



ALTERACIONES EN LA SENSIBILIDAD COLÓNICA POR CISPLATINO REPETIDO Y EFECTO DEL GLUTAMATO MONOSÓDICO

Y. López-Tofiño^{1,2}, L. López-Gómez^{1,2}, G. Vera^{1,2,3}, J.A. Uranga^{1,2}, R. Abalo^{1,2,3,4,5}



¹ Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos (URJC), Alcorcón, España. ² Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Fisiopatología y Farmacología del Aparato Digestivo (NeuGut), URJC, Alcorcón, España. ³ Unidad Asociada I+D+i al Instituto de Química Médica, IQM (CSIC), Madrid, España. ⁴ Grupo de Trabajo de Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor (SED), Madrid, España. ⁵ Grupo de Trabajo de Cannabinoides de la SED, Madrid, España.

yolanda.lopez@urjc.es; raquel.abalo@urjc.es

INTRODUCCIÓN

El cisplatino es un fármaco anticanceroso que provoca dismotilidad gastrointestinal y dolor neuropático, y el aditivo alimentario glutamato monosódico (GMS) puede mejorar ambos efectos¹. Curiosamente, se ha observado que la sensibilidad colónica se reduce inmediatamente después de la administración de una sola dosis elevada de cisplatino², pero se desconoce cuáles son sus efectos tras la administración repetida y si las alteraciones en el sistema inmune podrían participar en dichos efectos.

OBJETIVOS

1. Evaluar, en rata, los efectos del cisplatino repetido (ciclos) en la sensibilidad visceral y en el recuento de inmunocitos colónicos.
