



## Potencial farmacológico de la naloxona

## Pharmacological potential of naloxone

<sup>1</sup>Dulce Miriam Vargas-Aguilar, <sup>1</sup>Elise Bañuelos-Ortiz, <sup>1</sup>Yazmin Galván-Talamantes. Anestesiólogos del Hospital Ángeles Lomas, CDMX. <sup>2</sup>José Rodrigo Fernández-Soto, Médico Residente de la especialidad de Anestesiología. Hospital Ángeles Lomas, CDMX. <sup>3</sup>Gerardo Esteban Álvarez Reséndiz. Jefe del Departamento de Anestesiología, Hospital Ángeles Lomas. CDMX.

Anestesia en México 2020;32(2):

[drdulcevargas@outlook.com](mailto:drdulcevargas@outlook.com)

[elisebanuelos@hotmail.com](mailto:elisebanuelos@hotmail.com)

Fecha de recepción abril 2020

Fecha de publicación abril 2020

### Resumen

El sistema opioide está involucrado en diversos sistemas fisiológicos; la naloxona es el N-alil derivado de la *oximorfona* y es un antagonista puro de los opiáceos sin ninguna actividad agonista. Existe una creciente evidencia de su participación en diversos trastornos del sistema nervioso central, endócrino e inmunológico; el efecto y la dosis de la naloxona estará condicionado por la afinidad e interacción con los receptores de estos opioides endógenos. La modulación del sistema opioide mediante el uso de la naloxona puede tener un papel terapéutico en el manejo sintomático en diferentes escenarios y otras que aún se encuentran en fase de experimentación. El presente trabajo tiene como objeto describir el potencial farmacológico de la naloxona y realizar una actualización de sus nuevas indicaciones y posibles usos terapéuticos.

**Palabras clave:** naloxona, opioides endógenos, sistema opioide.

### Abstract

The opioid system is involved in various physiological systems; naloxone is the N-alil derived from oxymorphone and is a pure opioid antagonist without any agonist activity. There is increasing evidence of their involvement in various disorders of the central nervous, endocrine, and immune systems; the effect and the dose of naloxone will be conditioned by the affinity and interaction with the receptors of these endogenous opioids. The modulation of the opioid system using naloxone, may have a therapeutic role in the management of several disease and others that are still in the experimentation phase. This paper aims to review the pharmacology of Naloxone, and update on new indications and therapeutic uses.

**Keywords:** Naloxone, endogenous opioids, opioid-related.

### Introducción

El sistema opioide está involucrado en diversos sistemas fisiológicos; la naloxona es el N-alil derivado de la *oximorfona* y es considerado un antagonista puro de los opiáceos sin ninguna actividad agonista; Interactúa reversible y competitivamente con los narcóticos en los



sitios receptores mu, delta, kappa y ORL (opioide receptor like), su efecto está relacionado con la afinidad, dosis e interacción de la naloxona con los receptores opioides.

Se han identificado tres familias diferentes de opioides endógenos: endorfinas, derivadas de la pro-opiomelanocortina, las encefalinas de la proencefalina y la dinorfina de la prodinorfina. Existe una creciente evidencia de su participación en diversos trastornos del sistema nervioso central, endócrino e inmunológico; el efecto y la dosis de la naloxona estará condicionado por la afinidad e interacción con los receptores de estos opioides endógenos.

El objetivo de esta revisión sistemática es describir en forma exhaustiva las posibilidades farmacológicas que se han relacionado y demostrado de la naloxona con su efecto antagonista y neuromodulador de los opioides endógenos.

### Naloxona y dolor

La naloxona en dosis bajas puede mejorar el efecto de péptidos opioides endógenos al bloquear la auto inhibición presináptica de la liberación de encefalina y antagonizar de manera competitiva los receptores opioides excitadores acoplados a la Proteína fijadora de nucleótido de Guanina estimuladora (Proteína Gs) que son responsables de la hiperalgesia ocasionalmente reportada con la administración de opioides sin atenuar los receptores opioides inhibidores acoplados a Proteína fijadora de nucleótido de Guanina (Proteína G) del tipo Gi/Go que median la analgesia. (1)

Los opioides son los principales fármacos para la analgesia clínica, sin embargo, los opioides pueden causar reacciones adversas tales como náusea, estreñimiento, vómitos, mareo, somnolencia, depresión respiratoria y algunos opioides hiperalgesia (1-9). Varios estudios han descrito que la administración simultánea de pequeñas dosis de naloxona, combinada con opioides puede reducir estas reacciones adversas (9); estas dosis pequeñas de naloxona pueden mejorar el efecto analgésico del agonista del receptor opioide (3).

Oxicodona/Naloxona es un comprimido de liberación prolongada, que combina dosis fijas de un agonista receptor opioide y un antagonista del receptor opioide, ha sido aprobada en algunos países de la Unión Europea para el manejo del dolor crónico en adultos (7). La naloxona oral evita que la oxicodona se una a los receptores  $\mu$  en el tracto gastrointestinal, lo que evita la constipación inducida por opioides (8).

Un gran estudio observacional demostró que en pacientes con dolor neuropático crónico severo, la oxicodona/naloxona proporcionó una potente eficacia analgésica con el beneficio adicional de mejoras claras en la función intestinal y los parámetros de calidad de vida relacionada con la salud dando como resultado calificaciones superiores de eficacia y tolerabilidad en comparación con el tratamiento con otros opioides. (9-10). La oxicodona/naloxona ha demostrado ser efectiva y bien tolerada en dolor neuropático en ensayos clínicos en pacientes con dolor neuropático (polineuropatía diabética y neuralgia postherpética), así como en ensayos en pacientes con lumbalgia crónica con componente neuropático (11).

Buprenorfina/naloxona está aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), para el tratamiento ambulatorio de adicciones en el consultorio. Los datos actuales sugieren que buprenorfina/naloxona puede proporcionar alivio en pacientes con dolor crónico con dependencia o adicción a los opioides (12).

### Nausea y vómito

La náusea y vómito postoperatorios (NVPO) son complicaciones frecuentes durante las primeras 24 a 48 horas después de la cirugía. (13). La náusea y vómito asociados a la administración de opioides involucran múltiples mecanismos, incluida la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora, disminución de la motilidad gástrica y el aumento de la sensibilidad vestibular a través de los receptores mu y kappa (14-15).

