

Replanteamiento del uso de AINE en el dolor agudo precoz.

Raúl Parra Garcés.

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

Sisignano M, Geisslinger G. Rethinking the use of NSAIDs in early acute pain. Trends Pharmacol Sci. 2023 Apr;44(4):193-195. doi: 10.1016/j.tips.2023.01.001. Epub 2023 Jan 26. PMID: 36707386.

El artículo analiza el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el dolor agudo precoz y propone alternativas a su uso. Destaca estudios recientes que sugieren que los AINE pueden prolongar el dolor y la inflamación, así como retrasar su resolución. El artículo explora el papel de los prostanoideos, en concreto de la prostaglandina E_2 (PGE_2), en los procesos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios en el daño tisular agudo. Se destaca la importancia de la PGE_2 en la resolución de la inflamación mediada por neutrófilos y sus efectos sobre diversos receptores.

El artículo sugiere que los AINE, al suprimir la síntesis de PGE_2 , pueden interferir en la resolución de la inflamación, lo que puede conducir a un dolor prolongado y crónico. Para abordar esta cuestión, el artículo propone sustituir el tratamiento con AINE en el dolor agudo temprano por analgésicos alternativos que no influyan en los procesos inflamatorios. Se recomienda utilizar paracetamol, dipirona, opiáceos y bloqueantes de los canales de sodio en función de la gravedad del dolor. Además, se destaca la necesidad de más investigación y de enfoques personalizados en el tratamiento del dolor para optimizar los resultados terapéuticos.

INTRODUCCIÓN

El dolor es uno de los signos cardinales de la inflamación. Protege a las partes del cuerpo afectadas durante la inflamación aumentando la sensibilidad sensorial y evitando la exposición prolongada al estímulo nocivo. Pero, al igual que la inflamación, el dolor puede perder su potencial protector y pasar a ser crónico. De hecho, se cree que aproximadamente el 20% de la población global sufre de dolor crónico (2).

Los AINE son los fármacos más utilizados para el tratamiento del dolor leve a moderado, ya sea por automedicación como medicamentos de venta libre, o por prescripción facultativa. La eficacia analgésica de los AINE es alta en comparación con otros fármacos. Sin embargo, a pesar de su eficacia en el tratamiento del dolor inflamatorio, los AINE pueden causar diversos efectos secundarios, que afectan principalmente a los sistemas gastrointestinal, cardiovascular y renal.

Sin embargo, varios estudios recientes demuestran que los AINE también pueden aumentar el dolor y la inflamación a largo plazo. El inicio muy precoz de estos fármacos parece que tiene el potencial de perturbar los mecanismos que tienen lugar al inicio de la inflamación, prolongando en el tiempo el ambiente proinflamatorio y el dolor, así como retrasar su resolución adecuada.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Los AINE ejercen sus efectos analgésicos mediante la inhibición de las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 (PTGS en la figura 1), limitando así la síntesis de prostanoideos. Los productos de la COX, la prostaglandina E₂ (PGE₂) y prostaglandina I₂ (PGI₂) sensibilizan los nociceptores activando sus receptores EP e IP, lo que conduce a la fosforilación dependiente de la PKA de los canales neuronales, como el canal del receptor transitorio potencial vanilloide 1 (TRPV1). Asimismo, los prostanoideos pueden aumentar la actividad del canales de sodio Na (3), lo que puede incrementar la actividad neuronal y provocar hipersensibilidad mecánica y térmica durante el dolor inflamatorio. La inhibición de la síntesis de PGE₂ y PGI₂ con AINE impide la activación de sus receptores, lo que reduce la hipersensibilidad mecánica y térmica durante el dolor inflamatorio (4).

