

Rev Soc Esp Dolor
2016; 23(3): 121-126

¿Existen argumentos para combinar un opioide con otro opioide?

En todas las especialidades médicas, el uso conjunto de dos o más fármacos es más la norma que la excepción. Este hecho tiene sus aspectos positivos, ya que en muchas patologías, como por ejemplo hipertensión arterial, epilepsia, asma bronquial, ansiedad, etc., el uso aislado de un solo medicamento no sería suficiente para tratar todos los síntomas y fases de estas enfermedades. En el mundo de la analgesia, la combinación de fármacos es también una técnica habitual que además viene consagrada por la denominada escalera analgésica de la OMS, en la que en todos los escalones se aconseja el uso de coadyuvantes, como antidepresivos o antiepilépticos y, además, a partir del segundo escalón, es necesaria la combinación de AINE con opioides. Asimismo, cuando empleamos un opioide como medicación de rescate en dolor incidental, estamos realizando, en la mayoría de casos, una combinación de opioides (1).

Sin embargo, la combinación de distintos fármacos también presenta aspectos negativos, la llamada polifarmacia, que generalmente están relacionados con interacciones farmacológicas, tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas, responsables de efectos adversos (2).

Es importante y necesario que, si decidimos combinar dos opioides, hagamos un balance de la relación beneficio riesgo. En principio, no parece razonable el empleo en combinación de dos agentes farmacológicos de un mismo grupo terapéutico con el mismo mecanismo de acción (2). Por ello, una premisa previa para combinar opioides sería saber si existen diferencias entre ellos y si estas diferencias pueden justificar el uso clínico de dos opioides conjuntamente. Hemos de tener presente que en clínica toda norma tiene su excepción.

Existe una tendencia creciente a considerar que todos los medicamentos pertenecientes a un mismo grupo terapéutico son idénticos y, por tanto, “no aportan ninguna ventaja” sobre los precedentes. Esta forma de pensar se ha aplicado también a los opioides, y así se ha considerado que no existen diferencias sustanciales entre ellos, como si la oxycodona, el fentanilo, la hidromorfona, la metadona o la morfina tuvieran las mismas propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas. A nuestro entender este “pensamiento único” no es aplicable a los opioides, ya que no todos son iguales (3) ni desde el punto de vista de su origen, ni en su configuración química ni, por supuesto, en su farmacodinamia ni en su farmacocinética (4). Por tanto, si existen diferencias en todos estos niveles sería ilógico pensar que no tuvieran ninguna trascendencia clínica. Si fueran todos los opioides iguales, cómo se explicaría que la respuesta de cada paciente a un determinado opioide fuera idiosincrática y variable (5).

Sin entrar en demasiados detalles al respecto, hemos de señalar que las diferencias de origen y químicas de los opioides son patentes. Así, existen alcaloides naturales derivados del opio, como la morfina y la codeína, que tienen una estructura química fenantrénica. Además, existen derivados semisintéticos de la morfina, como la heroína o la hidromorfona, mientras que la oxycodona deriva de la oripavina. Además, tenemos opioides sintéticos como el fentanilo y sus derivados (remifentanilo, sufentanilo, alfentanilo), que tienen estructura química fenilpiperidínica y la metadona que es una fenilpropanolamina. Parece lógico pensar que estas diferencias químicas se traduzcan de

alguna manera en diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas y, por tanto, clínicas (6-8). Por otra parte, desde 1976 se trabaja con la existencia de tres receptores opioides, todos ellos acoplados a la proteína G, a los que se denominó Mu, activados por la morfina Kappa, activados por la ketociclazocina y posteriormente el receptor Delta, por el que mostraban gran afinidad las encefalinas. Además, se conoce la existencia de subtipos diferentes de receptores opioides que se piensa que sean la consecuencia de divisiones alternativas del ARNm (*splicing*) o de procesos postranscripcionales. Inicialmente se sugirió la existencia de dos subtipos para el receptor Mu, dos para el Delta y tres para el Kappa (6-8). En la actualidad se sabe que en el humano existen más de 100 polimorfismos genéticos conocidos del receptor Mu. Éstos dan lugar a receptores Mu sobre los que los agonistas presentan distintas afinidades y actividades intrínsecas, lo que hace difícil predecir cómo va a actuar cada opioide en cada paciente, ya que dependerá de su dotación receptoral (9). Podríamos decir metafóricamente que la dotación de receptores opioides de cada paciente es parecida a sus huellas digitales.

