



LOS AINES REVIERTEN LA INFLAMACIÓN, PERO NO EL DOLOR, EN UN MODELO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN RATAS

A. Rickert-Llàcer^{1,2}, M.Á. Huerta¹, C. Gómez-Navas, A. Artacho-Cordón², R. González-Cano¹, E.J. Cobos^{1,2}, F.R. Nieto¹

¹Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica, Instituto de Neurociencias, Universidad Granada e Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España.
²Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.



Antecedentes: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se utilizan ampliamente como analgésicos en afecciones dolorosas de intensidad baja a moderada, incluidas tanto la artritis inflamatoria como la artritis reumatoide (AR) [1,2]. Sin embargo, se cuestiona su eficacia para aliviar el dolor relacionado con la artritis y no benefician a todos los pacientes, sobre todo a los que tienen un mayor componente neuropático [3]. Además, los AINEs provocan efectos adversos graves (por ejemplo, daños gastrointestinales, problemas renales, problemas cardiovasculares, etc.) [1,2]. Por ello, nuestro objetivo fue evaluar las propiedades antiinflamatorias/analgésicas y los efectos gastrointestinales (GI) de dos AINEs bien conocidos (naproxeno y diclofenaco) en un modelo traslacional de AR.

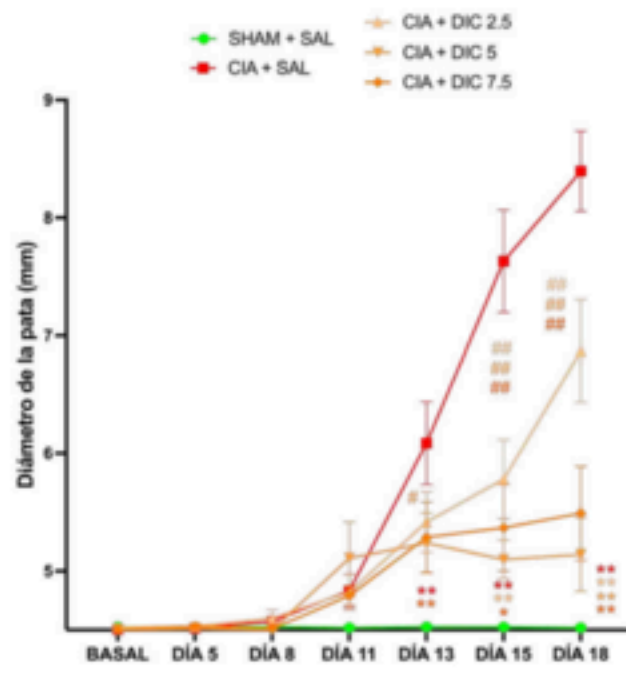
Resultados: Tanto el diclofenaco como el naproxeno redujeron la inflamación periférica de manera dosis-dependiente. Por el contrario, no fueron eficaces para reducir la alodinia mecánica, y sólo redujeron parcialmente la alodinia al frío, incluso a dosis elevadas. Curiosamente, ambos fármacos tuvieron una eficacia moderada, pero no total, en la pérdida de fuerza de agarre. La mejora de la pérdida de fuerza de agarre podría explicarse por la reducción de la inflamación por los AINEs y el consiguiente aumento de la capacidad de agarre, pero esto podría verse limitado por el dolor, ya que se sabe que influye en la funcionalidad, y la hipersensibilidad sensorial no se alivia con estos fármacos. La dosis más alta de cada fármaco produjo daños gastrointestinales graves (ulceraciones), por lo que la ineficacia en el dolor no se debe a dosis bajas.

Conclusiones: Los AINEs tuvieron propiedades antiinflamatorias dosis-dependientes en el modelo CIA de AR, pero tuvieron un efecto leve sobre la función y fueron totalmente ineficaces para aliviar la hipersensibilidad sensorial. Las dosis más altas produjeron daños gastrointestinales. Estos resultados tienen relevancia clínica y apoyan que los AINEs en monoterapia no son suficientes para aliviar el dolor relacionado con la artritis y deben utilizarse en combinación con otros analgésicos.