2. Evaluar los efectos de la administración de GMS sobre dichos parámetros.

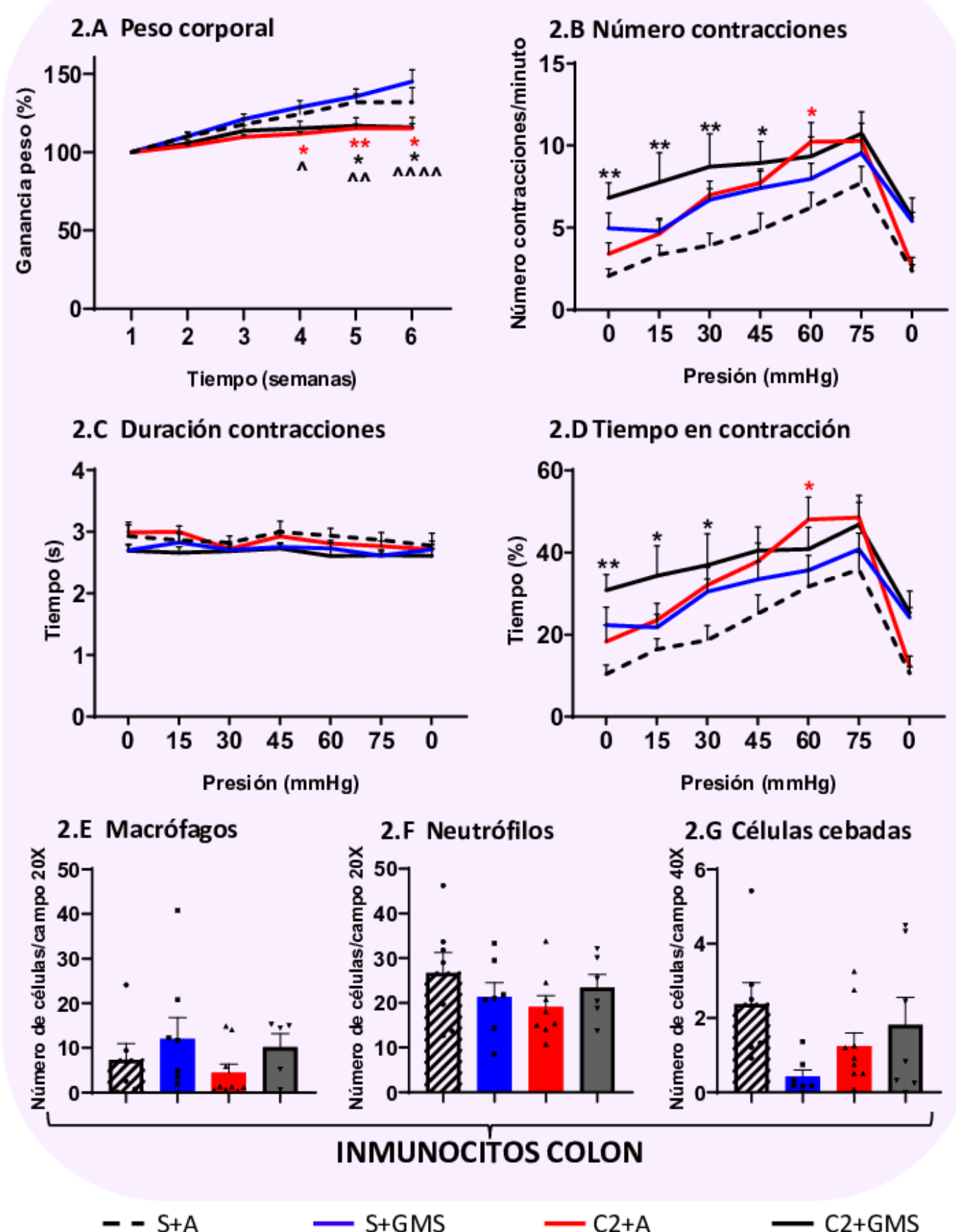
MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron 55 ratas Wistar macho adultas en dos cohortes (n=8-11/grupo), que recibieron cisplatino (C2; 2 mg/kg) o solución salina (S) por vía intraperitoneal (ip; 1/semana, semanas 1-5). En la cohorte 2, la mitad de los animales recibieron GMS (4 g/L) en el agua de bebida (semanas 0-6). Se evaluó el peso durante el tratamiento. Tras la última administración de cisplatino (semana 5, cohorte 1) o una semana después del tratamiento (semana 6, cohorte 2), se evaluó la sensibilidad visceral en respuesta a la estimulación mecánica intracolónica. Para ello, se insertó en el colon un balón de látex (5 cm de longitud), a 7 cm del ano, y se infló gradualmente utilizando un esfigmomanómetro (protocolo de estimulación tónica: incrementos de 15 mmHg, de 0 a 75 mmHg, mantenidos durante 5 minutos). Se registraron el número de contracciones por minuto, la duración de las contracciones y el porcentaje de tiempo en contracción. Además, en secciones de colon distal de la cohorte 2, se valoró el número de macrófagos (anti-CD163; n=5-9/grupo), neutrófilos (anti-mieloperoxidasa; n=6-8/grupo) y células cebadas (azul de toluidina; n=7-9/grupo).