Desde el punto de vista farmacodinámico, la clasificación basada en la relación fármaco-receptor es la que, a nuestro entender, tiene mayor relevancia, tanto desde el punto de vista farmacológico como clínico. Según esta clasificación, los opioides se caracterizan de acuerdo a su afinidad, que es la capacidad de unirse al receptor, y a su actividad intrínseca o efectividad. Además, se debe contemplar el espectro de cada opioide sobre los tres principales tipos de receptores. En este sentido, la afinidad de los opioides por los 3 receptores es desigual y solapada. Asimismo, la distribución de los receptores opioides a nivel central y periférico es muy variable, con zonas donde conviven los tres tipos de receptores; en otras pueden estar aislados y, además, pueden ser pre o postsinápticos. Sin duda, ese solapamiento receptoral y esa distribución amplia y caprichosa hace que los opioides tengan una ancha gama de funciones fisiológicas (10).

La mayoría de los opioides empleados como analgésicos presentan afinidad por el receptor Mu, como es el caso de la morfina, el fentanilo, la meperidina, la metadona, etc. Sin embargo, esta afinidad no es totalmente selectiva, ya que pueden presentarla, en distinta medida, sobre otros tipos de receptores opioides. Así, la oxycodona presenta una afinidad por el receptor Kappa casi tan importante como la que exhibe sobre el receptor Mu, y la metadona la presenta casi por igual sobre los receptores Mu y Delta. Sin embargo, el fentanilo y el tapentadol son más selectivos sobre el receptor Mu. Por otra parte, la buprenorfina exhibe una alta afinidad por los tres tipos de receptores opioides, pero sobre el receptor Mu se comporta como un agonista parcial, siendo agonista puro del receptor Delta y antagonista del receptor Kappa (6-8). Como se puede observar, el perfil de fijación de diferentes opioides sobre los receptores es muy diferente y sería extraño que este hecho no tuviera traducción preclínica y clínica, tal y como se recoge en el excelente trabajo de Salvador y Aliaga en este número de la revista de la SED.

Puesto que la estimulación de receptores Mu, Delta y Kappa produce diferentes efectos farmacológicos, la localización conjunta en una misma sinapsis puede provocar una combinación de efectos que puede resultar sinérgico o contrariamente antagonista. Así, se ha demostrado la existencia de interacciones entre opioides Mu y Delta. En este sentido, en el animal de experimentación se ha indicado que cuando un agonista del receptor Mu, como es la morfina, se administra conjuntamente con un antagonista Delta, como el natrindol, se aumenta el efecto analgésico y se observa un mejor perfil de efectos secundarios. De estos resultados se puede deducir que el perfil farmacodinámico de la morfina se debe a su acción sobre, al menos, dos tipos de receptores, Mu y Delta, y que el bloqueo del segundo mejora su perfil de analgesia y tolerabilidad. Estos y otros datos indican un potencial de efectos sinérgicos cuando se utilizan opioides con características diferentes sobre sus receptores (11).

Por otra parte, la morfina y la oxycodona parecen ejercer sus acciones antinociceptivas actuando sobre receptores opioides diferentes (12). En contraste con la morfina, que es primordialmente un agonista Mu, los efectos antinociceptivos de la oxycodona parecen estar mediados principalmente por receptores Kappa, lo que podría explicar que la tolerancia no sea total, y abre la posibilidad

de rotación y de combinación entre ambas. De hecho, la coadministración de oxycodona a dosis subanalgésicas con morfina produce una marcada sinergia antinociceptiva, a la vez que se producen menos efectos adversos centrales (12). Esta potenciación podría deberse a la estimulación de los receptores opioides Mu y Kappa conjuntamente, lo que daría una sinergia aditiva. Además, se ha podido demostrar que la estimulación de los receptores Kappa por la oxycodona provoca una regulación al alza (*up-regulation*) de los receptores Mu, lo que facilitaría el efecto analgésico de la morfina (13). Otra posible explicación de esta sinergia viene dada por la actividad agonista Kappa periférica de la oxycodona, que la hace especialmente eficaz en modelos experimentales de dolor visceral y en humanos, en los que ha mostrado un efecto analgésico superior a la morfina en dolor visceral, pero una analgesia similar en dolor muscular (14). Por el contrario, se ha descrito que los agonistas Kappa pueden ver disminuida su actividad analgésica por el estímulo de los receptores Delta (15). Estos hechos indican que la combinación de opioides es posible y que, dependiendo de los agentes en juego, se puede obtener sinergias o antagonismos.

