localizados en la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula.

El opioide administrado por vía epidural debe atravesar la duramadre y la aracnoides, para difundir por el LCR y atravesar posteriormente la piamadre para llegar a la superficie de la médula espinal y llegar a

la sustancia blanca y a la sustancia gris para unirse específicamente a los receptores μ del asta dorsal de la médula espinal. La aracnoides es la principal barrera de difusión, justificando el 95% de la resistencia a la permeabilidad meníngea⁵. La aracnoides está constituida por componentes hidrofóbicos (estructuras lipídicas) y componentes hidrofílicos (fluidos extracelulares e intracelulares)⁶. El ritmo de difusión desde el espacio epidural a la médula espinal es inversamente proporcional al tamaño molecular y a la liposolubilidad, de tal manera que sustancias muy liposolubles administradas por la vía epidural son captadas con mayor facilidad en la grasa epidural y en las estructuras vasculares de la zona, llegando con mayor dificultad a sus receptores intramedulares. Sustancias muy liposolubles, como fentanilo y metadona, tienen un inicio de acción rápido y una duración limitada. Opioides menos liposolubles, como morfina, presentan un inicio de acción lento y una duración prolongada.

La metadona, además de actuar a nivel de los receptores opioides, produce bloqueo a nivel de la recaptación de serotonina y antagonismo de los receptores N-metil-D aspartato (NMDA). La acción sinérgica de estos tres mecanismos puede contribuir a la efectividad de la metadona en el tratamiento del dolor por miembro fantasma.

Con respecto a otros opioides, la metadona posee una extraordinaria estabilidad hemodinámica.

METADONA EN EL ESPACIO EPIDURAL

En la práctica clínica el opioide más utilizado para la analgesia postoperatoria por vía neuroaxial es la morfina⁷. En algunos centros hospitalarios, como el Hospital Clínic de Barcelona, la administración de metadona epidural es más frecuente que la de morfina.

Metadona administrada en *bolus* único por vía epidural ha demostrado ser tan eficaz en términos de calidad analgésica y duración de acción que fentanilo o meperidina⁸.

La eficacia de metadona en perfusión continua vía epidural fue descrita en 1987 por Magora, et al.⁷; las concentraciones plasmáticas de metadona obtenidas durante las primeras 24 h fueron inferiores a las obtenidas con la administración endovenosa. Este hallazgo llevó a los autores del estudio a concluir que la analgesia obtenida mediante la administración continua de metadona por vía epidural era mediada por un mecanismo espinal y no sistémico.

El grado de absorción sistémica de una sustancia administrada fuera del torrente circulatorio está influenciado directamente por su liposolubilidad^{9,10}. La metadona posee un mayor coeficiente de partición que la morfina (116 vs 1,42), y esto hace que tenga un inicio de acción más rápido, con una menor incidencia de efectos secundarios, tales como la depresión respiratoria y retención urinaria, sin embargo y debido a su alta liposolubilidad, su absorción vascular es rápida y, asociado a su lento aclaramiento metabólico junto con su larga vida media, hace que, después de perfusiones continuas de más de 24 h, los niveles plasmáticos se acumulen y el mecanismo analgésico sea sistémico¹¹.

Las características del opioide ideal para ser administrado por vía epidural son:

- Alta liposolubilidad y gran afinidad por los receptores. Los opioides más liposolubles son metadona, buprenorfina y fentanilo.
- Disociación lenta de los receptores y metabolismo lento, característico de la metadona.
- Fácil reversión con antagonistas de los opioides (naloxona). Condición no cumplida en el caso de la buprenorfina.

La administración de sustancias lipofílicas en el espacio epidural tiene un auge en los últimos años debido a su poder analgésico equivalente al de la morfina y a su alta liposolubilidad, que le confiere una distribución metamérica a nivel espinal con menor riesgo de depresión respiratoria, secundario a la migración rostral del fármaco en el líquido cefalorraquídeo.

Sin embargo, a pesar de los resultados favorables en el control del dolor agudo y crónico, su uso hospitalario es limitado probablemente en relación con la publicación de varios casos¹²⁻¹⁴ de importantes efectos secundarios tras administración de dosis elevadas que dieron lugar a su acumulación.

