

# Los Opioides y el Sistema Inmunológico: Relevancia Clínica

João Batista Santos Garcia, TSA, <sup>1</sup>, Mirlane Guimarães de Melo Cardoso <sup>2</sup>, Maria Cristina Dos-Santos <sup>3</sup>

**Resumen:** Garcia JBS, Cardoso MGM, Dos-Santos MC – Los Opioides y el Sistema Inmunológico: Relevancia Clínica.

**Justificativa y objetivos:** El creciente uso de opioides para el tratamiento del dolor es una realidad en varios países. Con el incremento de su uso van surgiendo cuestionamientos menos comunes, como la influencia de los opioides en las respuestas inmunológicas. El presente estudio tiene el objetivo de detallar la respuesta inmunológica explorando las influencias de los efectos de los opioides sobre la respuesta inflamatoria en situaciones experimentales y clínicas, como también su importancia para la práctica diaria.

**Contenido:** Después de la revisión de los artículos publicados en revistas indexadas en el Medline, se describió la respuesta inmunológica de forma general, especialmente en su aspecto celular. Después de ese abordaje, se identificaron los mecanismos de liberación de los opioides endógenos y la modulación de la respuesta inmune a los opioides exógenos en el dolor agudo y crónico, siempre finalizando con las implicaciones clínicas y con su aplicabilidad en la rutina de atención.

**Conclusiones:** Aunque varios estudios nos indiquen un efecto inmunodepresor de los opioides, la relevancia clínica de esas observaciones continúa sin conocerse por completo y solo sirve como un prerrequisito para que nuevas investigaciones en esa área puedan llegar a buen puerto. Las recomendaciones definitivas para la aplicación de los opioides en las más variadas situaciones de la práctica clínica con relación a las consecuencias inmunológicas de esos fármacos, todavía no han salido a la luz.

**Unitermos:** ANALGÉSICOS, Opioides; DOLOR; SISTEMA INMUNOLÓGICO.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

## INTRODUCCIÓN

Datos de la literatura mundial han demostrado que el consumo de opioides ha venido creciendo en las últimas décadas con mucha fuerza. Muchos de sus efectos primariamente en los sistemas orgánicos son diversos y no se conocen por completo. Actualmente, identificamos un gran interés en elucidar las influencias del uso de los opioides en las respuestas inmunológicas en el manejo de pacientes con dolor <sup>1</sup>.

Trabajos sobre las interacciones entre el cerebro y el sistema inmune han arrojado conexiones bidireccionales entre los sistemas: neural, endocrino e inmunológico. El sistema nervioso central (SNC) regula el sistema inmunológico por

las vías neuronales y neuroendocrinas; a su vez, el sistema inmunológico que está inervado por el sistema nervioso simpático señala el cerebro por medio de las vías neurales y humorales. Las células del sistema inmunológico expresan receptores para hormonas provenientes de diversos ejes y para numerosos neurotransmisores y mediadores bioquímicos excitatorios (glutamato, sustancia P, factores de crecimiento) e inhibitorios (opioides, ácido gama-aminobutírico/GABA y glicina) <sup>1,2</sup>.

El presente artículo pretende desglosar la respuesta inmunológica explorando las influencias de los efectos de los opioides sobre la respuesta inflamatoria en situaciones experimentales y clínicas, como también su importancia en la práctica diaria.

Recibido de la Universidad Federal del Estado de Maranhão (UFMA) Brasil.

1. Doctor; Profesor Adjunto, Asignaturas de Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos, Universidade Federal do Maranhão (UFMA); Responsable del Ambulatorio de Dolor del Hospital Universitario de la UFMA y del Servicio de Terapia Antiálgica del Instituto Maranhense de Oncología Aldenora Belo (Imoab); Presidente de la Sociedad Brasileña para el Estudio del Dolor (Sbed) en el bienio 2011-2012

2. Doctora; Profesora Adjunta, Asignatura de Farmacología, Universidad Federal del Estado de Amazonas; Anestesióloga; Certificado de Actuación en el Área de Dolor; Responsable del Servicio de Terapia del Dolor y Cuidados Paliativos de la Fundación Centro de Control de Oncología del Amazonas

3. Doctora; Profesora Asociada, Asignatura de Inmunología, Departamento de Parasitología; Coordinadora 2008-2012 del Programa de Postgrado en Inmunología Básica y Aplicada (ICB/Ufam), Instituto de Ciencias Biológicas, Universidad Federal de Amazonas

Artículo sometido el 28 de agosto de 2011.