Los tres miembros clásicos de la familia de receptores opioides son capaces de activar las mismas vías de transducción, aunque las regulan de forma muy diferente (16). Así, los agonistas de los receptores Mu, como el fentanilo, son analgésicos muy eficaces en el tratamiento del dolor pero también provocan depresión respiratoria, estreñimiento y estimulan los circuitos de recompensa, por lo que provocan dependencia. Por el contrario, los agonistas de los receptores Kappa son analgésicos potentes, no causan depresión respiratoria ni producen dependencia, pero provocan disforia. Por su parte, los agonistas de receptores Delta tienen poca o ninguna eficacia en modelos de dolor agudo, pero son eficaces en modelos de dolor crónico y presentan propiedades ansiolíticas. Además, los agonistas Delta son menos euforizantes que los Mu, por lo que su potencial de dependencia es menor (15). Asimismo, algunos opioides también interactúan con el cuarto miembro de la familia de receptores opioides, el receptor nociceptina-orfanina FQ, al que se le denominó receptor ORL-1. Este receptor es distinto de los otros tres receptores opioides, y sobre el mismo se fijan los péptidos derivados de la pronociceptina-orfanina que, no sólo no producen analgesia, sino que pueden bloquear la respuesta analgésica de agonistas del receptor Mu y Kappa (17). Los derivados de la oripavina, como la buprenorfina, activan los receptores de ORL-1, lo que hace que disminuya la eficacia analgésica aguda mediada por los receptores Mu (15). Por tanto, dependiendo del espectro receptorial del opioide, las diferencias farmacodinámicas entre ellos son manifiestas, lo que puede justificar un intercambio o una combinación de opioides.

Por otra parte, la complejidad de las respuestas a distintos opioides se puede deber a su perfil receptorial. Se debe considerar que los receptores opioides están universalmente distribuidos por todo el sistema nervioso central y periférico y, dependiendo de su localización diferencial, variarán los efectos de los diversos agonistas opiáceos. Los cuatro receptores opioides se expresan en la médula espinal, mientras que en el cerebro, se expresan los receptores Mu, Kappa y ORL-1 en corteza, mesencéfalo y cerebelo. En cambio, los receptores Delta tienen una distribución focalizada en sistema límbico, a lo que se achaca su actividad ansiolítica. Esta distribución de los receptores opioides puede explicar que existan diferencias de actividad entre ellos según su vía de administración. Por tanto, dado que los opiáceos presentan una afinidad no totalmente específica, y que los receptores tienen una distribución heterogénea, las diferencias farmacológicas detectadas entre ellos parecen justificadas (18).

Entre los problemas experimentales, y sobre todo clínicos de los opioides, se encuentra la aparición de tolerancia. En este sentido, la morfina, que se considera a un agonista con una actividad intrínseca baja, puede inducir tolerancia más fácilmente que la presentada por un agonista de alta eficacia, como es el caso del fentanilo o la metadona. El mecanismo por el que se produce la tolerancia no está totalmente dilucidado, pero se piensa que pueda deberse a una falta de receptores de reserva consecuencia de la estimulación con un agonista de baja afinidad. En estas condiciones, la combinación de morfina con un agonista de alta afinidad, como por ejemplo el fentanilo, mantiene un mayor número de receptores de reserva y disminuye la tolerancia a la morfina. En este sentido se puede decir que la tolerancia a la morfina es cruzada sólo parcialmente con la de un agonista de alta actividad intrínseca, como es el caso del fentanilo o la metadona (19).