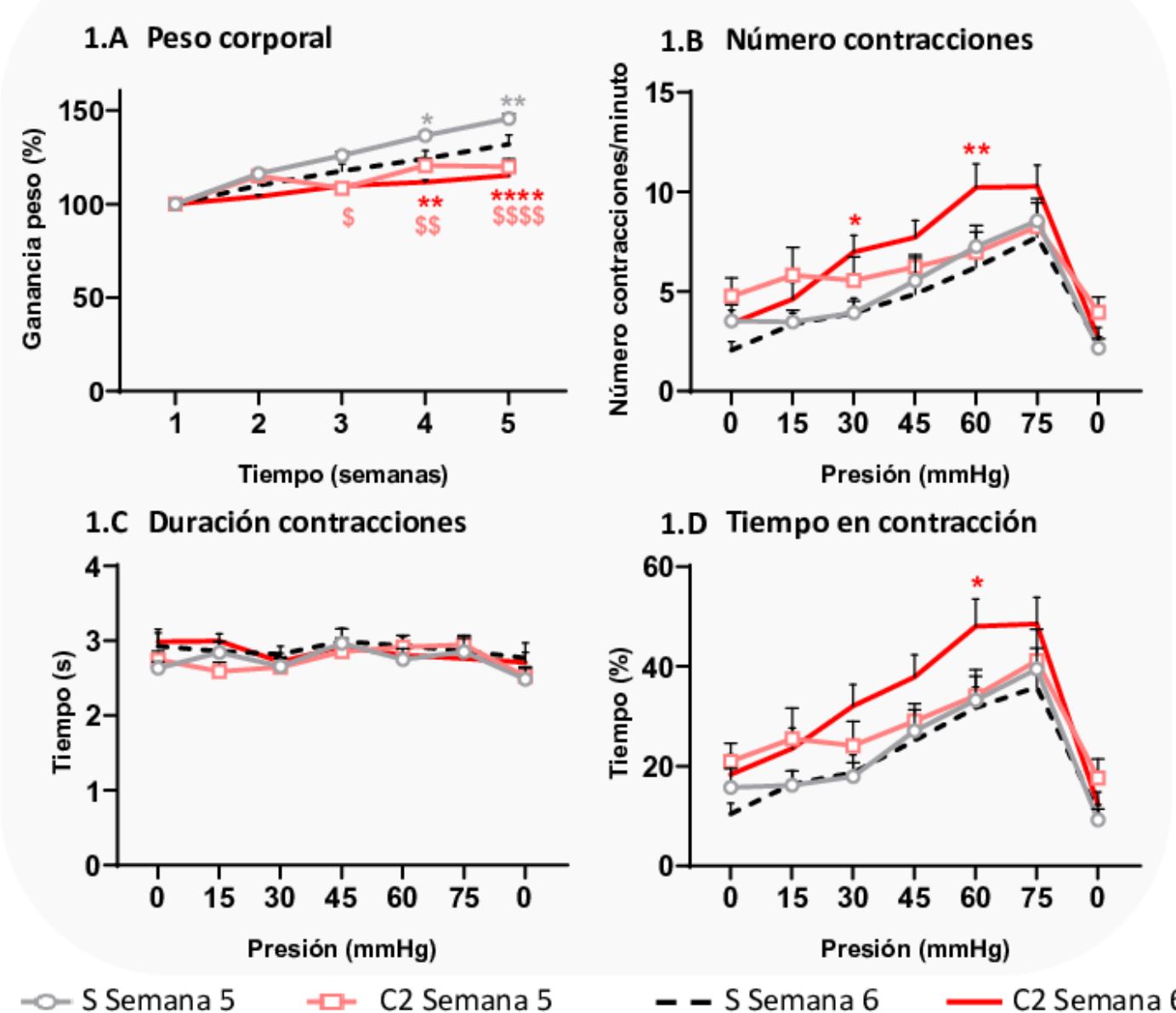
RESULTADOS

El cisplatino redujo el peso a lo largo del tratamiento en ambas cohortes (p<0.05, Figuras 1.A y 2.A). Las respuestas a la estimulación mecánica intracolónica no se modificaron a las 2 h de la última administración, pero aumentaron una semana después (p<0.05; Figuras 1.B y 1.D), cuando se observó una tendencia a un menor número de células en los tres tipos de inmunocitos analizados (Figuras 2.E, 2.F y 2.G). El GMS no mejoró el peso (Figura 2.A) ni disminuyó la hipersensibilidad visceral (Figuras 2.B y 2.D), pero tendió a contrarrestar los cambios en el número de macrófagos, neutrófilos y células cebadas (Figuras 2.E, 2.F y 2.G).

COHORTE 2: EFECTO DE CISPLATINO Y/O GMS



COHORTE 1: EFECTO DE CISPLATINO



ESTADÍSTICA: Los datos representan la media ± SEM. \$ p < 0.05, \$\$ p < 0.01, \$\$\$ p < 0.0001 vs S Semana 5; * p < 0.05, ** p < 0.01, **** p < 0.0001 vs S Semana 6 or S+A; ^^ p < 0.01, ^^ ^^ p < 0.0001 vs S+ GMS.

CONCLUSIONES

1. El cisplatino no parece modificar la sensibilidad visceral inmediatamente después del tratamiento, pero una semana después de la administración induce hipersensibilidad visceral, y este efecto no se debe a un cambio en el número de inmunocitos colónicos.
2. Aunque el GMS mejora algunos de los efectos adversos del fármaco antitumoral cisplatino, no parece útil para prevenir las alteraciones de la sensibilidad visceral.

AGRADECIMIENTOS: Financiación de SAF2012-40075-C02-01 y PID2019-111510RB-I00 del MCIN/AEI/ 10.13039/501100011033, y con el apoyo de la Fundación Mapfre (Ayudas a la Investigación-Promoción de la Salud 2011), Grupo Español de Motilidad Digestiva (Beca Allergan, 2017) y Asociación Española de Gastroenterología y Motilidad (Beca AEG-ASENEM, 2021). Contratos YLT: Comunidad Autónoma de Madrid y Universidad Rey Juan Carlos (PEJD-2017-PRE/BMD-3924; PREDOC20-054).

REFERENCIAS: 1) López-Tofiño et al., 2021. doi: 10.1111/nmo.14020. 2) Martín-Ruiz et al., 2019. doi: 10.1111/nmo.13499.