

# Hiperalgnesia Inducida Por Opioides (HIO)

Plínio da Cunha Leal <sup>1</sup>, Jefferson Clivatti <sup>2</sup>, João Batista Santos Garcia, TSA <sup>3</sup>, Rioko Kimiko Sakata, TSA <sup>4</sup>

**Resumen:** Leal PC, Clivatti J, Garcia JBS, Sakata RK – Hiperalgnesia inducida por opioides (HIO).

**Justificativa y objetivos:** Los opioides son medicamentos a menudo usados para el control del dolor y que sin embargo pueden causar hiperalgnesia. La circunstancia por la cual ese fenómeno puede ocurrir no está totalmente aclarada. El objetivo de esta revisión es describir los mecanismos, los factores que están involucrados y la modulación por medicamentos.

**Contenido:** Fueron descritos los factores involucrados en el desarrollo de la hiperalgnesia inducida por opioides (HIO), como la duración en el uso, la dosis y el tipo de opioide. Los mecanismos incluyen los sistemas glutamatérgico y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), activación de ciclooxigenasa (COX) espinal, aminoácidos excitatorios, dinorfina, citocinas y quimocinas; prostaglandinas y facilitación descendente. La modulación de la hiperalgnesia se puede lograr con los antagonistas de receptores NMDA, los agonistas adrenérgicos-alfa2 y con los inhibidores de (COX).

**Conclusiones:** El tema es bastante complejo, e involucra una serie de mecanismos fisiopatológicos que pueden contribuir para la HIO y la incomodidad del paciente, con consecuencias dañinas para la salud.

**Descriptor:** ANALGÉSICOS, Opioides; **COMPLICACIONES:** hiperalgnesia.

[Rev Bras Anesthesiol 2010;60(6): 355-359] ©Elsevier Editora Ltda.

## INTRODUCCIÓN

Los opioides son medicamentos fundamentales para el tratamiento del dolor <sup>1,2</sup>.

Aunque ellos actúen como analgésicos, existen pruebas de que los opioides causan hiperalgnesia. Así, y paradójicamente, el medicamento para aliviar el dolor hace con que el paciente sea más sensible a esa hiperalgnesia <sup>1</sup>.

Inicialmente, provocan un efecto analgésico y antihiperalgnésico, aunque posteriormente desencadenan la hiperalgnesia <sup>1</sup>.

## HIPERALGNESIA INDUCIDA POR EL OPIOIDE (HIO)

La Hiperalgnesia inducida por el opioide es el aumento de la sensibilidad al dolor causada por la exposición al opioide <sup>2</sup>. Ese fenómeno afecta de forma negativa el tratamiento del dolor <sup>3</sup>.

No existen relatos en la literatura sobre la incidencia de HIO, pero como puede ocurrir en individuos que reciben opioides, debemos estar atentos a todos esos pacientes. La condición para desarrollar la HIO es el uso de opioide, tanto crónico como agudo <sup>1-3</sup>. La administración de grandes dosis de opioide por períodos prolongados parece estar asociada a una mayor incidencia de HIO <sup>1,2,4</sup>. La HIO también sucede con fármacos administrados durante un corto tiempo <sup>3</sup>.

La HIO se da en animales y pacientes que reciben opioide y en dependientes que están en uso de la metadona <sup>1,2,5-7</sup>. En individuos dependientes de opioides, se observa una mayor sensibilidad al dolor y la interrupción de la administración provoca hiperalgnesia. Observamos sensibilidad en la región del trauma <sup>1</sup>, pero el tipo y la localización de ese dolor pueden ser diferentes del dolor original <sup>2,3,7,8</sup>. La HIO puede desarrollarse de forma diferente para diversos tipos de dolor <sup>1</sup>. En animales, también se da la hiperalgnesia posterior a la suspensión del opioide, y varía en diferentes estímulos (mecánico, térmico) <sup>1</sup>. En pacientes dependientes de opioides, hay sensibilidad al frío, pero no al estímulo eléctrico y mecánico <sup>1</sup>. Puede haber un aumento de la sensibilidad al frío y al calor, sin alterar la sensibilidad a la presión <sup>1</sup>. No se encontró ninguna diferencia en el dolor crónico oncológico y no oncológico <sup>4</sup>.

