



ANTAGONISMO DEL RECEPTOR SIGMA-1: UNA ESTRATEGIA PROMETEDORA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

M. Santos-Caballero, M. Abduljabbar Hasoun, M.A. Huerta, R. González-Cano, E.J. Cobos

Departamento de Farmacología e Instituto de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España.



Introducción:

Más de la mitad de los pacientes postquirúrgicos sufren dolor en el periodo postoperatorio inmediato, a pesar del tratamiento analgésico. El receptor sigma-1 es una proteína chaperona neuromoduladora cuyo papel en el dolor postoperatorio no ha sido explorado previamente y ya que la laparotomía es el paso inicial para muchas cirugías abdominales (las más comunes), utilizamos este modelo en ratones para estudiar el papel del receptor sigma-1 en el dolor postoperatorio.

Métodos:

Se utilizaron ratones hembra CD-1. La laparotomía consistió en una incisión horizontal de 1,5 cm en la zona abdominal hasta exponer las vísceras al medio durante unos segundos para después volver a cerrar la herida con hilo quirúrgico. Estudiamos tres aspectos clave del dolor postoperatorio: alodinia mecánica, dolor en reposo y dolor inducido por el movimiento. Medimos la alodinia mecánica mediante el test de von Frey, el dolor en reposo utilizando inteligencia artificial para medir las caras de dolor de los animales, y el dolor en movimiento mediante la disminución de la actividad exploratoria utilizando actimetría infraroja.

Referencias:

Rose J, Weiser TG, Hider P et al. Lancet Glob Health. 2015; 27(3 Suppl 2):S13-20.
 Carney MJ, Weissler JM, Fox JP et al. Am J Surg. 2017 Aug;214(2):287-292.
 Ruiz-Cantero MC, González-Cano R, Tejada MA et al. Pharmacol Res. 2021; 163:105339

Agradecimientos: Junta de Andalucía (CTS-109), Agencia Estatal de Investigación (10.13039/501100011033;PID2019-108691RB-I00) y contrato FPI (PRE2020-096203) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Contacto: msantosc@ugr.es