La naloxona a dosis ultra-bajas puede proporcionar una opción antiemética única entre los pacientes con alto riesgo



de NVPO sin comprometer la analgesia con opioides (16-17), ensayos clínicos han demostrado evidencia de un efecto equivalente con antagonistas de receptores 5-Hidroxi-Triptamina-3 (5-HT<sub>3</sub>) del tipo del *granisetron* y *tropisetron*; en las guías del manejo de NVPO, la dosis descrita para este efecto es de 0.25 mg/kg/h o 17.5 mg/h (18). En un ensayo clínico, se encontró que dosis bajas de naloxona reduce significativamente la náusea en el postoperatorio, pero no se encontró una reducción significativa con el vómito postoperatorio (19). Dosis bajas de naloxona epidural, ha demostrado que no solo disminuye la incidencia de NVPO si no también una disminución en la escala visual análoga (EVA) (5).

### Naloxona y retención urinaria

La retención urinaria post-operatoria puede complicar cualquier procedimiento quirúrgico, no se encuentra limitado a pacientes con síntomas urinarios pre-existentes, ésta puede resultar en una fuente de incomodidad y ansiedad en el paciente aumentando costos y morbilidad; inclusive en el paciente anciano es una fuente potencial para desarrollar delirium (20). Múltiples factores están relacionados con el desarrollo de retención urinaria, factores quirúrgicos, dolor, ansiedad y estrés, exposición anestésicos entre ellos los volátiles y opioides. (21)

Entre los opioides que más causan efectos adversos se encuentra la meperidina y la morfina; la utilización de naloxona intravenosa en dosis pequeñas para normalizar el tono muscular del detrusor y del esfínter sin revertir analgesia (22-23). La dosis descrita de la naloxona para este fin es de 0.15 mg/kg (24).

Roscow en el 2007, realizó un estudio en adultos utilizando la metilnaltrexona y naloxona para revertir los cambios urodinámicos en los pacientes tras la administración de opioides, en el cual reportó la presencia de micción en 100% tras la administración de naloxona, 42% tras metilnaltrexona, y 0% tras placebo. Con este estudio, se demostró por primera vez de un efecto opioide periférico en la vejiga en seres humanos (21).

### Naloxona y prurito

Dentro de los efectos adversos que se presentan, con el uso de opioides en el manejo del dolor es el prurito, que es una sensación que causa una urgencia por rascarse, esto puede ser mediado por receptores H<sub>1</sub> o bien a través de los receptores mu opioides que estimulan la liberación de sustancia P (25-27). Aún no está bien establecido la vía exacta. Se ha demostrado que la estimulación por opioides es central y se manifiesta con prurito nasal y/o facial, (25); también se ha sugerido por resultados experimentales que entre la naloxona y clorfenamina existe una asociación en su acción a través de los receptores mu con los mastocitos probablemente porque comparten en su estructura con un anillo aromático (29). La naloxona ha demostrado ser efectiva en la prevención de prurito inducido por opioides a nivel pediátrico, la naloxona se administra con una infusión intravenosa a una dosis fija y baja (0.25-1.65 µg/kg/h) la infusión de la morfina en una vía venosa diferente (30-31).

En el meta-análisis realizado por He en 2016 (32), los resultados indicaron que la ocurrencia de prurito producido por opioide era significativamente más baja en tratamiento con naloxona comparado con el grupo control, comparando con otras revisiones sistemáticas se obtuvieron resultados parecidos; en los resultado de la revisión sistemática de Jannuzzi del 2016, la nalbufina fue un tratamiento efectivo en el prurito inducido por opioide en pacientes que recibieron tratamiento para dolor agudo relacionado con cirugía o parto (33). El uso de otros antagonistas opioides y la naloxona han sido utilizados como una opción terapéutica en otras causas de prurito en una forma segura y efectiva, aunque el mecanismo exacto no ha sido bien establecido (29,34,35).

### Efectos respiratorios de la naloxona

Se ha postulado que las endorfinas juegan importante papel sobre el control de la ventilación (36-38). Los receptores opioides y las encefalinas se encuentran en altas concentraciones en el núcleo del haz solitario y en el área postrema del bulbo, estas áreas son importantes como estaciones transmisoras para una variedad de estímulos sensoriales y químicos que afectan la ventilación (36,39).



*Chernick y colaboradores*, describieron que la administración de naloxona en la apnea experimental en animales recién nacidos se modifica y sugieren que los opioides endógenos pueden participar en la patogénesis de la apnea neonatal, la cual puede ser modificada con la administración de naloxona (37). *Brailovsky y Colaboradores (40)* describieron el efecto estimulante del clorhidrato de naloxona en la respiración de recién nacidos de madres adictas o que recibieron narcóticos durante el embarazo (41).

Santiago y colaboradores, (38) proponen que en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) existe un "stress" constante que produce un incremento de endorfinas, siendo estas sustancias componentes de la fisiopatología de los cambios ventilatorios en el paciente con EPOC, probablemente debido a las siguientes razones:

1). El aumento en la resistencia en las vías aéreas puede ser considerado como una respuesta al estímulo al stress, semejante a la respuesta al dolor y que éste podría ser el factor iniciador en el incremento en la liberación de endorfinas;

2). La administración a pacientes de opioides ha demostrado en la clínica que no sólo deprimen la ventilación sino que incrementan el esfuerzo respiratorio debido al aumento en el tono muscular de la caja torácica y a la resistencia de la vía aérea; así, con los datos obtenidos se sugiere que la liberación de endorfinas es un mecanismo por el cual los pacientes con EPOC, responden al stress de la obstrucción crónica de las vías aéreas y que la naloxona disminuye tanto la resistencia al flujo respiratorio como mejora el esfuerzo respiratorio en pacientes con EPOC e hipercapnia, pero que en pacientes con EPOC y *normocapnia* no se confirmaron estos efectos (38); de la misma forma *Koglin L y Kayser B*, administraron 30 mg de naloxona i.v a pacientes que realizaron ejercicio intenso y no observaron cambios ventilatorios atribuibles a la naloxona (42). *Kant JG y Colaboradores*, demostraron que el stress constante se traduce en respuesta hormonal mediada por la pituitaria (43), así mismo *Sharma y Colaboradores*, proponen que las concentraciones de adenilato ciclasa y AMP cíclico, son dependientes de modulación por los opiáceos (43), y de esta manera la naloxona modifica la

respuesta de stress que se presenta en la EPOC, esta respuesta es mediada a través del AMP cíclico, misma que puede ser modificada por los antagonistas opioides (44).