Aprobado para su publicación el 19 de enero de 2012.

Correspondencia para:  
João Batista Santos Garcia  
Avenida São Marcos, Lote 4, Quadra C  
Edifício Varandas do Atlântico, apto. 502  
Ponta d'Areia  
65077-310 – São Luís, MA, Brasil.  
E-mail: jbgarcia@uol.com.br

## VISIÓN GENERAL DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La respuesta inmunológica es realizada por la colaboración de los componentes pertenecientes a los sistemas inmunológicos: Innato (SII) y Adaptativo (SIA). El SII constituye la primera línea de defensa del organismo porque reconoce rápidamente el patógeno debido a la presencia de Receptores de Reconocimiento de Estándares (PRR), presentes en las membranas plasmáticas, en el citosol, endosoma, lisosoma o endolisosoma de las células inmunes, que se conectan a las estructuras presentes en los patógenos denominadas *estándares moleculares asociados con los patógenos* (PAMP) <sup>2,3,4</sup>, desencadenando la respuesta inflamatoria y dirigiendo la respuesta inmune adaptativa. Las células de la inmunidad innata no se dividen, no forman clones y no producen células de

memoria. Sin embargo, una forma de memoria inmunológica ha sido atribuida a algunas células de la inmunidad innata, como los mastocitos<sup>5</sup> y Natural Killer (NK)<sup>6</sup>.

Cuando el organismo se infecta, los patógenos son reconocidos por las células dendríticas, presentes en el epitelio, que ejercen la función de presentadoras de antígenos a los linfocitos T vírgenes del SIA, en los órganos linfoides secundarios. Las células fagocíticas, como los macrófagos, neutrófilos y las células dendríticas, poseen PRR que se vinculan directamente a sus respectivos PAMP, presentes en las paredes de los patógenos, o pueden reconocerlos de manera indirecta, por medio de la conexión de sus receptores de membrana con las proteínas séricas o salivares, los PRR solubles (Proteína C reactiva, proteína conectora de manosa – MBL) o opsoninas (C3b, C4b, MBL – componentes del Sistema Complemento), que se conectaron al patógeno. Los macrófagos, los mastocitos, las células dendríticas, los linfocitos T $\gamma$ : $\Delta$ , los neutrófilos, las células epiteliales de la mucosa, las células endoteliales, entre otras, expresan otra familia de receptores que interactúan con los PAMP, denominados de receptores del tipo Toll (TLR), que están involucrados con la señalización intracelular para la transcripción de citocinas y de otras moléculas inductoras de la respuesta inmune e inflamatoria. Esos receptores son proteínas transmembránicas del tipo I compuestas por ectodominios que contienen una región rica en leucina y que interviene en el reconocimiento del PAMP; un dominio transmembránico; y un dominio intracelular TIR (*Toll-interleukin 1 receptor*), responsable de la traducción de las señales. Actualmente, y para los ratones caseros se han descrito 12 y para los humanos 10 receptores del tipo Toll funcionales. Esos receptores pueden ser encontrados expresados en la membrana celular (TLR1, 2, 4, 5 y 6) para reconocer los componentes de la pared microbiana, como lípidos, lipoproteínas y proteínas; o presentes en las vesículas intracelulares (TLR3, 7, 8 y 9), como endosoma, lisosoma, endolisosoma y retículo endoplasmático, para detectar los ácidos nucleicos oriundos de la degradación de los patógenos. En la célula dendrítica, la interacción de sus receptores del tipo Toll con los PAMP correspondientes desencadena una serie de reacciones, tales como: la producción de PRR que producen la fagocitosis; la producción de citocinas pro-inflamatorias (o la producción de interferón del tipo I); la expresión de moléculas coestimuladoras en la membrana y la maduración de esas células dendríticas vírgenes. Por tanto, cuando ocurre esa interacción se inicia no solo la respuesta inflamatoria aguda, sino también el direccionamiento de una respuesta más específica (la del SAI) contra el patógeno invasor<sup>2,4</sup>.