Referencias:
[1] Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15Suppl 3(Suppl 3):S2.
[2] van Laar M, Pergolizzi JV Jr, Mellinghoff HU, et al. Pain treatment in arthritis-related pain: beyond NSAIDs. *Open Rheumatol J.* 2012;6:320-330.
[3] Koop SM, ten Klooster PM, Vonkeman HE, Steunebrink LM, van de Laar MA. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):237.

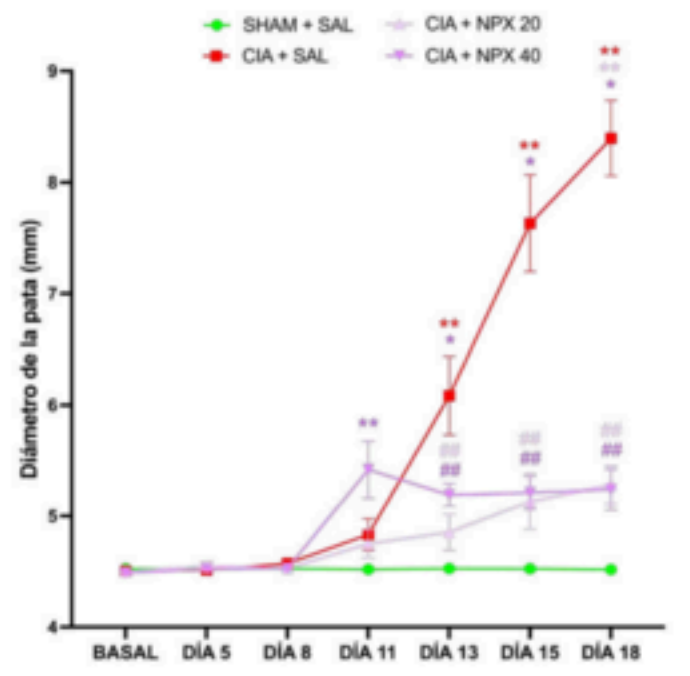
Agradecimientos: Programa FPU, proyecto P20_00132 (Proyecto de Excelencia de la Junta de Andalucía) y proyecto B-CTS-642-UGR20 (Programa Operativo FEDER Andalucía). Subvención PID2021-123058NA-I00 financiada por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y, por «FEDER Una manera de hacer Europa».

EFFECTO DEL DICLOFENACO Y EL NAPROXENO EN LA INFLAMACIÓN PERIFÉRICA



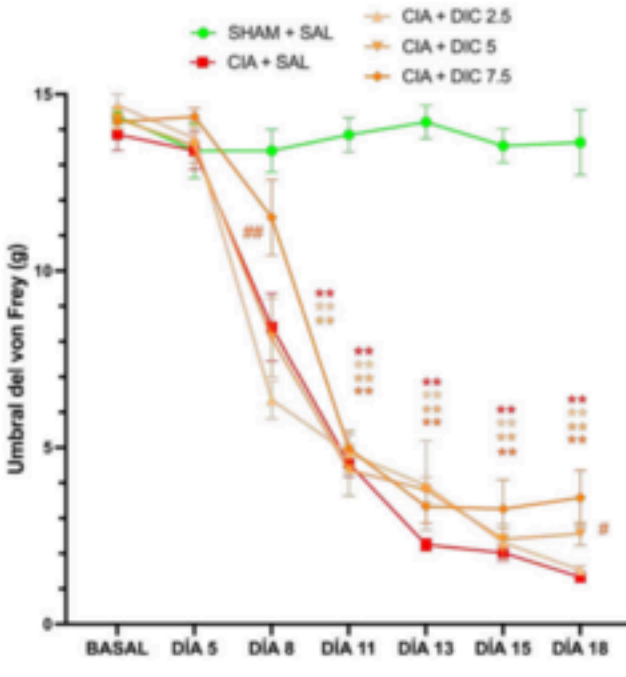
Efecto de la administración de diclofenaco y naproxeno sobre la inflamación de la pata asociada a la artritis. Los resultados muestran el grosor medio de las patas traseras evaluado en distintos momentos tras la administración sostenida de diclofenaco (2,5, 5 y 7,5 mg/kg/día) (A) y naproxeno (20 y 40 mg/kg/día) (B) o su disolvente en ratas CIA.