*Ayres y Colaboradores* reportaron un paciente con EPOC y parálisis de hemidiafragma derecho, taquicardia supraventricular recurrente, insuficiencia cardíaca derecha y movimiento paradójico toraco-abdominal quien presentó en forma agregada un cuadro respiratorio agudo infeccioso; el paciente fue intubado y ventilado mecánicamente y en el período de destete se le administró naloxona intravenosa mejorando tanto el volumen corriente como la saturación arterial de oxígeno, en forma significativa lo que sugiere que las endorfinas se encuentran involucradas en la fisiopatología de la EPOC y que en estos pacientes con problema respiratorio agudo, la naloxona tiene efecto terapéutico; también en este trabajo es evidente el alto índice terapéutico de la naloxona (45).

### Trastorno por consumo de alcohol y naloxona

A finales de los años setenta y principios de los ochentas se publicaron múltiples estudios donde se proponía un probable mecanismo de acción de la naloxona en intoxicación aguda por alcohol; documentaciones derivadas de estudios en ratas donde se determinó antagonización de una serie de efectos conductuales y farmacológicos del etanol tales como abstinencia, agotamiento cerebral de Calcio, narcosis y deterioro del comportamiento (46-50). Posteriormente en 1981 se publica un probable mecanismo de antagonización de la naloxona en la intoxicación aguda de alcohol al acelerar el metabolismo del etanol alterando estados de reducción de la nicotinamidadenina hepática y reducción de la actividad de la *pirrolasa* hepática según los reportes en ratas (51).

La naloxona figura como el primer antagonista opioide que demostró eficacia potencial como tratamiento para dependencia de alcohol en estudios experimentales con animales; tales ejemplos evidenciaron la eliminación de la preferencia por el alcohol por ratas después de 15 días de administración de una solución de etanol (52). La inyección de naloxona también disminuyó la autoadministración de



alcohol, en ratas educadas para presionar una palanca para obtener agua o alcohol (53); Este efecto supresor sobre la ingesta de alcohol también se observó en ratas que fueron selectivamente criadas con preferencia al alcohol (54). Sin embargo, a pesar de estas potencialidades, su corta duración de acción, biodisponibilidad tan reducida, la necesidad de dosis muy altas para mantener el bloqueo de opiáceos (2 - 3 g durante 24 h), y el descubrimiento de nuevos antagonistas opioides, como la naltrexona, impidió su uso clínico para tratamiento del alcoholismo en humanos (55-57).

### Naloxona en isquemia cerebral y medular

Se ha publicado evidencia científica de la participación de los opioides endógenos en trastornos neurológicos y como consecuencia existen posibilidades terapéuticas de la naloxona en estos pacientes (58). Existen evidencias clínicas y experimentales en las cuales la administración de clorhidrato de naloxona se asocia a una mejoría en la evolución del estado hemodinámico y neurológico en pacientes y animales de experimentación con problemas isquémicos cerebrales y neurológicos de diversas etiologías (59).

La trombosis cerebral ("stroke") es la tercera causa de muerte en los Estados Unidos de Norteamérica (60); se ha publicado que hay alteraciones en los receptores opioides y de *n-methyl-d-aspartato* relacionados con la isquemia cerebral regional (61). Existen evidencias científicas de que la naloxona, antagonista opioide mejora el flujo sanguíneo cerebral (FSC), disminuye el tamaño del infarto y aumenta la sobrevivencia en estudios experimentales de animales sometidos a isquemia cerebral (62-64) asimismo se han publicado efectos de mejoría clínica en pacientes neurológicos isquémicos asociados a la administración de naloxona (65,66). El daño neuronal en la isquemia cerebral regional se ha relacionado con aumento en la respuesta al stress mediada a través del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal con aumento de la hormona adrenocorticotrópica y el cortisol, aumento que es suprimido con la administración de la naloxona (59). *Skarphedinsson* y colaboradores, proponen que en la isquemia cerebral la naloxona mejora el FSC y los

potenciales evocados somatosensoriales y que este efecto es dosis dependiente (67).

Young y colaboradores (68), demostraron experimentalmente que la naloxona incrementaba el flujo sanguíneo en médula durante la isquemia de medula espinal después de traumatismo medular. *Kunihara* y colaboradores, en un estudio en humanos, han propuesto también como mecanismo de protección medular de la naloxona en la isquemia medular secundaria a cirugía de la aorta torácica la disminución en la concentración de aminoácidos excitatorios, implicados en la lesión medular por isquemia (69); También *Chung-Jun Chen* y colaboradores, proponen que el efecto protector de la naloxona se asocia a su efecto antioxidante y optimización del metabolismo energético (70).

### Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno neurológico que puede tener un gran impacto en la calidad de vida de las personas; los medicamentos dopaminérgicos son los que se usan con mayor frecuencia para en este padecimiento, pero algunos pacientes no responden de manera efectiva y requieren otro tipo de tratamiento (71). Hay evidencia de la participación de los receptores opioides en la patogénesis del SPI (72,73). Recientemente, la oxycodona-naloxona ha recibido una aceptación positiva de la Comisión Europea como tratamiento sintomático de segunda línea para pacientes con SPI idiopático de grave a muy grave, después del fracaso de la terapia con dopaminérgicos (74,75).

### Naloxona y pacientes en estado de choque

En 1978, *Holladay* (76) proporcionó la primera evidencia que relaciona los opioides endógenos con la fisiopatología del choque circulatorio; posteriormente se han estudiado los diferentes estados de choque y su correlación con los opioides, por consiguiente, también se ha estudiado un tratamiento específico utilizando antagonistas como es la naloxona, naltrexona y la buprenorfina. Los resultados de diferentes estudios aún continúan con la controversia de su utilidad (77-81).



## Naloxona y encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática se define como un síndrome neuropsiquiátrico complejo consecuencia de la falla aguda o crónica del hígado; se caracteriza por el trastorno de varios neurotransmisores en el cerebro como el ácido  $\gamma$ -aminobutírico, noradrenérgico, serotoninérgico y opioide. Los péptidos opioides modulan los efectos de varios neurotransmisores, así como contribuyen a la presencia de síntomas de la falla hepática como fatiga, prurito, ascitis, y encefalopatía hepática (82,83). A los pacientes con cirrosis y manifestaciones clínicas de la falla hepática se les ha administrado *nalmefeno*, *naltrexona* y *naloxona* con una adecuada respuesta clínica, demostrando que al bloquear estos receptores tiene un efecto sobre benéfico en las anomalías metabólicas de la enfermedad hepática, los niveles de óxido nítrico y efecto antioxidante (84-897).