Otro mecanismo postulado en la aparición de tolerancia es la endocitosis de los receptores opioides. Para algunos autores, este fenómeno secuestraría los receptores en el interior de la célula, por lo que no podrían ser estimulados por los agonistas y se provocaría tolerancia. Sin embargo, otros autores señalan que la internalización del receptor sería fundamental para su reactivación y pasarían a formar parte de los receptores activados de reserva (19). En este sentido, es interesante destacar que el efecto analgésico de la morfina fue potenciado cuando la internalización de los receptores Mu fue inducida por la coadministración de dosis subanalgésicas de fentanilo. En cambio, cuando se administraron dosis altas de fentanilo, no se produjo la internalización de los receptores ni aumentó el efecto analgésico (20). Por lo tanto, es posible que la combinación de dos opioides con distinta afinidad disminuya la tolerancia a través de la modulación de estos mecanismos de endocitosis siempre que se dé una adecuada combinación de dosis de ambos agentes. Este es un tema a tener en consideración en clínica, aunque carecemos de guías que orienten sobre este particular. No obstante, se han descrito efectos sinérgicos analgésicos, pero no sobre el tracto digestivo, entre metadona y otros opiáceos Mu, junto a una tolerancia cruzada incompleta. Sin embargo, la sinergia de combinación con opioides no es generalizada y prácticamente se ha descrito para la metadona y el fentanilo, la morfina y el M6G y la morfina y la oxycodona (19,21).

Las diferencias farmacocinéticas existentes entre opioides también nos permiten afirmar que no todos los opioides son iguales. En este sentido, hay que hacer constar que una característica propia de este grupo de fármacos es la gran variabilidad interindividual existente desde el punto de vista farmacocinético, que se escapa a los objetivos de esta editorial, pero que hay que tener presente a la hora del ejercicio clínico. A modo de ejemplo, comentar la producción de metabolitos activos y tóxicos como consecuencia de la metabolización por glucuronconjugación de la morfina y derivados, que no se producen con otros opioides sintéticos, como por ejemplo fentanilo. Por tanto, son varios los argumentos que nos permiten afirmar que existen diferencias químicas entre opioides, lo que les permite actuar de modo diferente sobre distintos receptores y, probablemente, subtipos de receptores, y que las diferencias farmacocinéticas son importantes al presentar algunos opioides metabolitos activos y la posibilidad de interacciones farmacológicas (2,4,6).

Una vez que sentamos las bases de las diferencias entre opioides, hemos de señalar que en clínica la potencia y la eficacia de los diferentes analgésicos Mu, así como sus efectos secundarios, pueden variar impredeciblemente entre los pacientes, lo que obliga a la individualización del tratamiento. De hecho, la tolerancia a los opioides observada en clínica es cruzada, pero incompleta, cuando se cambia de un agonista Mu a otro. Además, algunos pacientes responden mejor a un opioide mientras que otro paciente lo hace a otro diferente. Los efectos adversos para un opioide específico también pueden variar entre distintos pacientes, independientemente de su actividad analgésica. Además, los pacientes con antecedentes de abuso de opioides son capaces de distinguir un opiáceo de otro. En conjunto, estas observaciones plantearon la cuestión de cómo conciliarlas con la existencia de un único receptor, ya que la mayoría de opioides usados en clínica son agonistas del receptor Mu. Por lo tanto, no todos los fármacos opioides Mu son iguales, tampoco desde el punto de vista clínico, lo que sugiere la presencia de distintos subtipos de receptores Mu en el humano (22,23).

Con los antecedentes comentados nos podemos plantear, como lo realizan en este número Salvador y Aliaga, si existen argumentos para el empleo de combinaciones de opioides para mejorar el alivio del dolor. La distinta respuesta a los agonistas opioides Mu está en la base de la rotación de opioides. Así, cuando cambiamos a un paciente de metadona a morfina o viceversa, existen dosis equianalgésicas para realizarlo sin riesgos. Sin embargo, si el paciente es tolerante a la morfina, la rotación a metadona debe realizarse con el 50 % de la dosis equianalgésica para evitar la sobredosificación. Por tanto, la tolerancia a los opioides Mu es cruzada pero incompleta, ya que no se manifiesta en el mismo grado para diferentes opioides, hecho indicativo de que cada opioide puede actuar sobre diferentes subtipos de receptores Mu (23) y, por tanto, abre la posibilidad para la combinación de estos agentes.

Por otra parte, cuando a nivel experimental se ha estudiado la posibilidad de una sinergia analgésica con diferentes opioides, ésta se ha puesto de manifiesto para la metadona con el metabolito activo de la morfina (morfina 6 glucurónido; M6G) y también con codeína, morfina y heroína. En cambio, la analgesia morfínica sólo fue potenciada con la administración de metadona. Estas diferencias en la sinergia entre diferentes opioides Mu también apoyan la idea de la existencia de diferentes subtipos de receptores. La existencia de estos permite la posibilidad de una terapia combinada entre agonistas, ya que todos los opioides Mu no ponen en marcha idénticos mecanismos de acción (23).