La activación del SIA ocurre con la presentación del agente invasor por las células dendríticas a los linfocitos T auxiliares vírgenes (Th). Los macrófagos, los linfocitos B, los linfocitos T $\gamma$ : $\Delta$  y esporádicamente, las células epiteliales, desempeñan la función de presentadoras de antígenos a los linfocitos T efectores. Secuencialmente, las células dendríticas residentes capturan y engloban, el agente invasor y después migran hacia los órganos linfoides secundarios. En ese trayecto, las células dendríticas inician el procesamiento de los péptidos patogénicos en sus vesículas citoplasmáticas y la síntesis de

las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad de clases II (MHC o CHP o en los humanos, HLA) en el retículo endoplasmático. También en el citoplasma se da la fusión de la vesícula que contiene los péptidos procesados con la que posee las moléculas de MHC de clase II. En ese momento, los péptidos se encajan en la hendidura del MHC II, formando los complejos péptido-MHCII, que serán exteriorizados en la membrana para que los péptidos sean reconocidos por los linfocitos T CD4+ correspondientes. Los linfocitos TCD4+ vírgenes (Th0) que reconocen los péptidos en la hendidura del MHC de clase II, después de recibir el estímulo de las moléculas coestimuladoras de membrana y la influencia de las citocinas, sufren una expansión clonal y se diferencian en células efectoras Th1, Th2 o Th17, en presencia de IL-12 y INF- $\gamma$ ; IL-4 y IL-2; o TGF- $\beta$ , IL-6 y IL-21, respectivamente. Esa diferenciación depende del agente invasor y de esas citocinas, liberadas por la célula dendrítica o presentes en el microambiente donde se dio la presentación del antígeno<sup>7</sup>.

Los linfocitos B expresan, en la superficie de la membrana, inmunoglobulinas que actúan como receptores de antígenos. Por tanto, cada linfocito B, parecido con los linfocitos T, construye, en la línea somática, su propio sitio de reconocimiento del epítipo, que estará presente en todas las inmunoglobulinas producidas por las células B oriundas de un mismo clon. Los linfocitos B, presentes en los órganos linfoides secundarios, que reconocen los epítipos del agente invasor, en la estructura de toxinas o en la superficie de las células dendríticas foliculares y que reciben un estímulo de los linfocitos T auxiliares, también sufren expansión clonal. Las células producidas se diferencian en plasmocitos produciendo y segregando las inmunoglobulinas, que ayudan en la neutralización y en la eliminación del invasor<sup>7</sup>.

## LOS OPIOIDES ENDÓGENOS Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

### Receptores opioides periféricos

Hace ya algunos años, estudios han demostrado que los opioides no solo tenían una acción en los receptores cerebrales y de la médula espinal, sino también en las neuronas sensoriales periféricas, lo que conllevó a detallar la vía de actuación de esas sustancias fuera del sistema nervioso central (SNC)<sup>8,9</sup>.

El estímulo doloroso inflamatorio en los tejidos periféricos es considerado como un gatillo para la regulación de los receptores opioides en las neuronas sensoriales adultas. La respuesta inflamatoria viene acompañada de la proliferación de los receptores opioides en los terminales sensoriales periféricos, a través de la ruptura de una barrera perineural que facilita el acceso de esas sustancias a sus receptores y con un bajo pH, puede aumentar el efecto agonista por interferir en la interacción de los receptores opioides con las proteínas G<sup>10,11</sup>, responsables de la señalización de esos fármacos. Durante la inflamación, existe una regulación ascendente de receptores opioides en el cuerno dorsal de la médula espinal