Después de la administración aguda de opioide, ocurre un efecto antinociceptivo durante 1 a 5 horas, seguido de reducción del límite del dolor durante varias horas (hasta 10 días) <sup>2,4,8,10</sup>. El uso de opioide de larga duración después de la operación puede encubrir el efecto de la hiperalgnesia <sup>4</sup>. Con el uso crónico, ocurre un efecto antinociceptivo el primer día, seguido de la pérdida del efecto o incluso de la hiperalgnesia progresiva <sup>1</sup>.

La evaluación de la hiperalgnesia puede hacerse a través del límite de dolor al estímulo mecánico (peri-incisional, en la región palmar del carpo o en la parte interna del antebrazo) o con el test de tolerancia al frío <sup>8,9</sup>.

Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos de la Escuela Paulista de Medicina de la Universidad Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), SP.

1. ME3 del CET/SBA Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos de la EPM/UNIFESP

2. Preceptor de los Residentes de Anestesiología de la Asignatura de Anestesiología de la EPM/UNIFESP

3. Doctor, Profesor de la Universidad Federal de Maranhão

4. Doctora, Coordinadora del Sector de Dolor y Cuidados Intensivos de la EPM/UNIFESP

Artículo sometido el 27 de abril de 2009.

Aprobado para publicación el 4 junio de 2010.

Correspondencia para:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

Rua Três de Maio 61-51

V. Clementino

04044020 – São Paulo, SP

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

Los animales que se recuperaron de la HIO permanecen con sensibilidad al efecto hiperalgésico de los opioides, y con una mayor vulnerabilidad al dolor <sup>1</sup>. Ese fenómeno se puede revertir en algún grado, pero para ellos se requiere un largo período de abstinencia <sup>3</sup>.

Por tanto, cualquier opioide puede causar hiperalgesia, ya sea con el uso agudo o crónico.

## DISCUSIÓN ENTRE LA TOLERANCIA Y LA HIPERALGESIA

La Hiperalgesia se asocia a la sensibilización central, con una reducción en el límite del dolor, expansión del campo receptivo (la estimulación de una neurona en el cuerno posterior de la médula espinal provoca la activación de un área periférica mayor), y el aumento de la respuesta al estímulo nocivo. En la HIO, se nota una desviación de la curva dosis/efecto hacia abajo, o sea, que el efecto analgésico disminuye a lo largo del tiempo con una determinada dosis del opioide, no existiendo una mejoría con el aumento de la dosis (al contrario, puede ocurrir el empeoramiento del dolor <sup>1,2</sup>). El dolor es más intenso que el dolor original o inicial, y se define parcamente en términos de calidad y ubicación, con la reducción del límite y de la tolerabilidad <sup>3</sup>.

La tolerancia es el fenómeno por medio del cual la exposición al opioide conlleva a la reducción de su efecto, exigiendo mayores dosis para mantenerlo. O sea, el organismo tolerante es menos susceptible al efecto farmacológico de un fármaco <sup>11</sup>. Refleja una reducción de la sensibilidad al opioide, que ocurre por la desensibilización de la vía antinociceptiva <sup>3</sup>. En la desensibilización de la vía antinociceptiva, los receptores de proteína-G son incapaces de reducir el AMP cíclico intracelular y, como consecuencia, la entrada de sodio y calcio. Otro motivo para la tolerancia es la reducción de los receptores de membrana por internalización <sup>3</sup>. En la tolerancia, existe una desviación de la curva dosis/efecto hacia la derecha <sup>1,2</sup>. Se caracteriza por la reducción de la potencia analgésica y por la mejoría con el aumento de la dosis de la medicación o con el cambio de opioide <sup>1</sup>. Farmacológicamente, son fenómenos distintos <sup>2</sup>. Pueden involucrar mecanismos celulares opuestos, con la desensibilización (tolerancia) y la sensibilización (HIO) <sup>6</sup>. En la práctica clínica, la distinción de los dos fenómenos es difícil y puede ser imposible. La hiperalgesia puede encubrir la antinocicepción, produciendo la impresión de tolerancia <sup>7</sup>. Los dos condiciones probablemente coexisten y hay pruebas de que la tolerancia y la hiperalgesia comparten varios mecanismos celulares y algunos sistemas neurotransmisores y receptores, incluyendo la dinorfina, proteinocinasa-C, receptores NMDA, óxido nítrico sintasa, hemoxigenasa y otros <sup>1</sup>. Existen otros mecanismos celulares que son diferentes en cuanto a la tolerancia y la hiperalgesia <sup>3</sup>. Sin embargo, los mecanismos pueden no contribuir en la misma proporción para la pérdida del efecto analgésico. La expresión de los dos fenómenos puede variar dependiendo del protocolo de tratamiento y del tipo de estudio realizado <sup>1</sup>.