EFFECTO DEL ANTAGONISMO SIGMA-1 EN ALODINIA MECÁNICA

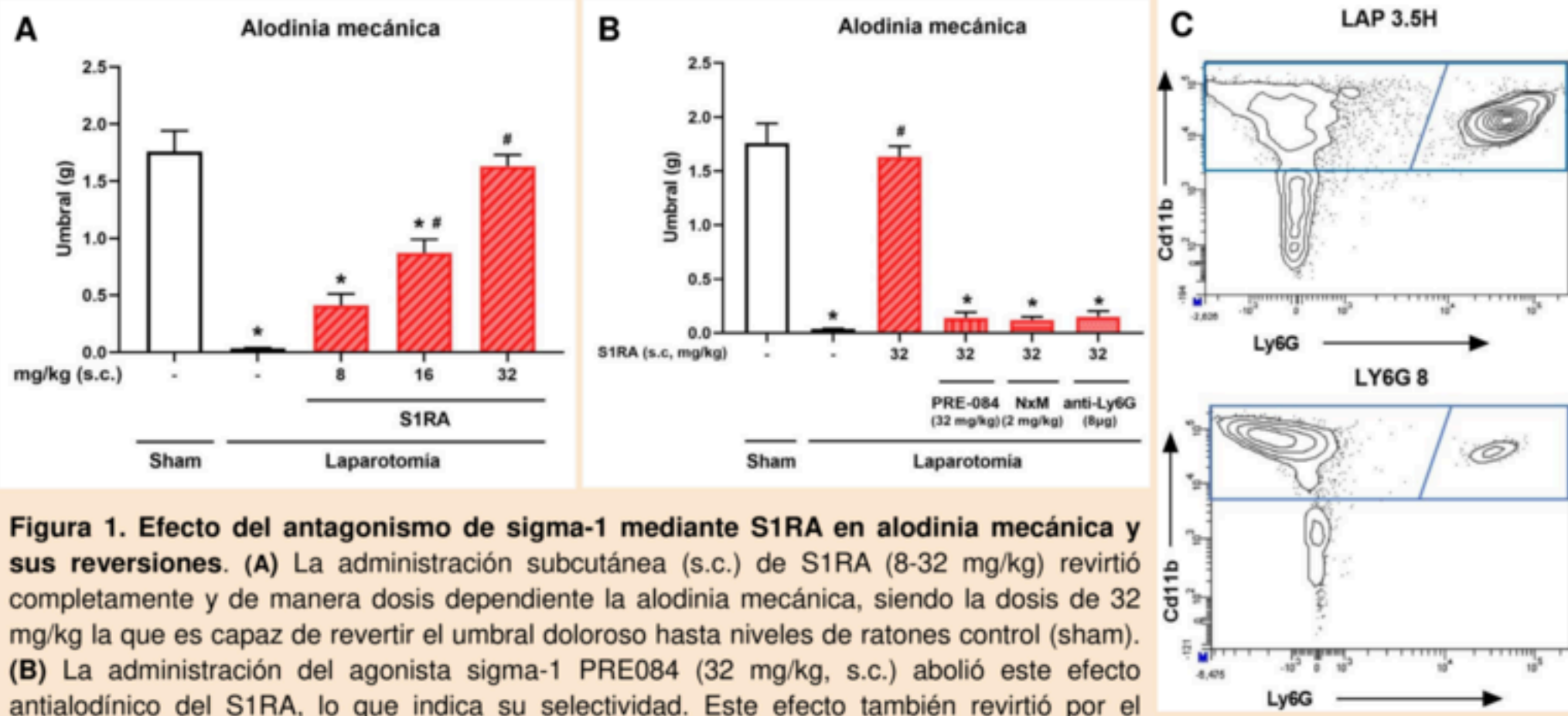


Figura 1. Efecto del antagonismo de sigma-1 mediante S1RA en alodinia mecánica y sus reversiones. (A) La administración subcutánea (s.c.) de S1RA (8-32 mg/kg) revirtió completamente y de manera dosis dependiente la alodinia mecánica, siendo la dosis de 32 mg/kg la que es capaz de revertir el umbral doloroso hasta niveles de ratones control (sham). (B) La administración del agonista sigma-1 PRE084 (32 mg/kg, s.c.) abolió este efecto antialodínico del S1RA, lo que indica su selectividad. Este efecto también revirtió por el antagonista opioide periférico naloxona metiodida (NxM) y por la eliminación de los neutrófilos (mediante la administración intraperitoneal (i.p.) de anti-Ly6G) de la herida quirúrgica. Esto sugiere que el S1RA incrementa la analgesia opioide de las células inmunitarias para inducir el efecto antialodínico. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en animales control (sham) y en los otros grupos experimentales (*p<0.01); entre los valores de animales laparotomizados tratados con salino (barra negra) y el resto de grupos laparotomizados (# p < 0.01) (ANOVA de una vía seguido de test de Student–Newman–Keuls). (C) Diagramas representativos obtenidos mediante citometría de flujo (Fluorescence-Activated Cell Sorting), de células CD45+, que muestran neutrófilos (CD11b+Ly6G+) y macrófagos/monocitos (CD11b+Ly6G-) en ratones con laparotomía (3.5h tras la cirugía) y ratones laparotomizados tratados i.p. con anti-Ly6G (8µg). Se puede observar una clara disminución de la población neutrofílica tras la administración de anti-Ly6G.

S1RA REVIERTE LA ALODINIA MECÁNICA CAUSADA POR LAPAROTOMÍA DE MANERA ESPECÍFICA, A TRAVÉS DE LA ANALGESIA OPIOIDE DE LAS CELULAS INMUNITARIAS