En efecto, pese a que se ha identificado un único gen del receptor opioide Mu, se reconoce la existencia de múltiples receptores opioides Mu con efectos farmacológicos diferenciados. El *splicing* alternativo es un mecanismo de corte y empalme de cadenas de proteínas (ARNm) que es muy importante para generar proteínas diversas y ha sido bien documentado en relación con el receptor opioide Mu. Mediante este mecanismo, el receptor Mu, pese a proceder de un mismo gen, puede presentar modificaciones estructurales de trascendencia funcional. Así, todos los tipos de receptores opioides tienen siete dominios de transmembrana (Tm), tres internos y tres extracelulares, con una región N-terminal extracelular y una cola intracelular C-terminal. Los opioides se unen al receptor tanto por su dominio extracelular como por los dominios de transmembrana que son idénticos, puesto que se forman a partir de una proteína que se conserva totalmente entre las variantes. Los dominios de unión se comportan como puntos de anclaje para los ligandos y filtran el contacto de estos con la zona responsable de la activación del receptor opioide. Mientras que el dominio de unión de los ligandos al receptor Mu parece variar poco, los dominios restantes del receptor pueden estar modificados, lo que explica por qué distintos ligandos muestran la misma selectividad para el receptor pero la respuesta puede ser diferente. En este sentido se ha podido determinar la existencia de variantes en el exón responsable de los 12 aminoácidos de la cadena terminal, lo que configura diferentes secuencias de aminoácidos y, por tanto, la presencia de receptores Mu con distinta capacidad de respuesta. Incluso, dentro de un mismo receptor, diferentes agonistas Mu, como sucede con la morfina y el fentanilo, pese a fijarse sobre un mismo dominio de unión, pueden activar dominios diferentes. Estas peculiaridades podrían explicar las diferencias farmacológicas existentes entre diversos opioides con afinidad por un mismo receptor (7,8,23).

La segunda cuestión que debemos plantearnos, dadas las diferencias existentes en el perfil receptorial de cada opioide y las diferencias en los receptores opioides humanos, es si el uso combinado de dos opioides puede resultar beneficioso para el paciente. En este sentido, existen trabajos clínicos que ponen de manifiesto que el empleo conjunto de dos opioides, con afinidad diferente por distintos tipos de receptores, mejora el efecto analgésico, a la vez que limita la carga de eventos adversos (24). De acuerdo con este autor, la combinación de morfina con oxicodona se traduce por una eficacia analgésica, especialmente en dolor visceral, con menor tasa de efectos adversos. Como se ha comentado, hay que destacar que ambos opioides son agonistas de receptores Mu, pero además la oxicodona presenta una importante afinidad sobre receptores Kappa, lo que la dota de un perfil de analgesia diferencial.

En conclusión podemos señalar que existe una gran incertidumbre en relación con la posibilidad de combinación de opioides. A favor de la misma debemos tener claro que no todos los opioides son iguales y esa premisa es indispensable para que pueda plantearse una combinación de los mismos. Además, la presencia de receptores diferentes para los opioides, Mu, Delta y Kappa, de por sí habla de la posibilidad de combinación al existir agonistas con diferentes perfiles de actuación sobre estos tres receptores. Además, la existencia de polimorfismos y *splicing* justifica que existan muchos más subtipos de receptores, al menos para el receptor Mu. Sin embargo, el beneficio potencial de una combinación de opioides con capacidad de actuar sobre diferentes subtipos de receptores necesita ser más explorada. La complejidad de los sistemas de receptores opioides, su heterogeneidad, las diferentes actividades de ligandos sobre subtipos de receptores, a la vez que permiten la combinación de distintos agentes, también dificulta saber cuál es la combinación más adecuada. Sin duda, si queremos realizar una combinación de opioides más racional, no basta con tener una serie de hipótesis fascinantes sino que se requiere más datos experimentales y sobre todo clínicos.

La combinación de opioides en clínica no debe tomarse como norma, pero las excepciones son posibles pese a la escasa información preclínica y clínica que poseemos al respecto.