## MECANISMOS PARA LA HIO

Es probable que múltiples factores y mecanismos contribuyan para la HIO, como por ejemplo: el sistema antianalgésico, la alteración de los receptores NMDA y segundos mensajeros intracelulares, la activación de COX espinal, liberación de aminoácidos excitatorios, la reducción de neurotransmisores inhibitorios, el aumento de la fosforilación y la facilitación descendiente <sup>1,2,6,7,10,11</sup>. Ocurren alteraciones neuroplásticas en el sistema nervioso periférico y central, con la sensibilización de las vías pronociceptivas <sup>2</sup>. Las alteraciones celulares se dan en varias regiones anatómicas, como la neurona aferente y la médula espinal, glía, núcleos encefálicos y vías moduladoras descendientes <sup>2,3</sup>. Existe una alteración de receptores y de canales junto con la sensibilización periférica y central <sup>9,11-13</sup>.

### La activación de receptores NMDA

La activación de los receptores NMDA por glutamato está implicada en los mecanismos de HIO <sup>1,3,6</sup>. El aumento de la liberación de glutamato en el cuerno dorsal de la médula espinal y el aumento mantenido de respuesta de receptores NMDA vía retirada del magnesio mediada por proteinocinasa-C, parecen ser los principales mecanismos implicados en la HIO <sup>5,10</sup>. Los receptores NMDA pueden ser activados por opioides, que actúan como neurotransmisores excitatorios, causando la entrada de calcio en la célula y sensibilización central. La entrada de calcio provoca un aumento de la actividad de la proteinocinasa-C, fosforilación e inactividad de los receptores opioides, como también causa un aumento del óxido nítrico sintasa <sup>10</sup>. La activación de la proteinocinasa-C causa la fosforilación de los receptores NMDA, con la retirada del magnesio de los canales y el aumento de la entrada de calcio.

### Aumento de péptidos antiopioides

Los aminoácidos excitatorios están involucrados en el proceso de hiperalgesia <sup>1</sup>. La HIO ha sido asociada al aumento de la colecistocinina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia-P y nociceptina en el médula rostral ventromedial, debido al aumento de la expresión de los receptores opioides excitatorios, en detrimento de los receptores opioides inhibitorios <sup>6,14,15</sup>.

### Facilitación descendiente

Otro mecanismo envuelve las vías descendientes facilitadoras que cuentan con la mediación vía opioides en *on cells* localizadas en la médula rostral ventromedial <sup>16</sup>. La exposición a la morfina, causa una alteración neuroplástica en la médula ventromedial rostral, facilitación descendiente vía *on cells*, con el aumento de la dinorfina y de la liberación de neurotransmisores de fibras aferentes primarias <sup>2,7</sup>.

## **Función de la Dinorfina**

La administración de opioide provoca un aumento de dinorfina, que puede ser uno de los responsables por la HIO<sup>6,7</sup>. La dinorfina espinal es pronociceptiva, y existen pruebas de que provoca la liberación de los neurotransmisores excitatorios de neuronas aferentes primarias, sugiriendo una retroalimentación positiva que amplifica la aferencia sensible<sup>7</sup>.

## **Otros mecanismos**

Las prostaglandinas también pueden tener alguna importancia. Las citocinas y las quimocinas, también pueden ser relevantes en el desarrollo de HIO<sup>1,2</sup>. Los opioides activan la liberación de las citocinas<sup>1,2,17</sup>. Observamos un aumento de proteína fos-C en neuronas sensibles de la médula<sup>1,2</sup>. El sistema óxido nítrico sintasa y la hemoxigenasa pueden estar involucrados en la HIO<sup>1</sup>. Un posible mecanismo es la reducción del control inhibitorio glicinérgico<sup>1</sup>.

## **FACTORES RELACIONADOS CON LA HIPERALGESIA**

### **Dosis**

La exposición a grandes dosis de opioides parece estar asociada con la HIO<sup>1,4,7,9,10,18</sup>. Estudios han demostrado que el uso de grandes dosis de remifentanil intraoperatorio causa el aumento del dolor postoperatorio<sup>2,4,5,8,9</sup>. Sin embargo, la HIO fue observada después de la interrupción de la infusión de 3,1 ng.mL<sup>-1</sup> de remifentanil<sup>19</sup>. Por otra parte, en un trabajo realizado no se observó el aumento en el consumo de opioide postoperatorio posteriormente al uso de grandes dosis de remifentanil<sup>20</sup>.