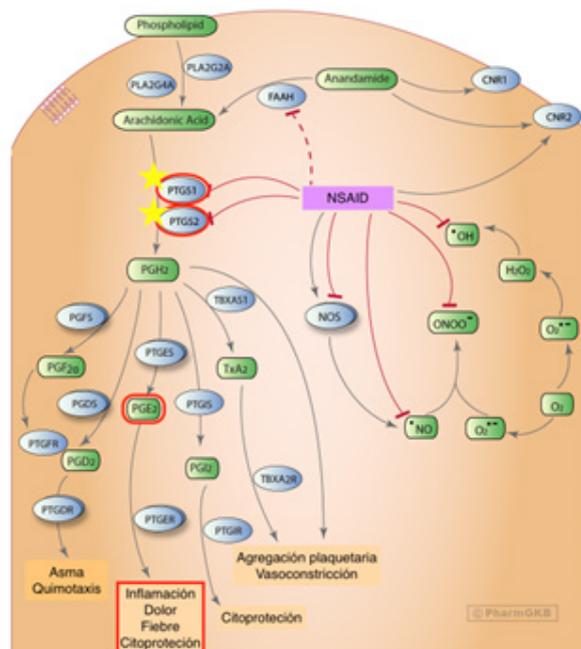


Figura 1. El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1/ PTGS1) como de la COX-2 (PTGS2), que catalizan la síntesis de prostaglandinas. La inhibición de la COX-2 y la COX-1 puede explicar los efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios leves del fármaco. NSAID, antiinflamatorio no esteroideo; PGH2, prostaglandina H2; PTGES, prostaglandina E sintasa; PGFS, prostaglandina F sintasa; TBXAS1, tromboxano A sintasa 1; PGDS, prostaglandina D sintasa; PTGIS, prostaciclina sintasa; PGE₂, prostaglandina E₂; PGI₂, prostaciclina; PGD₂, prostaglandina D2; PGF2α, prostaglandina F_{2α}; TxA₂, tromboxano A₂; PTGER, receptores de prostaglandina E; PTGFR, receptores de prostaglandina F; PTGDR, receptores de prostaglandina D; PTGIR, receptor de prostaciclina; TBXA2R, receptor de TxA2; FAAH, ácido graso amida hidrolasa; CNR1 y CNR2, receptores cannabinoides 1 y 2; NOS, óxido nítrico sintasa; . NO, óxido nítrico; O₂⁻, anión superóxido; ONOO⁻, anión peroxinitrito; H₂O₂, peróxido de hidrógeno. Extraído y adaptado de (5).

En la inflamación temprana, los prostanoideos son sintetizados y liberados por los neutrófilos y macrófagos invasores. Durante esta fase, los prostanoideos ejercen sus funciones proalgésicas. Sin embargo, estos prostanoideos también parecen mediar en la resolución de la inflamación (6). Estas observaciones cuestionan el concepto de que la PGE₂ en particular sea un mediador lipídico estrictamente proinflamatorio y proalgésico, destacando su papel en los procesos inflamatorios tempranos que desencadenan la resolución de la inflamación.

Esto se ha confirmado en modelos preclínicos de dolor que demuestran que el tratamiento con el AINE diclofenaco, pero no con otros analgésicos concomitantes como la gabapentina, la lidocaína o la morfina, prolonga en gran medida la duración de la hipersensibilidad mecánica en modelos musculares de dolor inflamatorio y neuropático. Este proceso parece depender de la actividad de los neutrófilos (11).

Las células inmunitarias tisulares (MF) reconocen una agresión inflamatoria (Figura 2). Tras la estimulación inflamatoria, inducen COX-2, lo que provoca un

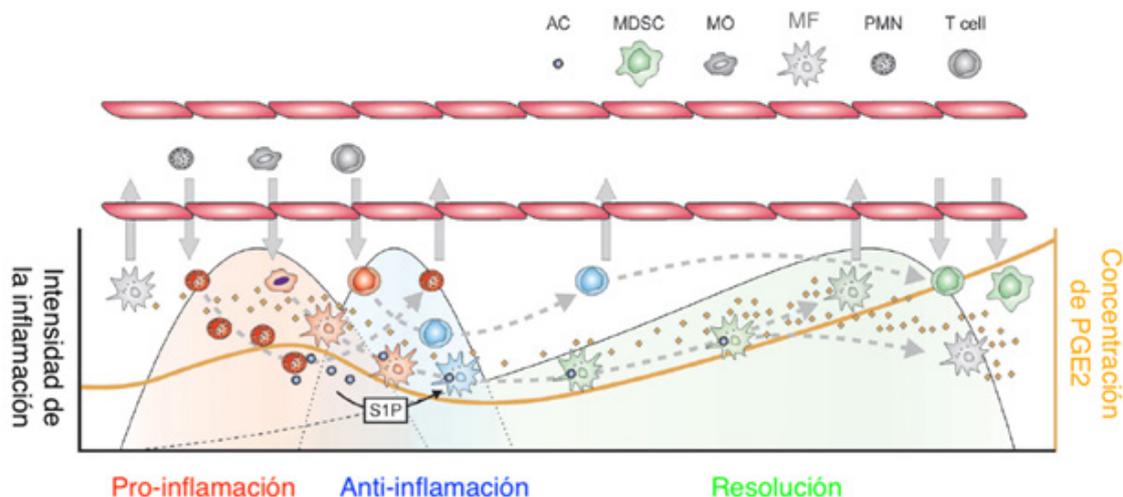


Figura 2. Durante la inflamación, los niveles de PGE_2 aumentan de forma transitoria en la fase inflamatoria aguda. Tras un descenso durante la fase antiinflamatoria y la fase de resolución temprana, la PGE_2 tiende a aumentar de nuevo durante el progreso de la resolución, alcanzando los niveles más altos en la fase de posresolución. AC: células apoptóticas; MF: macrófagos; MDSC: células supresoras derivadas de mieloides; MO: monocitos; PMN: neutrófilos; células T; \rightarrow : infiltración/migración. Extraído y adaptado de (6)