Diferencias significativas entre los valores de los animales simulados y el resto de los grupos experimentales: *p<0,05 **p<0,01 (ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Student-Newman-Keuls); y entre los valores de los animales tratados con disolvente frente a los tratados con diclofenaco y naproxeno a diferentes dosis: #<0,05 ##p<0,01 (ANOVA de medidas repetidas seguido de la prueba de Student-Newman-Keuls).



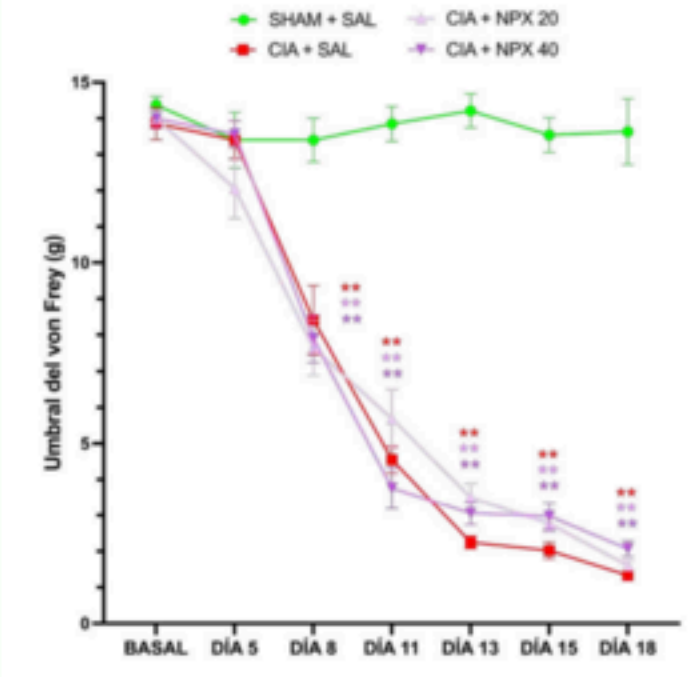
EL DICLOFENACO Y EL NAPROXENO REDUJERON LA INFLAMACIÓN PERIFÉRICA

EFFECTO DEL DICLOFENACO Y EL NAPROXENO SOBRE LA ALODINIA MECÁNICA



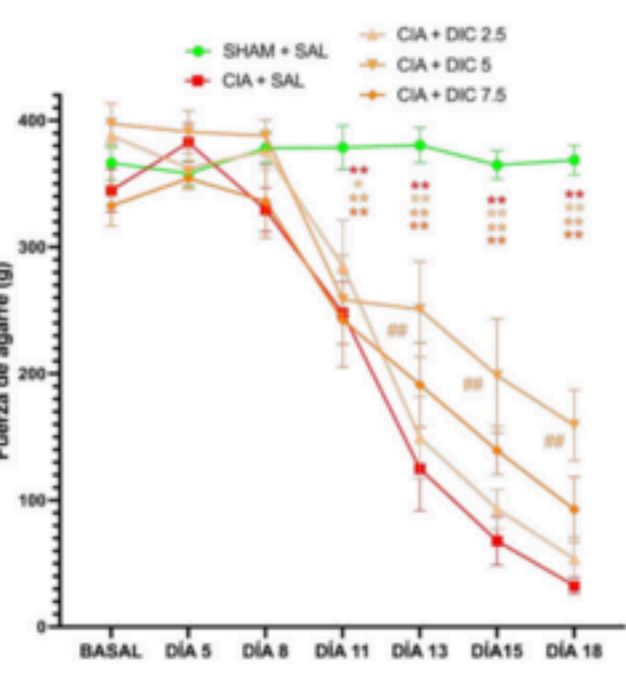
Efecto de la administración de diclofenaco y naproxeno sobre la alodinia mecánica asociada a la artritis. Los resultados muestran el umbral medio de retirada de las patas traseras evaluado en distintos momentos tras la administración sostenida de diclofenaco (2,5, 5 y 7,5 mg/kg/día) (A) y naproxeno (20 y 40 mg/kg/día) (B) o su disolvente en ratas CIA.