y por ende, un aumento del transporte axonal de receptores hacia la periferia, estimulado por citocinas (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y por el factor de crecimiento neuronal, provenientes del local de la inflamación. Las citocinas son proteínas producidas y liberadas por todas las células, excepto los eritrocitos, que tienen una acción pleiotrópica (actuando en varias células-objeto y con múltiples acciones biológicas sobrepuestas por su vínculo con los receptores específicos, de alta afinidad, presentes en la membrana celular). Las citocinas, entonces, regulan el crecimiento y la proliferación de las células gliales, modulan la actividad de los péptidos opioides endógenos y activan el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA). Todo ese proceso trae como resultado una alta densidad de receptores opioides en los terminales nerviosos periféricos, que contribuyen para la eficacia antinociceptiva de los opioides en los tejidos inflamados. En los estadios iniciales (primeras horas) de la respuesta inflamatoria, hay un aporte tanto de los receptores opioides centrales como de los periféricos; sin embargo, en los estadios más tardíos (varios días), la analgesia endógena está mediada predominantemente por receptores periféricos, convirtiéndose entonces en más prevalente con la duración y la intensidad de la inflamación<sup>8,12</sup>.

### Opioides endógenos

El hallazgo de receptores opioides en neuronas sensoriales ha generado la investigación de péptidos ligandos endógenos en los tejidos con procesos inflamatorios. Actualmente se conocen tres familias de esos péptidos, que se expresan y regulan en granulocitos, macrófagos y linfocitos, tanto en roedores como en humanos. Cada familia se origina de un gen distinto y de uno de los tres precursores proteicos (la proopiomelanocortina (POMC), la proencefalina (PENK) y la prodinorfina) en que son procesados la endorfina, la encefalina y la dinorfina, respectivamente. Esos péptidos exhiben diferentes afinidades por los receptores opioides:  $\mu$  (endorfina y encefalina),  $\Delta$  (encefalina y endorfina) y  $\kappa$  (dinorfina) y son detectados en varias células inmunes<sup>13</sup>.

Quedó claro a partir de modelos animales que, concomitantemente con los efectos proinflamatorios y proálgicos, mediados por una miríada de mediadores liberados en los tejidos lesionados, hay mecanismos endógenos que regulan el dolor y la inflamación. Consistentemente, en experimentos con cáncer óseo, como también en humanos sometidos a cirugías de rodilla, la inyección local de antagonistas de opioides en los locales inflamados causó una exacerbación del cuadro álgico<sup>14</sup>. Eso es una indicación fuerte de que péptidos opioides endógenos son continuamente liberados y de que tienen una acción de combate al dolor.

En estudios con ratones, quedó demostrado que en los leucocitos atraídos y migrados en dirección al local de lesión tisular y que contienen opioides endógenos, hay una coexpresión de receptores de quimiocinas y de bradicinina. Cuando existe la depleción de granulocitos, inmunosupresión o bloqueo de quimiocinas y neurocininas, existe una reducción significativa de la antinocicepción<sup>15-17</sup>. En contrapartida, hay

una mejoría de la analgesia cuando se transfieren linfocitos alogénicos o leucocitos polimorfonucleares (PMN) en casos de inmunosupresión<sup>18,19</sup>. Otros locales de producción de opioides endógenos se conocen, tales como las adrenales, la hipófisis y las neuronas aferentes; sin embargo, no poseen la misma relevancia que las células productoras de los locales de inflamación<sup>20</sup>.

### Implicaciones clínicas

Los receptores opioides están presentes en los terminales periféricos de neuronas sensoriales y son capaces de producir analgesia. Los péptidos opioides son producidos por células sinoviales, mastocitos, linfocitos, neutrófilos y monocitos que migran hacia las regiones de la lesión<sup>21,22</sup>. El bloqueo de los receptores de la región intraarticular de las rodillas de humanos, con la administración local de naloxona, trajo como resultado un aumento significativo del dolor postoperatorio<sup>23</sup>. Analizados conjuntamente, esos datos indican que en situaciones de *stress* los opioides son tóxicamente liberados en los tejidos inflamados y activan los receptores periféricos opioides capaces de atenuar el dolor. Eso constituye un nuevo concepto de control intrínseco del dolor que envuelve mecanismos tradicionalmente usados por las células del sistema inmunológico para responder a sus agresores. También provee nuevas problemáticas en dolor asociadas a un compromiso del sistema inmunológico, como en pacientes con cáncer y otras afecciones. El aumento de la producción, migración y liberación de opioides endógenos a partir de las células inmunes puede ser una nueva opción para el desarrollo de agentes que actúen periféricamente y que sean destituidos de los efectos centrales no deseados de los opioides exógenos.