El hospital Hasassach de Jerusalén⁸ utiliza metadona epidural tanto en dolor postoperatorio como en dolor crónico, con una dosis carga de 0,06 mg/kg y una perfusión continua de metadona con anestésico local (bupivacaína 0,125-0,25%). Las dosis de metadona en perfusión continua en las primeras 24 h no tiene que sobrepasar los 0,3 mg/kg. A las 48 h la dosis máxima es reducida a 0,2 mg/kg/d¹⁵. Con este protocolo de dosificación durante un periodo de 5 años y tratando a 3.954 pacientes, se consiguió un alivio satisfactorio en más del 85% de casos. Sólo nueve pacientes presentaron algún efecto secundario importante, de los cuales tres estaban en relación con la

Tabla 2. Pauta dosificación de la metadona por vía epidural

Metadona	Edad	Peso	Agresividad quirúrgica
1 mg	< 60 años	< 60 kg	Baja
2 mg	> 60 años	> 60 kg	Alta

metadona administrada por vía epidural. Y estos casos se atribuyeron a un error en la preparación de la solución y a un fallo de la bomba de perfusión¹⁵.

En un estudio llevado a cabo en el Hospital Universitario de Sant Joan de Reus¹⁶, se comparan dos formas de administración de metadona por vía epidural para el control del dolor postoperatorio: administración en *bolus* frente a perfusión continua. En las primeras 24 h de administración las dosis de metadona suministradas eran similares entre los dos grupos (6-12 mg); en las siguientes 24 h las dosis del opioide en perfusión continua eran dos tercios inferiores a las administradas en *bolus*. Este régimen de dosificación está basado en los hallazgos de Shir, et al.¹⁷, quienes demostraron que los requerimientos de metadona en perfusión continua epidural mediante un sistema de analgesia controlada por el paciente (PCA) disminuían un tercio después del segundo día de tratamiento. Con esta pauta de dosificación en perfusión continua durante 3 días, la concentración plasmática de metadona es inferior a la administrada en *bolus* y en ninguno de los dos grupos se observaron signos clínicos de acumulación del fármaco. La concentración plasmática mínima necesaria para obtener una analgesia óptima es superior a 100 ng/ml cuando la metadona es administrada por vía endovenosa. En este estudio la concentración plasmática media era de 70 ng/ml¹⁷.

La experiencia del Hospital Clínic de Barcelona en el uso de metadona por vía epidural en el postoperatorio de cirugía abdominal, torácica, urológica y de miembros inferiores data del año 1986, y es actualmente el opiáceo de elección para administración por vía epidural. Se ha elaborado un protocolo de administración que tiene en cuenta tres variables, que son las que más influyen en las necesidades analgésicas en el postoperatorio inmediato: edad del paciente, peso del paciente y agresividad quirúrgica. Según estos tres factores, la pauta de dosificación de metadona en *bolus* puede variar de 3-6 mg según la siguiente tabla (Tabla 2):

Existe un amplio consenso en la literatura al afirmar que las características de la analgesia epidural con morfina no están influidas por la concentración de la misma. Sin embargo, la concentración de metadona

más adecuada para su administración epidural es al 0,1% (1 mg/ml). Las preparaciones más diluidas han demostrado una menor eficacia y menor duración analgésica¹⁸. El tiempo de latencia de una primera dosis de metadona epidural 0,1% oscila entre 12-20 min (la mitad del de la morfina)¹⁸. Las dosis subsiguientes de metadona tienen tiempos de latencia significativamente inferiores, entre 10-15 min, posiblemente debido a la presencia de concentraciones medulares residuales de metadona de la primera dosis.

La duración analgésica de metadona por vía epidural se sitúa entre 6-12 h, inferior a la obtenida con morfina administrada por la misma vía, aproximadamente la mitad; hay que destacar que ambos opioides administrados a igual dosis por vía intramuscular o endovenosa en dosis única producen analgesia de similar duración. La metadona epidural administrada cada 8 h se ajusta adecuadamente a los requerimientos analgésicos de la mayoría de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA

La metadona por vía epidural produce una intensidad analgésica similar a la que proporciona la morfina, y es de tal calidad que permite a los pacientes moverse e incluso toser sin apenas dolor.