aumento de la síntesis de PGE_2 . A continuación, la PGE_2 contribuye al reclutamiento de neutrófilos (PMN), que actúan como primera línea de defensa para eliminar el estímulo patógeno. Ya en esta fase temprana del proceso inflamatorio, la PGE_2 inicia la producción de mediadores pro-resolución especializados como lipoxinas, resolvinas, maresinas y protectinas. A los neutrófilos les siguen rápidamente los monocitos (MO), facilitados de nuevo por la PGE_2 , que al infiltrarse en el tejido afectado se diferencian en MF proinflamatoriamente activados y liberan citocinas y quimiocinas, así como más PGE_2 . Además, se inducen mediadores antiinflamatorios (IL-10) que limitan la intensidad de las reacciones inflamatorias. Dentro del nicho inflamatorio, los neutrófilos activados sufren rápidamente la muerte celular apoptótica, lo que provoca un cambio en los MF hacia un fenotipo de resolución. Las células apoptóticas liberan además esfingosina-1-fosfato (S1P), que aumenta de nuevo la producción de PGE_2 (6).

En el contexto de la neuroinflamación y el dolor persistente, la activación de los receptores EP2 y EP4 en la microglía espinal mediante PGE_2 redujo la secreción de citocinas proinflamatorias en un modelo preclínico de neuroinflamación. Los niveles de expresión de estos receptores aumentan durante la neuroinflamación, por lo que su activación por la PGE_2 desencadena un bucle de retroalimentación negativa para reducir la inflamación y promover la resolución (7). El bloqueo de la síntesis

de PGE_2 , por ejemplo, con AINE, suprimiría esta vía, prolongaría la neuroinflamación y aumentaría el riesgo de dolor crónico.

CONCLUSIÓN

En el contexto del dolor, las observaciones mencionadas implican que la interferencia de los AINE en la síntesis de prostanoïdes en el dolor agudo temprano, cuando la inflamación acaba de empezar, puede prolongar el dolor y aumentar el riesgo de desarrollar dolor crónico. Como consecuencia clínica, podría ser útil tratar el dolor temprano con fármacos que no influyan en la migración de neutrófilos.

Esto puede conseguirse sustituyendo los AINE y otros antiinflamatorios por analgésicos puros que no afecten a los procesos inflamatorios. Por lo tanto, para el tratamiento del dolor agudo precoz, los autores sugieren considerar la posibilidad de sustituir los AINE por paracetamol para dolor leve, por metamizol para el dolor moderado y por un opiáceo para el dolor intenso, así como por bloqueantes de los canales de sodio para la anestesia local (Figura 3).

En fases posteriores de la inflamación aguda, los AINE pueden utilizarse para reducir la hiperalgesia inflamatoria, pero deben reducirse lentamente para permitir la resolución adecuada de la inflamación y el dolor inflamatorio.

COMENTARIO

Parece complicado, en diversos contextos clínicos, determinar con precisión el inicio de la inflamación antes de cambiar los analgésicos según el programa de tratamiento sugerido por los autores. Ellos mismo reconocen esta dificultad al plantear que se necesitarían concentraciones umbral precisas de prostanoïdes y proporciones de neutrófilos y macrófagos para poder tomar decisiones terapéuticas. Es de esperar que para la mayoría de los pacientes ambulatorios es difícil obtener muestras de tejido inflamado o fluido que contenga poblaciones representativas de células inmunitarias y mediadores, necesarios para un análisis preciso.

Cabe mencionar que las opciones de tratamiento alternativas sugeridas anteriormente también tienen sus propios riesgos y efectos secundarios. Por ejemplo, las dosis altas de paracetamol se pueden asociar a toxicidad hepática (8), el metamizol puede causar granulocitosis (9). Además, el uso de opiáceos puede provocar, paradójicamente, hiperalgesia inducida por opiáceos (10), depresión respiratoria, o dependencia. Estos efectos exigen una evaluación racional del uso de analgésicos en el contexto clínico individual, particularmente en el caso de los pacientes ambulatorios.

Los autores de este artículo reconocen las limitaciones y los retos asociados a la determinación del momento óptimo para las intervenciones terapéuticas y subrayan la importancia de investigación adicional para mejorar las estrategias de tratamiento del dolor. Las sugerencias para futuros estudios, como los ensayos sobre el tratamiento del dolor postoperatorio y el análisis multiómico, buscan abordar la complejidad del dolor y su resolución, así como su aplicación en la práctica clínica.