### LOS OPIOIDES EXÓGENOS Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

La administración de opioides puede afectar el sistema inmunológico de varias formas; sin embargo, muchas dudas rodean ese fenómeno, como por ejemplo, cuál es la mejor manera de medirlas, cuál es el valor de los ensayos con la proliferación y la funcionalidad de los linfocitos y de las demás células inmunes; o con la evaluación de la comunicación entre las células; o con la expresión de receptores involucrados en el reconocimiento y en la presentación de antígenos; o incluso con relación al balance de citocinas, además de la necesidad de entender cuál es el significado biológico de tales cambios. Por añadidura, la mayoría de los estudios sobre el asunto es con los organismos no sometidos al dolor, lo que puede alterar la interpretación de los resultados<sup>24</sup>.

### Mecanismos de inmunomodulación inducidos por opioides

Existen dos mecanismos diferentes de inmunomodulación por los opioides, uno *in vitro* y el otro *in vivo*. En el primer

caso, los experimentos han demostrado que la morfina y otros opioides perjudican la función quimiotáctica y fagocítica de los neutrófilos y monocitos y reducen las respuestas efectoras de linfocitos B y T, como también aumentan la apoptosis de linfocitos y células fagocíticas<sup>25-27</sup>. Los estudios *in vivo* también ha demostrado un efecto indirecto de los opioides, especialmente de la morfina, que envuelve la reducción de la función de células NK y de la actividad proliferativa linfocítica en respuesta a mitógenos, supresión de citocinas inflamatorias, además de la activación del sistema nervioso simpático que promueve elevados niveles de noradrenalina y que está relacionada con la inmunodepresión<sup>28,29</sup>. Esos efectos parecen estar relacionados con la regulación descendente de la proteína cinasa C, a acciones mediadas por la somatostatina, a la participación de enzimas proapoptóticas y a la alteración de la liberación de óxido nítrico<sup>30-33</sup>.

### Administración aguda de opioides y el sistema inmunológico

Varios estudios en animales han demostrado que la morfina administrada agudamente tiene el efecto inmunosupresor, aunque sea administrado en dosis bien diversas, que varían de 5 a 50 mg.kg<sup>-1</sup><sup>34-38</sup>. En humanos hay menos estudios, pero los resultados son consistentes con la inmunodepresión. Sin embargo, con relación a los otros opioides, ese cuadro cambia, porque con el fentanil el efecto es transitorio e inexistente con la buprenorfina y el tramadol<sup>39,40</sup>. Los opioides sintéticos tal vez tengan ese efecto por su interacción más débil con los receptores opioides presentes en los leucocitos.

Un aspecto importante de los casos agudos es el hecho de que el estímulo doloroso esté relacionado por sí solo con la inmunosupresión (por la liberación de cortisol), alterando la recuperación de eventos agresivos, como los procedimientos quirúrgicos. Los pacientes en recuperación postquirúrgica tienen una reducción importante de la actividad proliferativa linfocitaria, de la inmunidad mediada por células, además de la alteración en el balance de los linfocitos T<sup>41,42</sup>. Esas repercusiones son tan extensas mientras mayor fuere la cirugía y la intensidad del dolor. Por eso es que el uso de los opioides puede ser considerado beneficioso.