La analgesia producida por la metadona es metaméfica, por lo que se recomienda administrarla a nivel de los espacios epidurales de mayor intensidad dolorosa teniendo en cuenta la intervención quirúrgica. En cambio, la morfina epidural, al ser hidrosoluble, permanece más tiempo en contacto con los receptores opiáceos a nivel medular y la analgesia obtenida es de mayor duración.

La duración media de administración de metadona peridural en cirugía general es de 48 h; para estas administraciones por corto espacio de tiempo no existe taquifilaxia, incluso en catéteres peridurales mantenidos durante periodos de hasta 9 días.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En la experiencia de nuestro grupo no se ha encontrado ningún caso de depresión respiratoria clínicamente valorable, incluso con perfusiones continuas¹⁹. Tampoco se han observado alteraciones hemodinámicas. El efecto indeseable más frecuente es

la somnolencia que aparece en el 30% de los casos a partir de las 36 h de tratamiento, y es atribuible a la absorción sistémica, siendo más pronunciado en pacientes ancianos.

Las náuseas y vómitos aparecen aproximadamente en el 9-40% de los pacientes^{11,20}. La morfina tiene una mayor incidencia de náuseas y vómitos (8,3-83%) comparado con la metadona¹⁹, y es dosis dependiente. La incidencia de prurito es significativamente mayor en pacientes tratados con morfina que con metadona, esta última entre 0-9%¹⁹.

Los estudios demuestran que la capacidad de micción después de metadona epidural está muy bien conservada²⁰, necesitando sólo sonda urinaria entre el 2,5-8,4% de los pacientes sometidos a una cesárea con metadona epidural respecto a los que recibieron morfina (57,5%). Estudios cistométricos en voluntarios sanos y en perros demuestran que la morfina relaja el músculo detrusor aumentando la capacidad de la vejiga urinaria, pero la metadona disminuye la distensibilidad de la vejiga²¹.

Comparando la incidencia de efectos secundarios entre la administración por vía epidural de diamorfina (0,05 mg/ml), fentanilo (2,0 µg/ml), metadona (0,1 mg/ml), morfina (0,05 mg/ml) y meperidina (1,0 mg/ml) asociado a 50 ml de bupivacaína al 0,0625 y 1,25% en perfusión continua, se observó que la incidencia de efectos secundarios era menor cuando no se utilizaban *bolus*. El fentanilo presentó menor incidencia de náuseas y vómitos. La metadona fue el opioide que menor incidencia presentó de prurito y cateterización vesical. La meperidina fue el opioide que menor incidencia de efectos secundarios presentó debido a sus propiedades como anestésico local¹³.

Sin embargo, no existe una evidencia clara de que al aumentar la liposolubilidad del opioide administrado por vía epidural se disminuyan los efectos secundarios²².

Con la posología anteriormente citada se evita alcanzar dosis elevadas a nivel sistémico que podrían producir acciones supraespinales que disminuyeran la seguridad, pasando a tener un comportamiento muy semejante al de los opioides administrados por vía sistémica.

ASOCIACIÓN ENTRE OPIOIDES Y ANESTÉSICOS LOCALES

Clínicamente, las ventajas de la administración de opioides epidurales asociado a anestésicos locales en concentraciones subanestésicas son:

- Reducción de las dosis de ambos fármacos.
- Mejora en el control del dolor.
- Reducción en la incidencia de efectos adversos, al disminuir las dosis de cada una de ellas.

Chestnut, et al.²³ demuestran estas tres ventajas al asociar fentanilo (2 µg/ml) junto con bupivacaína 0,0625%. Asimismo, De León-Casasola, et al.²⁴ obtienen las mismas ventajas al asociar bupivacaína (0,1%) y cloruro mórfico (0,01%).

La administración de pequeñas dosis de opioides lipofílicos, tales como fentanilo o sulfentanilo, en combinación con anestésicos locales podría ofrecer ventajas clínicas respecto a la administración de aquéllos por vía sistémica; sin embargo, hay trabajos que no muestran ninguna ventaja clínica al asociar anestésicos locales y opioides liposolubles, como fentanilo²⁵.

No existe ningún trabajo publicado ni tampoco experiencia clínica con la asociación de anestésico local y metadona.