Diferencias significativas entre los valores de los animales simulados y el resto de los grupos experimentales: *p<0,05 **p<0,01 (ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Student-Newman-Keuls); y entre los valores de los animales tratados con disolvente frente a los tratados con diclofenaco y naproxeno a diferentes dosis: #<0,05 ##p<0,01 (ANOVA de medidas repetidas seguido de la prueba de Student-Newman-Keuls).



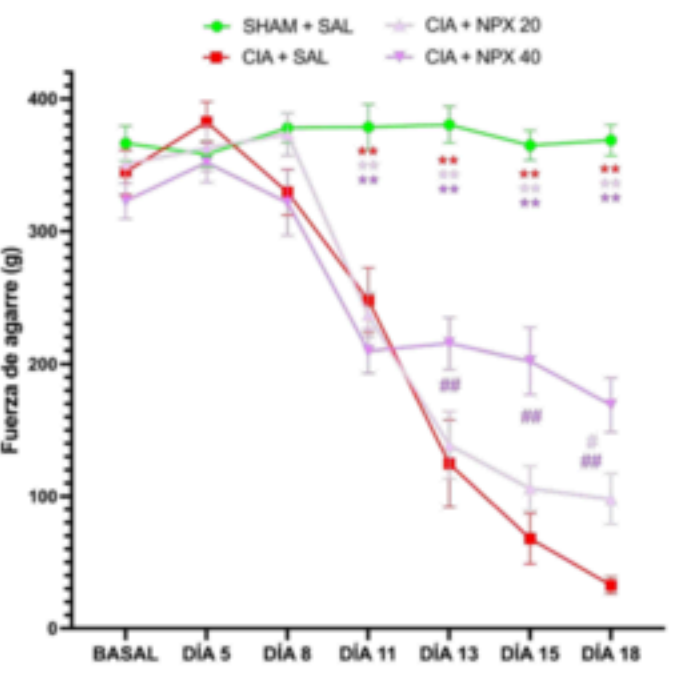
EL DICLOFENACO Y EL NAPROXENO FUERON INEFICACES EN LA ALODINIA MECÁNICA

EFFECTO DEL DICLOFENACO Y EL NAPROXENO EN LA FUERZA DE AGARRE



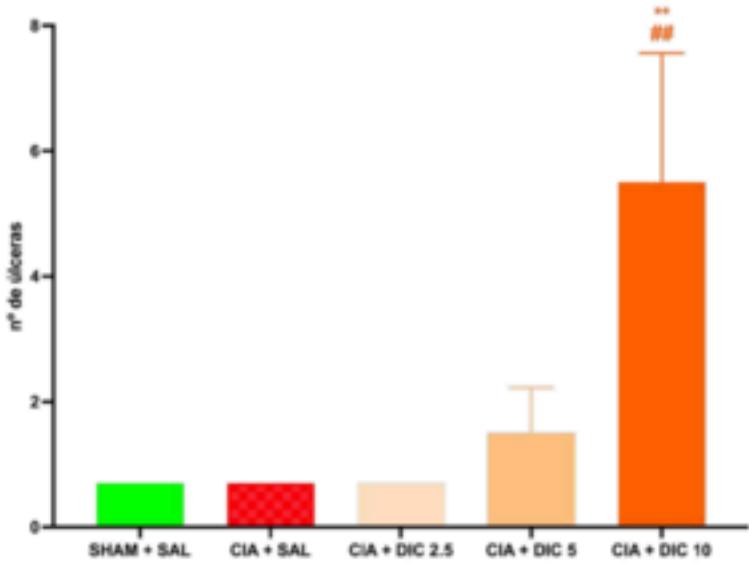
Efecto de la administración de diclofenaco y naproxeno sobre la pérdida de fuerza de prensión asociados a la artritis. Los resultados muestran los valores medios de la fuerza de agarre de las patas traseras evaluados en distintos momentos tras la administración sostenida de diclofenaco (2,5, 5 y 7,5 mg/kg/día) (A) y naproxeno (20 y 40 mg/kg/día) (B) o su disolvente en ratas CIA.