Grandes o repetidas dosis de fentanil intraoperatorio también indujeron al aumento de la intensidad del dolor posterior a la operación<sup>5,21</sup>. Pero la HIO también fue observada con una pequeña dosis de fentanil en un período de mantenimiento en un individuo dependiente<sup>2</sup>. Existe un relato de un paciente que estaba usando un adhesivo de fentanil (75 mg.día<sup>-1</sup>) para el dolor crónico, sometido a anestesia general con remifentanil, y que presentó dolor postoperatorio más intenso<sup>22</sup>.

Con oxycodona (2.400 mg.día<sup>-1</sup>) por vía oral, metadona (675 mg.día<sup>-1</sup>) por vía oral y metadona (30 mg.h<sup>-1</sup>) por vía venosa, se desarrolló hiperalgesia<sup>23</sup>. La metadona también causó hiperalgesia en una dosis de 62 mg.día<sup>-1</sup><sup>24</sup>.

### **Tipo de opioide**

Los autores de un estudio relataron que, para desarrollarse la HIO, son necesarias algunas condiciones en la molécula, como estructura de fenantreno, hidrógeno en la posición-14, conexión éter, uno o ningún grupo metilo vinculado al nitrógeno y la posición 3-OH libre o conjugado glicuronídeo/sulfato en esa posición<sup>25</sup>. Así, la fórmula molecular parece ser impor-

tante para producir HIO<sup>1</sup>. Sin embargo, ocurrió HIO inclusive en derivados piperidínicos, como el fentanil<sup>1</sup>.

Parece que la acción en los receptores  $\mu$  es relevante<sup>1,2</sup>, pero es posible que el opioide con acción en receptores kappa también pueda causar la HIO<sup>1</sup>.

Otro factor implicado parece ser la corta duración de la acción del opioide, como el remifentanil<sup>5,9,21,26-30</sup>. Por otra parte, en la mayoría de los estudios sobre HIO que envuelven dolor crónico, la morfina parece estar implicada conllevando a la posibilidad de que el metabolito morfina-3-glicuronídeo pueda contribuir<sup>2</sup>. Se produce la HIO en cuatro semanas después de la exposición a dosis moderadas de morfina (75mg.d<sup>-1</sup>)<sup>2</sup>.

Algunos opioides pueden estar asociados a una mayor posibilidad de inducir HIO. Además de eso, existe la sensibilidad cruzada con otros opioides<sup>6</sup>

## **Duración del uso y de la hiperalgesia**

La HIO se hace más evidente en la administración prolongada<sup>3,6,14</sup>. El uso crónico de la morfina por vía oral durante 4 semanas, se asoció a la hiperalgesia<sup>2</sup>. Sin embargo, existe un estudio demostrando la hiperalgesia en pacientes que utilizan opioide durante un corto período de operación, en el intraoperatorio<sup>8</sup>.

Existen trabajos realizados en ratones tratados con grandes dosis de morfina y fentanil por vía venosa durante una hora, en que la duración de la hiperalgesia fue de 2 a 3 horas<sup>3,6,18</sup>. Pero la hiperalgesia puede durar entre 2 y 10 días<sup>10,31</sup>.

## **Forma y vía de infusión**

Diversas vías de administración están implicadas en la HIO<sup>21,32,33</sup>. El dolor se da durante la infusión continua del opioide, contrariando la hipótesis de que la alteración sensible está asociada a la suspensión del opioide<sup>2,5,7</sup>.

## **MODULACIÓN DE LA HIO**

Varios fármacos han sido utilizados para tratar de reducir la posibilidad de HIO<sup>1,2,15,34</sup>.

Los bloqueadores de los receptores NMDA, pueden impedir o reducir el desarrollo de la HIO<sup>5</sup>. Existen evidencias de que la cetamina en bajas dosis, puede modular la HIO<sup>2,9,10,28,35,36</sup>.