## Tabaquismo, isquemia cardíaca y cáncer

Por sus efectos en pacientes con adicción se ha propuesto que la naloxona podría tener algún efecto benéfico en pacientes con adicción al tabaquismo (88,89, sin embargo el hecho de que su vida media es muy corta ha limitado su uso clínico (90); por su efecto como antioxidante también se ha propuesto como posibilidad en el tratamiento en el período de reperfusión de la isquemia cardíaca (91-94); experimentalmente en ratas la naloxona revirtió las arritmias cardíacas por isquemia que se presentan en el período de reperfusión (95).

Los péptidos opioides son efectores bien conocidos de respuestas inmunes in vivo e in vitro; además, se ha demostrado que los opioides tienen una amplia actividad inmunomoduladora, tanto en las respuestas inmunes celulares como humorales, y son capaces de modular la producción de citoquinas inflamatorias (96). Esta actividad inmunomoduladora está mediada por los receptores opioides  $\mu$ , *delta* o *kappa* que se expresan en las células inmunitarias. Varios estudios indicaron que la naloxona podría modificar los efectos de los opiáceos en el sistema inmunológico y modificar la respuesta inmunitaria celular y la apoptosis (97-101). Dado que la naloxona no muestra (o tiene poca) toxicidad en comparación con los otros

adyuvantes, esto podría tener implicaciones importantes en el diseño de vacunas antitumorales (102).

## Discusión

El efecto analgésico de la morfina en el humano estableció la posibilidad científica de la existencia de una sustancia endógena y un ligando o receptor que debieran de desempeñar un papel fisiológico importante en la respuesta al dolor. La naloxona, considerada como un antagonista puro del receptor opioide (39) ha sido un fármaco importante en la identificación clínica del efecto analgésico de los opioides (103).

En la búsqueda de este ligando opioide endógeno, en 1975 se aisló en el cerebro de cerdo un factor que inhibía la liberación de acetilcolina de los nervios de intestino delgado (104) y de las contracciones del vaso deferente del ratón (105); efectos que eran antagonizados por la naloxona, lo que permitía considerar la hipótesis de que estos efectos estuvieran relacionados con una sustancia opioide endógena. Cuando esta sustancia endógena se caracterizó molecularmente se aislaron dos pentapéptidos que diferían en el aminoácido *carboxi-terminal*: metionina o leucina por lo que se denominaron *met-enkefalina* y *leu-enkefalina*. La secuencia de péptidos de la *met-enkefalina*, se encuentra en la secuencia peptídica de la *beta-lipotrofina* de la hipófisis y un fragmento de la *beta-lipotrofina* tiene también efecto opioide por lo que se le denominó a ésta, *beta-endorfina*. A la caracterización de los receptores opioides *delta*,  $\mu$  y *kappa* siguió la caracterización de un miembro importante endógeno de la familia opioide: el receptor ORL-1 (por sus siglas en inglés: *opiod receptor like-1*); el estudio y análisis de los resultados de este miembro de la familia opioide, permite explicarse una gran parte de los efectos de los antagonistas tales como la naloxona, *naltrexona* y *nalmefene*.

A pesar de ser un receptor opioide homólogo de los receptores  $\mu$ , *delta* y *kappa*, los ligandos endógenos como las *encefalinas*, la *beta-endorfina* y la *dinorfina A* no presentan gran afinidad por este receptor. El ligando endógeno natural del ORL-1 es la *nociceptina* (106) también llamada *orfanina FQ* (107), por la cual tiene una gran afinidad inclusive en concentración nano molar (108). El ORL-1 y la *nociceptina/orfanina FQ*, se distribuyen



ampliamente y modulan en el sistema nervioso, las acciones de estructuras tales como: núcleo olfatorio, ganglios basales, tálamo e hipotálamo, puente, bulbo, pedúnculos cerebrales, médula espinal y retina (109). La *nociceptina/orfanina FQ* y/o sus agonistas o antagonistas, modificarán entonces las funciones o actividades de estas estructuras; estos efectos dependerán básicamente de su microambiente, momento funcional, interacción con otros ligandos, así como la dosis, vía y velocidad de administración. La *nociceptina/orfanina FQ*, tiene efecto *pronociceptivo*, similar a la hiperalgesia de algunos fármacos opioides (110).

Desde el punto de vista anestésico, la naloxona ha sido utilizada en la emersión de la anestesia para antagonizar el efecto depresor respiratorio de los analgésicos opioides, tales como el fentanilo y similares (111). La administración de naloxona para antagonizar el efecto de los opioides en estas condiciones puede causar, taquicardia, hipertensión arterial sistémica, trastornos del ritmo cardíaco y edema agudo de pulmón (112), efectos que están relacionados con la dosis previa utilizada del opioide, dosis de la naloxona y la velocidad de administración de este fármaco.

El índice de seguridad de la naloxona relacionado con la dosis es muy alto cuando no se administra a pacientes que hayan recibido una dosis aguda elevada de opioides o a pacientes que son adictos; en estas condiciones humanos han recibido dosis subcutáneas de naloxona (hasta 12 mg) no presentando efectos perceptibles y dosis de hasta 24 mg solo produce somnolencia ligera (113); es pues muy importante considerar el tipo de paciente, el momento, el padecimiento así como la forma de administración de la naloxona o su análogo.