En un estudio que analizó la presencia de neumonía en pacientes ancianos sometidos a la revascularización del miocardio, el análisis multivariado arrojó una asociación entre la enfermedad y las dosis elevadas de morfina, a pesar de que el número del grupo fuese pequeño, con un intervalo de confianza extenso<sup>43</sup>. En contrapartida, otros autores observaron que pequeñas dosis de morfina (15 mcg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) por vía endovenosa protegieron pacientes alcohólicos en el sentido de evitar que desarrollasen neumonía después de las operaciones para cáncer<sup>44</sup>. Esos estudios demuestran claramente datos contradictorios con relación a la acción inmunológica de los opioides en el perioperatorio.

### Administración crónica de opioides y el sistema inmunológico

En animales, el estudio del uso crónico de opioides ha sido realizado por medio de inyecciones repetidas en varios períodos de tiempo o de dispositivos implantables, a menudo usados para la evaluación de tolerancia y dependencia. Las inyecciones diarias de dosis mayores de morfina (30-50 mg.kg<sup>-1</sup>) suprimieron la actividad de células NK del tipo (ACL-NK), que no fue observado en los controles en ratones<sup>45</sup>. En otro estudio, las inyecciones subcutáneas de 40 mg.kg<sup>-1</sup> de morfina durante 24 horas trajeron un daño a la actividad de macrófagos y después de tres días, hubo bacteriemia, como también el crecimiento bacteriano en líquido peritoneal, hígado, bazo, riñones, corazón y pulmón. Esos efectos fueron bloqueados cuando se administró la naloxona, antagonista puro de los opioides, antes de cada dosis de morfina, lo que implica un mecanismo dependiente del receptor opioide<sup>46</sup>. Otros autores, usando modelos animales parecidos, sugieren que el huésped queda más susceptible a algunos tipos de infecciones e incluso a la diseminación metastática de enfermedades neoplásicas<sup>47,48</sup>. En contrapartida, en un interesante trabajo hecho con ratones que tenían hiperalgesia importante asociada a melanoma, el pre-tratamiento con morfina redujo significativamente la propagación tumoral metastática, demostrando un efecto benéfico de la morfina en el caso del tratamiento del dolor de origen oncológico<sup>49</sup>.

En los humanos, un estudio hecho con dosis de morfina oral que variaron de 90 a 150 mg durante 36 a 60 horas trajo como resultado una significativa supresión de la actividad citotóxica celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en comparación con los controles; pero con relación a la ACLNK no se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos<sup>50</sup>.

No se encontraron trabajos que examinen el papel de la exposición a los opioides con relación al empeoramiento de indicadores en individuos infectados que estén en unidades de cuidados intensivos<sup>51</sup>. En los pacientes hospitalizados con quemaduras, los autores observaron algún tipo de daño, como un menor tiempo para la primera infección; no obstante, ese resultado no puede ser generalizado, a causa de la dificultad de replicación del modelo del estudio y de la gran posibilidad de sesgo<sup>52</sup>.

En el estudio Neopain, un gran número de pacientes fue randomizado para recibir dosis liberadas de morfina *versus* dosis mínimas en prematuros intubados con ventilación mecánica. El objetivo del estudio no fue examinar las complicaciones infecciosas, sino otras complicaciones, como la hemorragia ventricular y el deceso, y los autores no relataron diferencias entre los grupos con relación al apareamiento de infección<sup>53</sup>.

### Relevancia clínica

Aunque varios estudios nos indiquen un efecto inmunodepresor de los opioides, la relevancia clínica de esas observaciones continúa siendo no muy conocida y solo sirve como un

prerrequisito para que nuevas investigaciones en esa área se puedan llegar a buen puerto. Las recomendaciones definitivas para la aplicación de los opioides en las más variadas situaciones de la práctica clínica con relación a las consecuencias inmunológicas de esos fármacos, todavía no pueden ser dadas. Como cada sustancia parece tener un efecto diferente, estudios adicionales con otros opioides, además de la morfina, deben ser realizados. También las subpoblaciones específicas, como los inmunodeprimidos y los pacientes en estado crítico, deben ser objeto de investigación.