La cetamina, en dosis de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>, seguida de infusión intraoperatoria de 5 mg.kg.min<sup>-1</sup> de cetamina, reduce el consumo de morfina y las puntuaciones de dolor, retardando el tiempo para la primera complementación<sup>36</sup>. En otro estudio, una dosis baja de cetamina (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>) en la inducción e infusión de 5 mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> impidió la hiperalgesia del renifentanil<sup>9</sup>. Sin embargo, en otro estudio, la cetamina no impidió el desarrollo de HIO<sup>37</sup>.

La metadona es un débil antagonista de receptores NMDA y cuando se sospecha de hiperalgesia causada por

otro opioide, se puede cambiar para metadona<sup>2</sup>. Sin embargo, la metadona puede estar asociada a estados de dolor aumentados<sup>2</sup>. Por tanto, el cambio de opioides para metadona debe ser realizado levando en cuenta que ella también puede activar las vías pronociceptivas<sup>23</sup>. El dextromorfano es un antitusígeno, con efecto de antagonista no competitivo de receptores NMDA y un efecto controvertido en la HIO<sup>2</sup>. La memantina es un antagonista de receptores NMDA, utilizado en pacientes con enfermedad de Alzheimer, que necesita más evaluaciones<sup>38</sup>.

El propofol ha sido propuesto como antihiperalgésico por su acción en receptores ácido gama-aminobutírico en un nivel supraespinal<sup>2,30</sup>. En un estudio realizado, el propofol en dosis de 1,5 mg.mL<sup>-1</sup> promovió un atraso en el efecto hiperalgésico del remifentanil, sin embargo se registró un aumento en la hiperalgesia posteriormente a la suspensión del fármaco, debiendo estar atentos al posible efecto de activar las vías pronociceptivas<sup>34</sup>.

Los inhibidores de COX-2 parecen desempeñar un rol relevante en la inhibición de la hiperalgesia por estimular la recaptación de glutamato en el cuerno dorsal de la médula espinal, además de realizar el bloqueo de los receptores NMDA<sup>2</sup>. En voluntarios, la administración previa de parecoxib 40 mg por vía venosa, redujo la hiperalgesia inducida por el remifentanil (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Pero con la administración de parecoxib concomitante al remifentanil, no hubo tal efecto<sup>39</sup>.

En voluntarios, la clonidina en dosis de 2 mg.kg<sup>-1</sup> redujo las puntuaciones de dolor causada por remifentanil (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)<sup>40</sup>.

## IMPLICACIONES CLÍNICAS

En muchas ocasiones, es difícil determinar si ocurrió la HIO después de la administración del opioide. La reducción de la eficacia analgésica puede ser por tolerancia al opioide, HIO o ambas<sup>6</sup>.

La HIO debe ser considerada cuando el aumento repetido de la dosis falla en promover un efecto analgésico y provoca la exacerbación del dolor o reduce el efecto del opioide de forma inexplicable, o cuando ocurre alodinia difusa no asociada al dolor previo, y otras causas, como la progresión de la enfermedad o la lesión aguda, que fueron descartadas<sup>2,3</sup>.

Podemos obtener el tratamiento más eficaz cuando esas condiciones se reconocen<sup>3</sup>.

Economizar o cambiar el opioide son estrategias adoptadas para prevenir o tratar la HIO, aunque no existan pruebas convincentes para esas conductas<sup>3</sup>. Otra estrategia sería el uso concomitante de dosis bajas de antagonistas opioides o el uso de antagonista de receptores colecistocinina o NMDA<sup>1,3</sup>.

La estrategia más usada para evitar la tolerancia y la hiperalgesia del opioide es el uso concomitante de otros analgésicos, además del tratamiento no medicamentoso<sup>3,6</sup>.

En general, la reducción del efecto analgésico del opioide durante un tratamiento es considerada tolerancia al opioide, siendo aumentada la dosis. Al contrario, la HIO puede ser agravada por el aumento de la dosis de opioide<sup>1,6</sup>. La HIO

debe ser tratada con la reducción de la dosis, el cambio del opioide o la asociación de otros analgésicos<sup>3</sup>.

Sin embargo, la mezcla de la tolerancia y la hiperalgesia puede ser producida con la exposición a una alta dosis de opioide<sup>4</sup>.

## CONCLUSIÓN

La HIO es bastante compleja, e involucra una serie de mecanismos que pueden contribuir para la incomodidad del paciente, conllevando a consecuencias perjudiciales si no se diagnostica a tiempo.