Diferencias significativas entre los valores de los animales simulados y el resto de los grupos experimentales: *p<0,05 **p<0,01 (ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Student-Newman-Keuls); y entre los valores de los animales tratados con disolvente frente a los tratados con diclofenaco y naproxeno a diferentes dosis: #<0,05 ##p<0,01 (ANOVA de medidas repetidas seguido de la prueba de Student-Newman-Keuls).



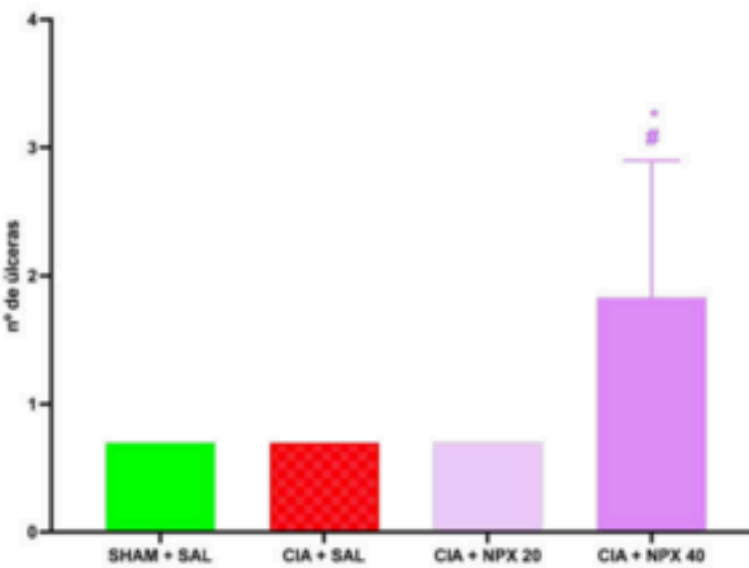
DICLOFENACO Y NAPROXENO MEJORAN PARCIALMENTE LA FUERZA DE AGARRE

DAÑO GASTROINTESTINAL



Efecto de la administración de diclofenaco y naproxeno sobre el estado gastrointestinal. Los resultados muestran el número medio de úlceras intestinales evaluadas al séptimo día tras la administración sostenida de diclofenaco (2,5, 5 y 7,5 mg/kg/día) (A) y naproxeno (20 y 40 mg/kg/día) (B) o su disolvente en ratas CIA.

Diferencias significativas entre los valores de los animales simulados y el resto de los grupos experimentales: *p<0,05 (ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Student-Newman-Keuls); y entre los valores de los animales tratados con disolvente frente a los tratados con diclofenaco y naproxeno a diferentes dosis: #<0,05 ##p<0,01 (ANOVA de medidas repetidas seguido de la prueba de Student-Newman-Keuls).



DICLOFENACO Y NAPROXENO FUERON GASTROLESIVOS

LOS AINES INHIBIERON LA INFLAMACIÓN EN EL MODELO CIA DE ARTRITIS REUMATOIDE, PERO TUVIERON UN EFECTO MODESTO SOBRE LA FUNCIONALIDAD Y FUERON TOTALMENTE INEFICACES PARA ALIVIA LA HIPERSENSIBILIDAD SENSORIAL