## REFERENCIAS

- Sacerdote P – Opioids and the immune system. *Palliat Med*, 2006;20:9-15.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O – Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783-801.
- Yoneyama M, Fujita T – RNA recognition and signal transduction by RIG-I-like receptors. *Immunol Rev*, 2009;227:54-65.
- Kawai T, Akira S – The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 2010;11(5):373-384.
- Abraham SN, St. John AL – Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 2010;10(6):440-452.
- Paust S, von Andrian UH – Natural killer cell memory. *Nature Immunology*, 2011;12(6):500-508.
- Zhu J, Yamane H, Paul W E – Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol*, 2010;28:445-489.
- Stein C, Schafer M, Machelska H – Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med*, 2003;9:1003-1008.
- Stein C, Zollner C – Opioids and sensory nerves. In *Pharmacology of Sensory Nerves, Handbook of Experimental Pharmacology*. Edited by Canning BJ, Spina D. Springer, Heidelberg; 2009.
- Vetter I, Kapitzke D, Hermanussen S, Monteith GR, Cabot PJ – The effects of pH on beta-endorphin and morphine inhibition of calcium transients in dorsal root ganglion neurons. *J Pain*, 2006;7:488-499.
- Mousa SA, Shakibaei M, Sitte N, Schafer M, Stein C – Subcellular pathways of beta-endorphin synthesis, processing, and release from immunocytes in inflammatory pain. *Endocrinology*, 2004;145:1331-1341.
- Machelska H, Schopohl JK, Mousa SA, Labuz D, Schafer M, Stein C – Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol*, 2003;141:30-39.
- Holt V – Opioid peptide processing and receptor selectivity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1986;26:59-77.
- Stein C, Lang JL – Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Curr Opin in Pharmacol*, 2009;9:3-8.
- Brack A, Rittner HL, Machelska H, Leder K, Mousa SA, Schafer M, Stein C – Control of inflammatory pain by chemokine-mediated recruitment of opioid-containing polymorphonuclear cells. *Pain*, 2004;112:229-238.
- Rittner HL, Lux C, Labuz D, Mousa SA, Schafer M, Stein C, Brack A – Neurokinin-1 receptor antagonists inhibit the recruitment of opioid-containing leukocytes and impair peripheral antinociception. *Anesthesiology*, 2007;107:1009-1017.
- Machelska H, Mousa SA, Brack A et al. – Opioid control of inflammatory pain regulated by intercellular adhesion molecule-1. *J Neurosci*, 2002;22:5588-5596.
- Hermanussen S, Do M, Cabot PJ – Reduction of beta-endorphin-containing immune cells in inflamed paw tissue corresponds with a reduction in immune-derived antinociception: reversible by donor activated lymphocytes. *Anesth Analg*, 2004;98:723-729.
- Rittner HL, Labuz D, Schaefer M et al. – Pain control by CXCR2 ligands through Ca<sup>2+</sup>-regulated release of opioid peptides from polymorphonuclear cells. *FASEB J*, 2006;20:2627-2629.
- Machelska H, Stein C – Immune mechanisms in pain control. *Anesth Analg*, 2002;95:1002-1008.
- Stein C, Pfluger M, Yassouridis A et al. – No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J Clin Invest*, 1996;98:793-799.
- Stein C, Comisel K, Haimerl E et al. – Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med*, 1991;325:1123-1126.
- Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K et al. – Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet*, 1993;342:321-324.
- Page GG – Immunologic effects of opioids in the presence or absence of pain. *J Pain Symp Manag* 2005;29:S25-31.
- Singhal P, Kapasi A, Reddy K, Franki N – Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. *Adv Exp Med Biol*, 2002;493:127-135.
- Singhal PC, Sharma P, Kapasi AA et al. – Morphine enhances macrophage apoptosis. *J Immunol*, 1998;160:1886-1893.
- Singhal PC, Kapasi AA, Reddy K et al. – Morphine promotes apoptosis in Jurkat cells. *J Leukoc Biol*, 1999;66:650-658.
- Mellon RD, Bayer BM – Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action. *J Neuroimmunol*, 1998;83:19-28.
- Flores LR, Dretchen KL, Bayer BM – Potential role of the autonomic nervous system in the immunosuppressive effects of acute morphine administration. *Eur J Pharmacol*, 1996;318:437-446.
- McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK et al. – Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug Alcohol Depend*, 2001;62:111-123.
- Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, Panerai AE – Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol*, 1997;121:834-840.
- Schneemilch CE, Schilling T, Bank U – Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004;18:493-507.
- Walters I – Opioids and immunosuppression: clinical relevance. *Anaesthetist*, 2003;52:442-452.
- Shavit Y, Terman GW, Lewis JW et al. – Effects of footshock stress and morphine on natural killer lymphocytes in rats: studies of tolerance and cross-tolerance. *Brain Res*, 1986;372:382-385.
- Shavit Y, Martin FC, Yirmiya R et al. – Effects of single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. *Brain Behav Immun*, 1987;1:318-328.
- Coussons-Read ME, Giese S – Acute morphine treatment alters cellular immune function in the lungs of healthy rats. *Int Immunopharmacol*, 2001;1:1571-1581.
- Flores LR, Wahl SM, Bayer BM – Mechanisms of morphine-induced immunosuppression: Effect of acute morphine administration on lymphocyte trafficking. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995;272:1246-1251.
- Lysle DT, Coussons ME, Watts VJ et al. – Morphine-induced alterations of immune status: dose dependency, compartment specificity and antagonism by naltrexone. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993;265:1071-1078.
- Bilfinger TV, Fimiani C, Stefano GB – Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl. *Int J Cardiol*, 1998;64(Suppl 1):S61-S66.
- Martucci C, Panerai AE, Sacerdote R – Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain*, 2004;110:385-392.
- Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F et al. – Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to trauma. *Surgery*, 1996;119:316-325.
- Schietroma M, Carlei F, Lezocoe E et al. – Evaluation of immune response in patients after open or laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterol*, 2001;48:642-646.
- El Solh AA, Bhora M, Pineda L, Dhillon R – Nosocomial pneumonia in elderly patients following cardiac surgery. *Resp Med*, 2006;100:729-736.
- Spies C, Eggers V, Szabo G – Intervention at the level of the neuroendocrine-immune axis and postoperative pneumonia rate in long-term alcoholics. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;100:729-736.