EFFECTO DEL ANTAGONISMO SIGMA-1 EN OTROS ASPECTOS DEL DOLOR POSTOPERATORIO

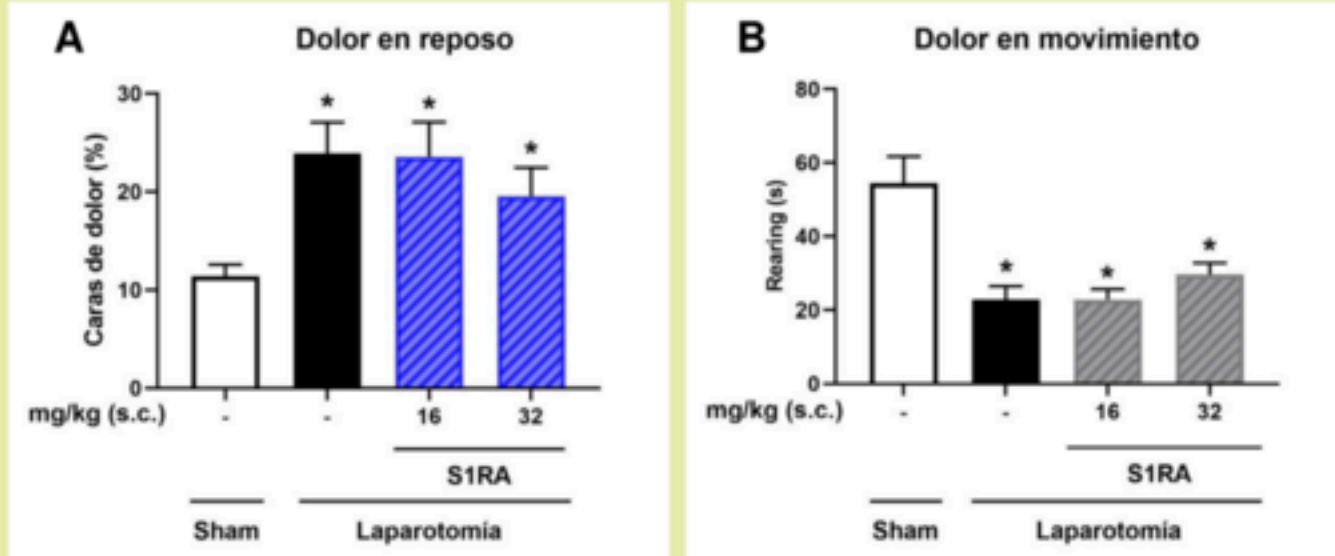


Figura 2. Efecto del antagonism sigma-1 mediante S1RA en dolor en reposo y dolor inducido por el movimiento. (A) El antagonista S1RA (16-32 mg/kg) no fue capaz de revertir el dolor en reposo obtenido mediante el porcentaje de caras de dolor que los ratones expresan tras la laparotomía. (B) El antagonista S1RA (16-32 mg/kg) no fue capaz de revertir el dolor producido por el movimiento tras la cirugía. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en animales control (sham) y en los otros grupos experimentales (*p<0.05); entre los valores de animales laparotomizados tratados con salino (barra negra) y el resto de grupos laparotomizados (# p < 0.05) (ANOVA de una vía seguido de test de Student–Newman–Keuls).

S1RA ES CAPAZ DE REVERTIR LA ALODINIA MECÁNICA PERO NO EL DOLOR EN REPOSO NI EL DOLOR PRODUCIDO POR EL MOVIMIENTO TRAS LA LAPAROTOMÍA

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN CONJUNTA DE DOSIS INACTIVAS DE S1RA Y MORFINA

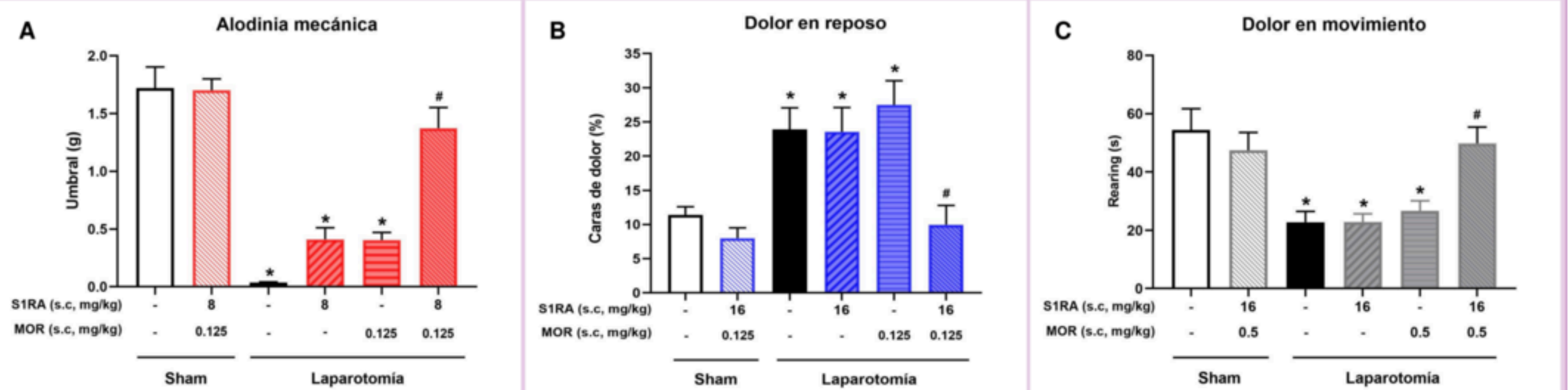


Figura 3. Efecto de la administración conjunta de dosis inactivas de S1RA y morfina en los tres aspectos del dolor postoperatorio. (A) La administración s.c. de S1RA 8 mg/kg y morfina 0.125 mg/kg, dosis que por si solas no tenían ningún efecto, produce un efecto sinérgico que es capaz de revertir esta alodinia mecánica producida por la laparotomía. (B) La administración conjunta de S1RA 16 mg/kg y morfina 0.125 mg/kg, dosis que no producían ningún efecto en dolor en reposo, son capaces de producir un efecto sinérgico, disminuyendo el porcentaje de caras de dolor tras la laparotomía hasta niveles de ratones control (sham). (C) La administración conjunta de S1RA 16 mg/kg y morfina 0.5 mg/kg, dosis que no tenían ningún efecto en dolor en movimiento, también es capaz de producir un efecto sinérgico en este aspecto del dolor postoperatorio a pesar de ser uno de los más complejos y difíciles de tratar en la clínica. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en animales control (sham) y en los otros grupos experimentales (*p<0.05); entre los valores de animales laparotomizados tratados con salino (barra negra) y el resto de grupos laparotomizados (# p < 0.05) (ANOVA de una vía seguido de test de Student–Newman–Keuls).

LA ADMINISTRACIÓN CONJUNTA DE S1RA + MORFINA A DOSIS INACTIVAS PRODUCE UN EFECTO SINÉRGICO ANALGÉSICO EN LOS TRES ASPECTOS DEL DOLOR POSTOPERATORIO