C. Álamo

Catedrático Universitario de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: Office of Publications, World Health Organization; 1986.
2. Cruz-Hernández JJ, Álamo C, de Castro J, et al. Monografía "Aula de dolor paciente oncológico". 2ª ed. Ed. Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.; 2012. p. 228.
3. Rodrigo Royo M. ¿Todos los opioides son iguales? ¿Tienen todos la misma eficacia y ocasionan idénticos efectos secundarios? ¿Se pueden intercambiar? *Rev Soc Esp Dolor* 2010;17(2):67-8.
4. Álamo C, López-Muñoz P, García-García P. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático en el anciano. En: Guía de buena práctica clínica en geriatría. Dolor neuropático en el anciano. Madrid: Ed Sociedad Española de geriatría y gerontología. Madrid; 2012. DL: 20727-2012. 33-49.
5. Tobin DG, Andrews R, Beck WC. Prescribing opioids in primary care: Safely starting, monitoring, and stopping. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2016;83(3):207-15.
6. Álamo C, López-Muñoz F. Agonistas y antagonistas de los receptores opioides. Capítulo 59. En: Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ, editores. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 742-4.
7. Álamo C, López-Muñoz F. Analgésicos opioides. *Rev Soc Esp Dolor* 2016; 13(I):13-34.
8. Florez. Fármacos opioides: características farmacológicas. En: Florez. El tratamiento farmacológico del dolor. Madrid: Ars Médica ed; 2007. p. 73-116.
9. Smith HS. Variations in opioid responsiveness. *Pain Physician* 2008;11:237-48.
10. Slowe SJ, Simonin F, Kieffer B, Kitchen I. Quantitative autoradiography of mu-, delta- and kappa1 opioid receptors in kappa-opioid receptor knockout mice. *Brain Res* 1999;818:335-45.
11. Diets N, Guerrini R, Calo G, Salvadori S, Rowbotham DJ, Lambert DG. Simultaneous targeting of Multiple opioid receptors: a strategy to improve side-effect profile. *Br J Anaesth* 2009;103:38-49.
12. Ross FB, Wallis SC, Smith MT. Co-administration of sub-antinociceptive doses of oxycodone and morphine produces marked antinociceptive synergy with reduced CNS side-effects in rats. *Pain* 2000;84:421-8.
13. Narita M, Khotib J, Suzuki M, Ozaki S, Yajima Y, Suzuki T. Heterologous mu-opioid receptor adaptation by repeated stimulation of kappa-opioid receptor: Up-regulation of G-protein activation and antinociception. *J Neurochem* 2003;85:1171-9.
14. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006; 123:28-36.
15. Taylor AM, Roberts KW, Pradhan AA, Akbari HA, Walwyn W, Lutfy K, et al. Anti-nociception mediated by a κ opioid receptor agonist is blocked by a δ receptor agonist. *Br J Pharmacol* 2015; 172(2): 691-703.
16. Cox BM, Christie MJ, Lakshmi D, Toll L, Traynor JR. Challenges for opioid receptor nomenclature: IUPHAR Review 9. *Br J Pharmacol* 2015;172:317-23.
17. Vazquez-DeRose J, Stauber G, Khroyan TV, Xie XS, Zaveri NT, Toll L. Retrodialysis of N/OFQ into the nucleus accumbens shell blocks cocaine-induced increases in extracellular dopamine and locomotor activity. *Eur J Pharmacol* 2013;699:200-6.
18. Faget L, Erbs E, Le Merrer J, Scherrer G, Matifas A, Benturquia N, et al. In vivo visualization of Delta opioid receptors upon physiological activation uncovers a distinct internalization profile. *J Neurosci* 2012;32:7301-10.
19. Mercadante S. Opioid combination: Rationale and possible clinical applications. *Ann Palliat Med* 2013;2(4):189-96.
20. Hashimoto T, Saito Y, Yamada K, Hara N, Kirihara Y, Tsuchiya M. Enhancement of morphine analgesic effect with induction of Mu-opioid receptor endocytosis in rats. *Anesthesiology* 2006;105:574-80.
21. Nielsen CK, Ross FB, Lotfipour S, Saini KS, Edwards SR, Smith MT. Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: Radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 2007;132:289-300.
22. Pasternak GW. The pharmacology of Mu analgesics: From patients to genes. *Neuroscientist* 2001; 7:220-31.
23. Pasternak GW. Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology* 2014;76:198-203.
24. Nicholson BD. Dual-Opioid Therapy: Changing the Paradigm. *Pain Medicine* 2012;13:S1-S3.