## REFERENCIAS

1. Angst MS, Clark JD – Opioid-induced hyperalgesia: a quantitative systematic review. *Anesthesiology*, 2006;104:570-587.
2. Chu LF, Angst MS, Clark D – Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain*, 2008;24:479-496.
3. DuPen A, Shen D, Ersek M – Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manage Nurs*, 2007;8:113-121.
4. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al. – Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000;93:409-417.
5. Reznikov I, Pud D, Eisenberg E – Oral opioid administration and hyperalgesia in patients with cancer or chronic nonmalignant pain. *Br J Clin Pharmacol*, 2005;60:311-318.
6. Mao J – Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain*, 2002;100:213-217.
7. Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J et al. – Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin. *Pain*, 2001;92:5-9.
8. Schmidt S, Bethge C, Förster M et al. – Enhanced postoperative sensitivity to painful pressure stimulation after intraoperative high dose remifentanil in patients without significant surgical site pain. *Clin J Pain*, 2007;23:605-611.
9. Joly V, Richebe P, Guignard B et al. – Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, 2005;103:147-155.
10. Célèrier E, Rivat C, Jun Y et al. – Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in man. *Br J Anaesth*, 1998;81:58-68.
11. Collett BJ – Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth*, 1998;81:58-68.
12. Bruera E, MacMillan K, Hanson J et al. – The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain*, 1989;37:203-209.
13. Jage J – Opioid tolerance and dependence: do they matter? *Eur J Pain*, 2005;9:157-162.
14. Simonnet G, Rivat C – Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport*, 2003;14:1-7.
15. Ossipov MH, Lai J, King T et al. – Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers*, 2005;80:319-324.
16. Gebhart GF – Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004; 27:729-737.
17. Liang D, Shi X, Qiao Y, et al. – Chronic morphine administration enhances nociceptive sensitivity and local cytokine production after incision. *Mol Pain*, 2008;4:7.
18. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ et al. – The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:4867-4872.
19. Hood D, Curry R, Eisenach, JC – Intravenous remifentanil produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg*, 2003;97:810-815.

20. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR et al. – No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001;87:866-869.
21. Koppert W, Schmelz M – The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21:65-83.
22. Guntz E, Talla G, Roman A et al. – Opioid-induced hyperalgesia. *Eu J Anaesthesiol*, 2007;24:205-207.
23. Davis MP, Shaiova LA, Angst MS – When opioids cause pain. *J Clin Oncol*, 2007;25:4497-4498.
24. Doherty M, White JM, Somogyi A et al. – Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain*, 2001;90:91-96.
25. Yaksh TL, Harty GJ – Pharmacology of the allodynia in rats evoked by high dose intrathecal morphine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988;244:501-507.
26. Kissin I, Brown PT, Bradley EL – Magnitude of acute tolerance to opioids is not related to their potency. *Anesthesiology*, 1991;75:813-816.
27. Kissin I, Brown PT, Robinson CA et al. – Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology*, 1991;74:166-171.
28. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C et al. – Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanil for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*, 2006;102:1662-1667.
29. Vinik HR, Kissin I – Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg*, 1998;86:1307-1311.
30. Koppert W, Angst M, Alsheimer M et al. – Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain*, 2003;106:91-99.
31. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB et al. – Fentanyl enhancement of carageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology*, 2002;96:381-391.
32. Ali NM – Hyperalgesic response in a patient receiving high concentrations of spinal morphine. *Anesthesiology*, 1986;65:449-450.
33. Mao J, Price DD, Mayer DJ – Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*, 1995;62:259-274.
34. Singler B, Tröster A, Manering N et al. – Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesth Analg*, 2007;104:1397-1403.
35. DeKock MF, Lavand'homme PM – The clinical role of NMDA receptor antagonist for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21:85-98.
36. Guignard B, Coste C, Costes H et al. – Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg*, 2002;95:103-108.
37. Engelhardt T, Zaarour C, Naser B et al. – Intra-operative low-dose ketamine does not prevent a remifentanil-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*, 2008;107:1170-1175.
38. Grande LA, O'Donnell BR, Fitzgibbon DR et al. – Ultra-low dose ketamine and memantine treatment for pain in an opioid-tolerant oncology patient. *Anesth Analg*, 2008;107:1380-1383.
39. Troster A, Sittl R, Singler B et al. – Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology*, 2006;105:1016-1023.
40. Koppert W, Sittl R, Scheuber K et al. – Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*, 2003;99:152-159.