El clorhidrato de naloxona se ha descrito como un antagonista-antagonista opioide  $\mu$  (114); sin embargo su efecto está relacionado con la dosis e interacción con otros fármacos a dosis elevadas actúa como un agonista parcial  $\mu$  ó microdosis como antagonista  $\kappa$  (115). En el protocolo de atención de urgencia a pacientes drogadictos, ya se ha permitido la administración de naloxona; sin embargo en la administración de naloxona a estos pacientes

y a los que son manejados en anestesia con dosis elevadas de fentanilo, en la reversión se deben de considerar 2 aspectos de gran importancia y relevancia: 1ª Evitar el antagonismo súbito del opioide y de que por lo tanto en un paciente con intoxicación aguda por opiáceos, la administración debe de ser con una dosis *ultra baja* de naloxona (116) lenta y progresiva en dosis respuesta de 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  repetidas cada 3- a 5 min, con el objeto de no producir hipertensión, taquicardia, edema agudo de pulmón y/o síntomas de supresión de opiáceo y tener la posibilidad de tener el efecto analgésico que se ha reportado a estas dosis (117) la 2ª consideración que debe de tenerse en pacientes con concentraciones altas de opiáceos, sea por anestesia ó drogadicción es que el tiempo de duración de la naloxona sea menor que la del opiáceo utilizado en la anestesia ó el que se haya administrado el paciente adicto, pudiendo requerir dosis repetidas ó infusión continua a dosis de 0.25/kg/h con vigilancia con el objetivo de evitar una remorfización temprana o tardía y como ya fue comentado tener la posibilidad de analgesia. Estas mismas precauciones deben de tenerse en cuenta cuando se administran a madres drogadictas ó recién nacidos de madres drogadictas por las mismas posibilidades de problemas cardíacos, problemas pulmonares ó de síndrome de supresión (118). Recientemente se ha descrito que dosis *ultra-bajas* de naloxona y *nalmefene* administradas en el post-operatorio potencian el, efecto analgésico de la morfina y reducen los efectos indeseables tales como náusea, vómito y prurito (119) así mismo, en modelos animales de dolor neuropático, se ha descrito que la administración de dosis *ultra-pequeñas* de naloxona modifican la actividad de los transportadores de glutamato y aumentan el efecto analgésico de la morfina; estos resultados complican más el uso de los antagonistas opiáceos “puros” y obliga a mayores estudios clínicos y experimentales respecto a la interacción aguda y crónica de los diferentes fármacos con los receptores opiáceos endógenos.

Sin embargo, debemos de considerar que los receptores opioides se han localizado en diferentes estructuras y concentración del organismo (120), por lo que se han descrito diversas acciones de opioides endógenos que han



podido ser caracterizadas por el efecto antagónico de la naloxona; estos aspectos obligan a considerar como ya ha sido descrito en este trabajo el gran potencial terapéutico que tiene la naloxona y la posibilidad de desarrollo de fármacos de estructura molecular similar, pero con diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas como son: mayor afinidad, mayor especificidad y tiempo de acción farmacológica.

El desarrollo de fármacos análogos a la naloxona, pero con afinidad, especificidad y características farmacodinámicas y farmacocinéticas, establece la posibilidad de tratamientos con menores efectos secundarios indeseables y mejores resultados clínicos.

La naloxona, naltrexona y *nalmefene*, son considerados como antagonistas puros (103), tienen una alta afinidad por los receptores opiáceos, pero no tienen actividad opioide intrínseca. Estos fármacos, bloquean competitiva y reversiblemente los receptores opioides y desplazan a opioides exógenos debido a su mayor afinidad.

### Conclusiones

Gran parte de los antagonistas opioides son utilizados en la práctica clínica cotidiana, con el fin de revertir los efectos adversos generados por la intoxicación por opiáceos; sin embargo, dada la distribución del sistema opioide (opioides y sus receptores) en el sistema nervioso, así como la diversidad de sus funciones fisiológicas y finalmente, su papel en la fisiopatología de múltiples trastornos, hace que los antagonistas de los receptores opioides puedan tener muchas indicaciones en diferentes enfermedades y trastornos del sistema nervioso central y periférico. La presente revisión tuvo como objetivo hacer evidente las diversas posibilidades terapéuticas con énfasis en la identificación de nuevos "blancos" de acción farmacológicos en aquellas entidades clínicas, cuya fisiopatología involucra el sistema opioide.

Serán necesarios estudios futuros para analizar los mecanismos subyacentes a los roles de la naloxona en el crecimiento y la progresión del cáncer, ya que se ha reportado que tiene múltiples actividades en numerosos

procesos como inmuno-adyuvante en la inmunoterapia del cáncer y apoptosis en células cancerosas humanas.

### Colaboración de los autores

Todos los autores colaboraron de igual manera en la realización de la búsqueda de la literatura, así como redacción y diseño del manuscrito.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés, al no haber recibido patrocinio para la realización del manuscrito.

### Referencias

1. Tsai RY, Tai YH, Tzeng JI, Cherng CH. Ultra-low dose naloxone restores the antinociceptive effect of morphine in pertussis toxin-treated rats by reversing the coupling of m-opioid receptors from Gs-protein to coupling to Gi-protein. *Neuroscience* 2009; 164: 435-443.
2. Zaslansky R, Rothaug J, Chapman CR. Pain out: the making of an international acute pain registry. *European Journal of Pain* 2015; 19(4): 490-502.
3. Bekhit MH. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance. *American Journal of Therapeutics* 2010; 17(5): 498-510.
4. Wong CS. The mechanisms of ultra-low dose opioid agonist-antagonist. *Journal of the Formosan Medical Association* 2011; 110(10): 666.
5. Kim ES, Lee J, Choi J. Optimal dose range of epidural naloxone to reduce nausea in patients receiving epidural morphine. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2004; 51(10): 124-135.
6. Leppert W. Oxycodone/naloxone in the management of patients with pain and opioid-induced bowel dysfunction. *Current Drug Targets* 2014; 15(1):124-135.
7. Kim ES. Oxycodone/Naloxone Prolonged Release: A Review in Severe Chronic Pain. *Clinical Drug Investigation*, 2017; 37(12): 1191-1201.
8. Burness CB, Keating GM. Oxycodone/naloxone prolonged-release: a review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs* 2014; 74(3): 353-370.
9. Goeree R. Cost-effectiveness analysis of oxycodone with naloxone versus oxycodone alone for the management of