45. Shavit Y, Terman GW, Lewis JW et al. – Effects of footshock stress and morphine on natural killer lymphocytes in rats: studies of tolerance and cross-tolerance. *Brain Res*, 1986;372:382-385.
46. Bhaskaran M, Reddy K, Sharma S et al. – Morphine-induced degradation of the host defense barrier: Role of macrophage injury. *J Infect Dis*, 2001;184:1524-1531.
47. De Waal EJ, Van Der Laan JW, Van Loveren H – Effects of prolonged exposure to morphine and methadone on *in vivo* parameters of immune function in rats. *Toxicol*, 1998;129:201-210.
48. Coussons-Read ME, Daniels M, Gilmour MI – Morphine reduces pulmonary inflammation in response to influenza infection. *Life Sci*, 1999; 65:1141-1152.
49. Sasamura T, Nakamura S, Iida Y et al. – Morphine analgesia suppresses tumor growth and metastasis in a mouse model of cancer pain produced by orthotopic tumor inoculation. *Eur J Pharmacol*, 2002;441:185-191.
50. Yeager MP, Yu CT, Campbell AS et al. – Effect of morphine and beta-endorphin on human Fc receptor-dependent and natural killer cell functions. *Clin Immunol Immunopathol*, 1992;62:336-343.
51. Weinert CR, Kethireddy S, Roy S – Opioids and infections in the intensive care unit: should clinicians and patients be concerned? *J Neuroimmune Pharmacol*, 2008; 3:218-229.
52. Schwacha MG, McGwin Jr. G, Hutchinson CB, Cross JM, Maclennan PA, Rue LW – The contribution of opiate analgesics to the development of infectious complications in burn patients. *Am J Surg*, 2006;192:82-86.
53. Anand KJ, Hall RW, Desai N et al. – Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the Neopain randomized trial. *Lancet*, 2004;363:1673-1682.