En general, el artículo ofrece ideas valiosas para reconsiderar el uso generalizado de los AINE, proponiendo la adopción de un enfoque más personalizado del tratamiento del dolor.

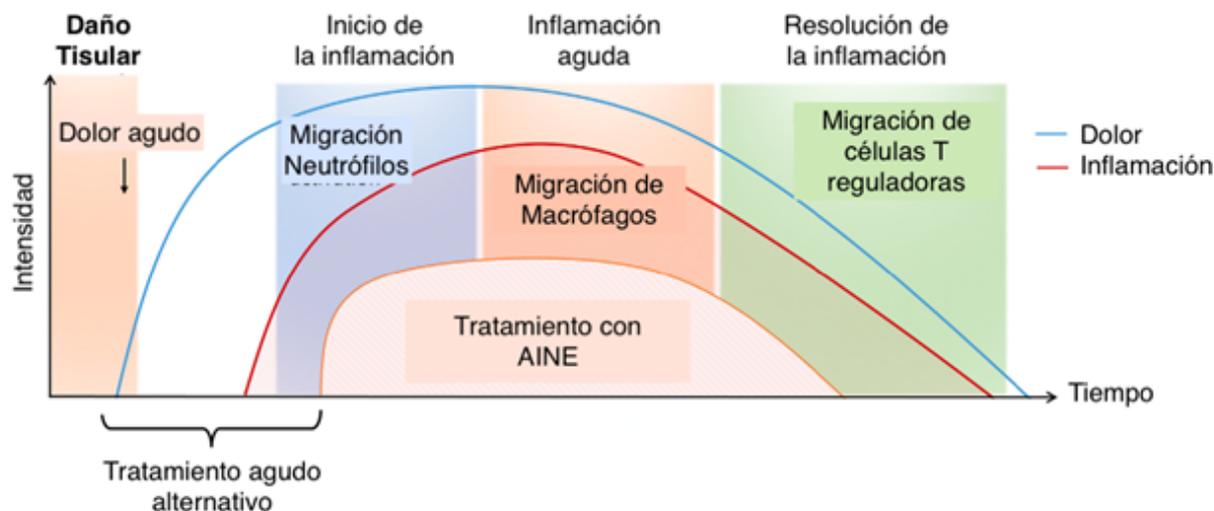


Figura 3. Esquema terapéutico sugerido para la sustitución de AINE en el dolor agudo precoz. Los AINE podrían sustituirse por paracetamol para el dolor leve, por dipirona (metamizol) para el dolor moderado y por un opiáceo para el dolor intenso, así como por bloqueantes de los canales de sodio para la anestesia local que permita la migración y activación de los neutrófilos. El uso de AINE debe limitarse a la fase inflamatoria aguda y disminuirse lentamente en la fase de resolución. Abreviaturas: AINE, antiinflamatorio no esteroideo. Extraído y adaptado de (1).

REFERENCIAS

1. Sisignano M, Geisslinger G. Rethinking the use of NSAIDs in early acute pain. *Trends Pharmacol Sci.* 2023 Apr;44(4):193-195. doi: 10.1016/j.tips.2023.01.001. Epub 2023 Jan 26. PMID: 36707386.
2. Cohen, S.P. *et al.* (2021) Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 397, 2082–2097
3. Rush, A.M. and Waxman, S.G. (2004) PGE2 increases the tetrodotoxin-resistant Nav1.9 sodium current in mouse DRG neurons via G-proteins. *Brain Res.* 1023, 264–271
4. Loynes, C.A. *et al.* (2018) PGE(2) production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo. *Sci. Adv.* 4, eaar8320
5. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. Pharmacogenetics and genomics. 2015. Mazaleuskaya Liudmila L, Theken Katherine N, Gong Li, Thorn Caroline F, FitzGerald Garret A, Altman Russ B and Klein Teri E. PMID: PMID: DOI:10.1097/FPC.000000000000113
6. Schmid, T. and Brune, B. (2021) Prostanoids and resolution of inflammation - beyond the lipid-mediator class switch. *Front. Immunol.* 12, 714042
7. Brenneis, C. *et al.* (2011) Anti-inflammatory role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in a model of neuroinflammation. *J. Biol. Chem.* 286, 2331–2342
8. Yan, M. *et al.* (2018) Mechanisms of acetaminophen induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol.* 17, 274–283
9. Hoffmann, F. *et al.* (2020) Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 126, 116–125
10. Colvin, L.A. *et al.* (2019) Perioperative opioid analgesia when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet* 393, 1558–1568
11. Parisien, M. *et al.* (2022) Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. *Sci. Transl. Med.* 14, eabj9954