- moderate-to-severe pain in patients with opioid-induced constipation in Canada. *Journal of Medical Economics* 2016; 19(3):277-291.
10. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *The Cochrane Database of Systemic Review* 2006; 19(3):1-3.
  11. Morlion BJ, Mueller-Lissner SA, Velucci R, et al. Oral prolonged-release oxycodone/naloxone for managing pain and opioid-induced constipation: a review of the evidence. *Pain Practice* 2018; 18(5):647-665.
  12. Chen K, Chen L, Mao J. Buprenorphine-Naloxone Therapy in Pain Management, *Anesthesiology*, 2014; 120(5):1262-1274.
  13. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2013; 13:28-32.
  14. Kim MK, Nam SB, Cho MJ, Shin YS. Epidural naloxone reduces postoperative nausea and vomiting in patient receiving epidural sufentanil for postoperative analgesia. *British Journal of Anaesthesiology* 2007; 99(2):270-275.
  15. Smith HS, Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting. *European Journal of Pharmacology*, 2014; 722: 67-78.
  16. Maxwell LG, Kaufmann SC, Bitzer S, et al. The effect of small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005; 100(4):953-958.
  17. Barrons RW, Woods JA. Low-Dose Naloxone for Prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2017; 37(5):546-554.
  18. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118(1):85-113.
  19. Koo BN, Kim HK, Kim WO, Kim MK. The effects of low-dose naloxone in intravenous fentanyl patient-controlled analgesia. *Korean Journal of Anesthesiology* 2001; 41(2):190-194.
  20. Darrah DM, Griebing TL, Silverstein JH. Postoperative urinary retention. *Anesthesiology* 2009; 27(3):465-84.
  21. Roscow CE, Gomery P, Chen TY, et al. Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2007; 82(1):48-53.
  22. Gallo S, DuRand J, Pshon N. A study of naloxone effect on urinary retention in the patient receiving morphine patient-controlled analgesia. *Orthopedic Nursing* 2008; 27(2):111-115.
  23. Cepeda MS, Álvarez H, Morales O, Carr DB. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107(1-2):41-46.
  24. Garten L, Buhner C. Reversal of morphine-induced urinary retention after methylnaltrexone. *Archives of Disease in Childhood. Fetal Neonatal* 2012; 97(2):151-153.
  25. Yamamoto A, Kuyama S, Kamei C, Sugimoto Y. Characterization of scratching behavior induced by intradermal administration of morphine and fentanyl in mice. *European Journal of Pharmacology* 2010; 627(1-3):162-166.
  26. Nakasone T, Sugimoto Y, Kamei C. The interaction between histamine H1 receptor and  $\mu$ -opioid receptor in scratching behavior in ICR mice. *European Journal of Pharmacology* 2016; 777:124-128.
  27. Umeuchi H, Togashi Y, Honda T, Nakao K, Okano K, et al. Involvement of central mu-opioid system in the scratching behavior in mice, and the suppression of it by the activation of kappa-opioid system. *European Journal of Pharmacology* 2003; 477(1):29-35.
  28. Firouzian A, Baradari G, Alipour A. Ultra-low-dose naloxone as an adjuvant to patient-controlled analgesia (PCA) with morphine for postoperative pain relief following lumbar discectomy: a double-blinded randomized, placebo-controlled trial. *Journal Neurosurgical anesthesiology* 2018; 30(1):26-31.
  29. Agrawal S, O'Connor R, Aoun E, Babich M. Intense pruritus in Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis treated with naloxone drip. *BMJ case reports* 2015;1-3.
  30. Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *European Journal of anaesthesiology* 2001; 18(6): 346-357.
  31. West N, Ansermino JM, Carr RR, Leung K, et al. A naloxone admixture to prevent opioid-induced pruritus in children: a randomized controlled trial. *Canadian Journal of Anesthesia* 2015; 62(8):891-900.
  32. He F, Jiang Y, Li L. The effect of naloxone treatment on opioid-induced side effects: A meta-analysis of randomized



- and controlled trails. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(37): 4729.
33. Jannuzzi RG. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature. *The Clinical Journal of Pain* 2016; 32(1):87-93.
  34. Joshi G, Thakur BS, Sircar S, Namdeo S, Jain AK. Role of intravenous naloxone in severe pruritus of acute cholestasis. *Indian Journal of Gastroenterology* 2009 28(5):180-182.
  35. Kumar N, Garg N, Bailey A. Opiate receptor antagonists for treatment of severe pruritus associated with advanced cholestatic liver disease. *Journal of Palliative Medicine* 2013; 16(2):122-123.
  36. Chernick V. Endorphins and ventilatory control. *The New England Journal of Medicine* 1981; 304(20):1227-1228.
  37. Chermick V, Mandansky LD, Lawson EE. Naloxone decreases the duration of primary apnea. *Pediatric Research* 1980; 14: 357-359.
  38. Santiago VT, Remolina C, Scoles V. Endorphins and the control of breathing. *The New England Journal of Medicine* 1981; 304:1190-1195.
  39. Villarejo DM. Receptores opiáceos y péptidos opioides primera parte. 2. *Revista Mexicana de Anestesiología* 1982; 5.
  40. Brailovsky S, Valencia G, Shkurovich M, Guerrero F. Síndrome de apnea del sueño (muerte súbita del recién nacido): evaluación farmacológica de la hipótesis opiopeptidérgica. *Revista Mexicana de Anestesiología* 1985; 8:187-190.
  41. Wiener PC, Hogg MI, Rosen M. Effects of naloxone in pethidine induced neonatal depression. Part 1. Intravenous naloxone. *British Medical Journal* 1977; 2:229-239.
  42. Koglin L, Kayser B. Control and sensation of breathing during cyclin exercise in hypoxia under naloxone: a randomized controlled crossover trial. *Extreme Physiology & Medicine* 2013; 2(1):1-10.
  43. Kant GJ, Bunnell BN, Mougey EH, et al. Effects of repeated stress on pituitary cyclic AMP and plasma prolactin, corticosterone and growth hormone in male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1983; 18(6):967-971.
  44. Sharma SK, Klee WA, Nirenberg M. Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1977; 74 (8):3365-3369.
  45. Ayres J, Rees J, Lee T, Cochrane GM. Intravenous naloxone in acute respiratory failure. *British Medical Journal* 1982; 284(6320):927-929.
  46. Blum K, Futterman S, Wallace JE, Schwertner HA. Naloxone-induced inhibition of ethanol dependence in mice. *Nature* 1977;265: 49-51.
  47. Sorensen SC, Maitisson K. Naloxone as an antagonist in severe alcohol intoxications. *Lancet* 1978;688.
  48. Jeffcoate WJ, Herbert M, Cullen MH, Hastings AG, Walder CP. Prevention of the effects of alcohol intoxication by naloxone. *Lancet* 1979; 2(8153):1157-1159.
  49. Jefferys DB, Flanagan RJ, Volans GN. Reversal of ethanol-induced coma with naloxone. *Lancet* 1980; 1(8163):308-309.
  50. Kimball CD, Huang S, Torget CE. Plasma ethanol, endorphin, and glucose experiments. *Lancet* 1980.
  51. Badawy A, Evans M. The Mechanism of the antagonism by naloxone of acute alcohol intoxication. *British Journal of Pharmacology* 1981; 74(3):514-516.
  52. Marfaing-Jallat P, Miceli D, Le-Magnen J. Decrease in ethanol consumption by naloxone in naive and dependent rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1983; 18(1):537-539.
  53. Samson HH, Doyle TF. Oral ethanol self-administration in the rat: effect of naloxone. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1985;22(1):91-99.
  54. Froehlich JC, Harts J, Lumeng L, Li TK. Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preferences. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1990; 35(2):385-390.
  55. Ngai SH, Berkowitz BA, Yang JC, Hempstead J, Spector S. Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man: basis for its potency and short duration of action. *Anesthesiology* 1976; 44(5):398-401.
  56. Martin WR, Jasinski DR, Mansky PA. Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. Effects in man. *Archives of General Psychiatry* 1973; 28(6):784-791
  57. Verebey K, Mule SJ. Naltrexone pharmacology, pharmacokinetics, and metabolism: current status. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1975; 2(3-4):357-363.
  58. Chiou LC, Liao YY, Fan PC, Kuo PH, et al. Nociceptin/Orphanin FQ peptide receptors: Pharmacology and clinical implications. *Current Drug Targets* 2007; 8(1):117-135.