En conclusión, se podría decir que la metadona epidural produce una analgesia de igual intensidad que la morfina, pero de menor duración que ésta; sin embargo, al ser la metadona más liposoluble y, por lo tanto, con una acción más metamérica respecto a la morfina, posee menos efectos secundarios y se convierte en un opioide con características adecuadas para su administración epidural.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rawal N. Treating postoperative pain improves outcome. *Minerva Anesthesiol* 2001;67:200-5.
2. Liu S, Carpenter R, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506.
3. Dickson AH. Mechanisms of analgesic actions of opiates and opioids. *Br Med Bull* 1991;47:690-702.
4. Cousins MJ, Matther LE, Glynn CJ, et al. Selective spinal analgesia. *Lancet* 1979;1:1141-2.
5. Bernards CM, Hill HF. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid and pia mater of dogs and monkeys. *Anesthesiology* 1990;73:1214-9.
6. Bernards C, Hill H. Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology* 1992;77:750-6.
7. Magora F, Chrubasik J, Damm D, Schulte-Monting J, Shir Y. Application of a new method of measurement of plasma methadone levels to use of epidural methadone for relief of postoperative pain. *Anesthesiology* 1987;66:1308-11.
8. Torda TA, Pybus DA. Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1982;54:291-5.
9. Cousins MJ, Matther LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984;61:276-310.
10. Yaksh TL, Noveihed R. The physiology and pharmacology of spinal opiates. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:433-62.
11. Wang JM, Denson D, Knarr DC, Raj Prithvi P. *Reg Anesth* 1992;17:26-8.
12. Ettinger DS, Vitale PJ, Trump DL. Important clinical pharmacologic considerations in the use of methadone in cancer patients. *Cancer Treat Rep* 1979;63:457-9.

13. Hunt G, Bruera E. Respiratory depression in a patient receiving oral methadone for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10:401-4.
14. Oneschuck D, Bruera E. Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer. *J Palliat Care* 2000;16:50-4.
15. Shir Y, Rosen G, Zeldin A, Davidson Elyad M. Methadone is safe for treating hospitalized patients with severe pain. *Can J Anaesth* 2001; 48:1109-13.
16. Prieto-Álvarez P, Tello-Galindo I, Cuenca-Peña J, Rull-Bartomeu M, Gomar-Sancho C. Continuous epidural infusion of racemic methadone results in effective postoperative analgesia and low plasma concentrations. *Can J Anaesth* 2002;49:25-31.
17. Shir Y, Eimerl D, Magora F, Damm J, Schulte-Monting J, Chrubasik J. Plasma concentrations of methadone during postoperative patient-controlled extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1990;65:204-9.
18. Villalonga A, Gomar C, Nalda MA. Influencia de la concentración de metadona peridural en la analgesia postoperatoria. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1989;36:260-3.
19. Gedney JA, Liu EHC. Side-effects of epidural bupivacaine mixtures. *Anaesthesia* 1998;53:1148-55.
20. Haynes SR, Davidson I, Allsop JR. Comparison of epidural methadone with epidural diamorphine for analgesia following caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:375-80.
21. Evron S, Samueloff A, Simon A, Drenger B, Magora F. Urinary function during epidural analgesia with methadone and morphine in post-caesarean section patients. *Pain* 1985;23:135-44.
22. Prieto-Álvarez MP, Gil Fuentes-Bellido J, López-Cebollada J, Lorenzo-Foz JP. Estudio comparativo de la analgesia postoperatoria con metadona y fentanilo en perfusión peridural continua. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1997;44:305-9.
23. Chestnut DH, Owen CL, Bates JN, et al. Continuous infusion epidural analgesia during labor: a randomized double-blind comparison of 0.0625% bupivacaine/0.0002% fentanyl vs. 0.125% bupivacaine. *Anesthesiology* 1998;68:754-9.
24. De León-Casasola OA, Parker B, Lema MJ, et al. Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4227 surgical cancer patients. *Anesthesiology* 1994;81:368-75.
25. Berti M, Casati A, Fanelli G, et al. 0.2% ropivacaine with or without fentanyl for patient controlled epidural analgesia after major abdominal surgery: a double blind study. *J Clin Anesth* 2000;12:292-7.