59. Hsueh CM, Kuo JS, Chen SF. Ischemia/reperfusion-induced changes of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) activity is opioid related in Sprague-Dawley rat. *Neuroscience Letter* 2003; 349(3):155-158.
60. American Stroke Association. Stroke Association. American Stroke Association Stroke statistics. [Online] 2003. <http://www.strokeassociation.org>.
61. Kanani Y, Araki T. Effect of pentobarbital on postischemic MK-801, muscinol, and naloxone binding in the gerbil brain. *Brain Research* 1994; 657:51-58.
62. Baskin DS, Hosobuchi Y, Grevel JC. Treatment of experimental stroke with opiate antagonists: effect on neurological function, infarct size and survival. *Journal Neurosurgery* 1986; 64(1):99-103.
63. Faden AI, Shirane R, Chang LH, et al. Opiate-receptor antagonist improves metabolic recovery and neurochemical alterations associated with reperfusion after cerebral brain ischemic in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1990; 255(2):451-458.
64. Hosobuchi Y, Baskin DS, Woo SK. Reversal of induced ischemic neurologic defect in gerbils by the opiate antagonist naloxone. *Science* 1982; 215(4528):69-71.
65. Baskin DS, Hosobuchi Y. Naloxone reversal of ischemic neurological deficits in man. *Lancet* 1981; 2:272-275.
66. Jabaily J, Davis JN. Naloxone administration to patients with acute stroke. *Stroke* 1984; 15(1): 36-39.
67. Skarphedinsson JO, Delle M, Hoffman P, Thoren P. The effects of naloxone on cerebral blood flow and cerebral function during relative cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1989; 9:515-522.
68. Young W. Medical treatments of acute spinal cord injury. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* 1992; 55:635-639.
69. Kuniyama T, Matsuzaki K, Shiiya N, Saijo Y, Yasuda K. Naloxone lowers cerebrospinal fluid levels of excitatory amino acids after thoracoabdominal aortic surgery. *Journal of Vascular Surgery* 2004; 40(4):681-690.
70. Chen CJ, Cheng FC, Liao SL, Chen WY, Lin NN, Kuo JS. Effects of naloxone on lactate, pyruvate metabolism and antioxidant enzyme activity in rat cerebral ischemia/reperfusion. *Neuroscience Letters* 2000; 287(2):113-116.
71. Rye DB, Trotti LM. Restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep. *Neurologic Clinics* 2012; 30(4):1137-1166.
72. Sandyk R, Bamford CR, Gillman MA. Opiates in the restless leg's syndrome. *International Journal of Neurosciences* 1987; 36:99-104.
73. Walters AS, Ondo WG, Zhu W, Le W. Does the endogenous opiate system play a role in the restless legs syndrome? A pilot post-mortem study. *Journal of Neurological Sciences* 2009; 279(1-2):62-65.
74. Mundipharma receives positive European Commission decision on Targin (oxycodone/naloxone) for the treatment of Restless Legs Syndrome. [Online] [Cited: marzo 14, 2019.] <http://www.mundipharma.com/docs/default-source/press-releases-library/targin-rls.ec-positive.pdf?sfvrsn=0/>.
75. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurology* 2013; 12(12):1141-1150.
76. Holladay J, Faden A. Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggest the role of endorphins in shock. *Nature* 1978;275.
77. Boeuf B, Poirier V, Gauvin F, et al. Naloxone for shock: Review. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2003; 4: CD004443.
78. Greeneltch KM, Haudenschild CC, Keegan AD, Shi Y. The opioid antagonist naltrexone blocks acute endotoxic shock by inhibiting tumor necrosis factor- $\alpha$  production. *Brain Behavior and Immunity* 2004; 18:476-484.
79. Liu LM, Hu DY, Pan XK, et al. Subclass opioid receptors associated with the cardiovascular depression after traumatic shock and the antishock effects of its specific receptor antagonists. *Shock* 2005; 24(5):470-475.
80. Mendoza-Dávila N, Varon J. Naloxone in advanced cardiac life support: myth or reality?. *American Journal of Emergency Medicine* 2008; 26:902-903.
81. Wang Y, Gao L, Meng L. Small dose naloxone combined with epinephrine improves the resuscitation of cardiopulmonary arrests. *American Journal of Emergency Medicine* 2008; 26: 898-901.



82. Garcia-Ayllon MS, Caudi O, Silveyra MX, et al. Brain cholinergic impairment in liver failures. *Journal of Neurology* 2008; 131:2946-2956.
83. Long, Jiang, Hei. Curative observation on hepatic cerebropathy treated with naloxone: 48 cases. *Medical Journal* 2005;18.
84. Kamel L, Saleh A, Morsy A, Ghali A, El-Khayat H. Plasma met-enkephalin,  $\beta$ -endorphin and leu-enkephalin levels in human hepatic encephalopathy. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2007; 13(2):257-265.
85. Nasehi M, Mafi F, Ebrahimi-Ghiri M, Zarrindast MR. Function of opioidergic and dopaminergic antagonists on both spatial and object novelty detection deficits induced in rodent model of hepatic encephalopathy. *Behavioral Brain Research* 2016; 313: 58-66.
86. Ghiassy B, Rahimi N, Javadi-Paydar M. Nitric oxide mediates effects of acute, not chronic naltrexone on LPS-Induced hepatic encephalopathy in cirrhotic rats. *Canadian Journal physiology and Pharmacology* 2017; 95:1-32.
87. Jiang Q, Jiang G, Welty TE, Zheng M. Naloxone in the management of hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010; 35:333-341.
88. Fiore M. Treating Tobacco Use and Dependence:2008 Update. [ed.] Public Health Service. s.l. U.S Department of Health and Human Services, 2008.
89. Benowitz NL. Nicotine addiction. *Primary Care* 1999; 26:611-631.
90. David SP, Lancaster T, Stead LF, Evins AE, Prochaska JJ. Opioid antagonists for smoking cessation. *The Cochrane Database System Review* 2009; 4:1-28.
91. Zhang T, Zhou WD, Xia AZ, Gu SL. Effect of p38 MAPK on naloxone alleviating myocardial ischemia reperfusion injury in rats. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011; 26:460-462.
92. Setoguchi D, Kakihana Y. Naloxone. *Masui* 2013; 62:5-9.
93. Zhou P, Dong CL, Niu RX. The effects of naloxone in free oxygen radical during myocardial ischemia- reperfusion period. *Journal of Medical Research* 2008; 37:56-57.
94. Qin YH, Shen H, Yang YS. Naloxone inhibits generation of IL-8 and TXA2 from Ischemic and reperfused myocardium. *Pharmaceutical Journal Chin People's Liberation* 2008; 24:23-25.
95. Zhan Z, Lee A, Wong M. Naloxone blocks the cardiac effects of myocardial ischemia and reperfusion in the rat isolated heart. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 1985; 12: 373-378.
96. Bidlack JM, Khimich M, Parkhill AL, Sumagin S, Sun B, Tipon CM. Opioid receptors and signaling on cells from the immune system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2006; 1:260-269.
97. Saurer TB, Ijames SG, Carrigan KA, Lysle DT. Neuroimmune mechanisms of opioid-mediated conditioned immunomodulation. *Brain, Behavior and Immunity* 2008; 22:89-97.
98. Sacerdote P, Manfredi B, Panerai AE. The opioid antagonist naloxone induces a shift from type 2 to type 1 cytokine pattern in BALB/cJ mice. *Blood* 2000; 95(6):2031-2036.
99. Sacerdote P, Di San Secondo VE, Sirachia G, Manfredi B. Endogenous opioids modulate allograft rejection time in mice: possible relation with Th1/Th2 cytokines. *Clinical & Experimental Immunology* 1998; 113:465-469.
100. Molla-Hassan AT, Hassan ZM, Moazzeni SM, et al. Naloxone can improve the anti-tumor immunity by reducing the CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in BALB/c mice. *International Immunopharmacology* 2009; 9: 1381-1386.
101. Jahangiri S, Abtahi SM, Delirez N. Combination immunotherapy with extract of heated 4T1 and naloxone in mouse model of breast cancer. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2016; 46: 518-523.
102. A Jamali, M Mahdavi, ZM Hassan, F Sabahi, MJ Farsani. A novel adjuvant, the general opioid antagonist naloxone, elicits a robust cellular immune response for a DNA vaccine. *Int Immunol*, 2009;21: 217-225.
103. Laux.Biehlmann A, Mouheiche J, Veriepe J, Goumon Y. Endogenous Morphine and its metabolites in mammals: History, synthesis, localization and perspectives. *Neuroscience* 2013;233:95-117.
104. Kosterlitz HW, Waterfield AA. In vitro models in the study of structure-activity relationships of narcotic analgesics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1975; 15: 29-47.
105. Huges J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258:577-579.
106. Meunier JC, Mollerau C, Toll L, Saudeau C, Moisand C, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 1995; 377:5332-535.



107. Reinscheid RK, Aedati A, Monsma FJ, et al. Structure-activity relationship studies on the novel neuropeptide orphanin FQ J. *Biological Chemistry* 1996;14163-14168.
108. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Arsati A, et al. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioid like protein-coupled receptor. *Science* 1995; 270:792-794.
109. Dooley CT, Houghten RA. Orphanin FQ/Nociceptin receptor binding studies. *Peptides* 2000; 21:949-960.
110. Darland T, Heiniricher MM, Grandy DK. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. *Trends Neuroscience* 1998; 21:215-221.
111. Barnett V, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Opioid antagonists. *Journal of Pain and Symptom Management* 2014; 47:341-352.
112. Harrison C, Smart D, Lambert DG. Stimulatory effects of opioids. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81:20-28.
113. Monitto CI, Kost-Byrly S, White E, et al. The optimal dose of prophylactic intravenous naloxone in ameliorating opioid-induced side effects in children receiving intravenous patient-controlled analgesia morphine for moderate to severe pain: a dose finding study. *Anesthesia Analgesia* 2011; 113:834-842.
114. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annual Review of Biochemistry* 2004; 73:953-990.
115. Strouse TB. Pharmacokinetic drug interactions in palliative care: Focus on opioids. *Palliative Care Review* 2009; 12(11):1043-1050.
116. Irouzian A, Gholipour A, Alipour A, et al. Ultra-low-dose naloxone as an adjuvant to patient-controlled analgesia (PCA) with morphine for postoperative pain relief following lumbar discectomy: a double-blinded randomized, placebo-controlled trial. *Journal Neurosurgical Anesthesiology* 2018; 30:26-31.
117. Olinger CP, Adams HP, Brott TG, Biller J, et al. High-dose intravenous naloxone for the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 1990; 21:721-725.
118. Gianoulakis C. Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2004; 4:39-50.
119. Sloan P, Hamann S. Ultra-low dose opioid antagonists to enhance opioid analgesia. *Journal Opioid Management* 2006; 2:295-304.
120. Portoghese PS, El-Kouhen R, Law PY, Loh HH, Le-Bourdonnee B. Affinity labels as tools for the identification of opioid receptor recognition sites. *Farmaco* 2001; 56:191-196.