

El tratamiento con linaclotida reduce la hiperalgesia vaginal asociada a la endometriosis y la alodinia mecánica a través del diálogo cruzado viscerovisceral

Resumen objetivo elaborado por el Comité Editorial de IntraMed en base al artículo

Linaclotide treatment reduces endometriosis-associated vaginal hyperalgesia and mechanical allodynia through viscerovisceral cross-talk

de los autores

P. Ge, J. Ren, A. Harrington y colaboradores.

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por

Pain. 2019 Nov;160(11):2566-2579

Introducción

El dolor pélvico crónico (DPC) es una afección compleja y multifacética que puede originarse en diferentes órganos de la cavidad pélvica. La endometriosis, una enfermedad inflamatoria crónica dependiente de estrógenos definida por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera del útero, es la causa más común. La dismenorrea, la dispareunia, el dolor pélvico no menstrual y la infertilidad son los síntomas más graves de la endometriosis. La agravación y complicación adicional de esta enfermedad son la alta prevalencia de síndromes de dolor concomitantes, incluido el síndrome del intestino irritable (SII), la vulvodinia, el dolor somático, y el aumento de la incidencia de depresión y ansiedad.

La terapia farmacológica para la endometriosis se centra en mejorar la gravedad y la frecuencia de los síntomas del dolor. Los antiinflamatorios no esteroideos se usan comúnmente a

pesar de la falta de evidencia en estudios clínicos de que manejen eficazmente el dolor asociado con la endometriosis. La supresión hormonal para inducir un estado hipoestrogénico y la posterior amenorrea incluyen anticonceptivos orales combinados, monoterapia con progestina y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, aunque proporcionan un alivio temporal del dolor y los efectos secundarios son comunes. Una encuesta reciente de las prácticas de prescripción de opioides entre los estadounidenses en obstetricia y ginecología reveló que el 24% suelen recetar opioides para el DPC asociados a endometriosis a pesar de sus efectos secundarios graves.

La linaclotida, un agonista sintético de la guanilato ciclasa C (GC-C), enzima expresada predominantemente en el epitelio intestinal, está aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con SII con predominio de estreñimiento (SII-C). La activación de GC-C por linaclotida estimula la producción y secreción

de GMPc en la luz y la submucosa, vinculada a una mayor secreción y tránsito acelerado. Los efectos analgésicos de la linaclotida están mediados por una vía que funciona independientemente de las mejoras en la función intestinal. Esta vía une directamente el GMPc secretado en la submucosa a la inhibición de los nociceptores colónicos, lo que resulta en analgesia periférica. Además, recientemente se han demostrado los efectos antinociceptivos no solo en el órgano afectado, sino también en órganos no inflamados. En consecuencia, los tratamientos farmacéuticos que inhiben aferentes que inervan el intestino también pueden mejorar otros síntomas concomitantes a través de vías sensoriales comunes.

En el presente estudio se investiga si la linaclotida, actuando localmente en GC-C dentro del tracto gastrointestinal, reduce la hiperalgesia vaginal asociada a endometriosis y la alodinia mecánica de la pata trasera en un modelo de rata. Se exploraron las vías de sensibilización entre órganos periféricos y centrales para desarrollar una comprensión mecanicista de la analgesia mediada por linaclotida. Los hallazgos sugieren una amplia utilidad del tratamiento con linaclotida para el dolor asociado con la endometriosis y los síndromes de DPC concurrentes.

Métodos

Se comparó linaclotida oral vs placebo en ratas que habían desarrollado lesiones endometriales, así como hiperalgesia vaginal a distensión y disminución de los umbrales mecánicos de retirada de la pata trasera ocho semanas después de trasplantárseles tejido endometrial en el mesenterio intestinal (ratas ENDO), como así también en ratas a las cuales se le realizó cirugía placebo (ratas SHAM) y ratas control.

Resultados

1. El tratamiento diario con linaclotida oral reduce la hiperalgesia vaginal asociada a la endometriosis

Estudios anteriores han demostrado que la linaclotida oral revirtió la hipersensibilidad visceral en modelos de roedores de sensibilización cruzada vejiga-colon, lo que llevó a investigar si la linaclotida oral reduce la hiperalgesia vaginal referida. Los efectos del placebo o la linaclotida se midieron a través de cambios en la respuesta visceromotora a la distensión vaginal el día 1 (agudo) y el día 5 (crónico), 2 horas después de la última dosis de placebo o linaclotida y se compararon para cada grupo en todos los puntos temporales con sus líneas de base para seguir los efectos del tratamiento a lo largo del tiempo. Al inicio del estudio, los umbrales de volumen vaginal en ratas ENDO fueron significativamente más bajos en comparación con los de ratas con cirugía SHAM y ratas control (sin diferencias significativas entre los últimos grupos), lo que confirma que la cirugía SHAM no está asociada con hiperalgesia vaginal.

La administración de linaclotida en el día 1 aumentó significativamente el umbral de volumen a la distensión vaginal en ratas ENDO, en comparación con el valor basal. Los umbrales de volumen incrementados en ratas ENDO se mantuvieron después del tratamiento crónico con linaclotida (tratamiento de 5 días), lo que sugiere que los tratamientos agudos y crónicos con linaclotida provocan efectos antinociceptivos en respuesta a la distensión vaginal. Después de un período de retiro de 4 días después de la última dosis de linaclotida, el umbral de volumen volvió a la línea de base en el día 9, mientras que no hubo cambios evidentes en los umbrales de volumen en animales tratados

con placebo en comparación con el valor basal. Ni el tratamiento con placebo ni con linaclotida alteraron significativamente los umbrales de volumen en animales de cirugía SHAM en todos los puntos temporales, en comparación con el valor basal. Los umbrales de volumen de las ratas de cirugía SHAM tratadas con linaclotida fueron significativamente más altos que los de las ratas ENDO tratadas con linaclotida el día 1, pero no el día 5.

2. El tratamiento diario con linaclotida oral reduce la alodinia mecánica de la pata trasera asociada a la endometriosis

En pacientes con endometriosis, los síntomas a menudo se ven agravados por la presencia de síndromes de dolor concomitantes, incluido el dolor somático. Aquí, se evalúan los efectos del tratamiento con placebo o con linaclotida sobre el dolor somático referido midiendo los umbrales mecánicos de retirada de la pata trasera. Al inicio del estudio, los umbrales de retirada de la pata trasera en ratas ENDO fueron significativamente más bajos en comparación con los de las ratas con cirugía SHAM y las ratas control. Por el contrario, los umbrales de retirada de la pata trasera entre la cirugía SHAM y las ratas control no fueron significativamente diferentes. Una dosis única de linaclotida aumentó significativamente los umbrales de retirada de la pata trasera después de 1 hora y 2 horas en ratas ENDO, pero no tuvo efecto sobre los umbrales en ratas de cirugía SHAM. Estos hallazgos sugieren que la administración aguda de linaclotida puede reducir transitoriamente la alodinia mecánica asociada a la pata trasera de la endometriosis.

Luego se determinaron los efectos de la dosificación crónica de linaclotida en los umbrales de retirada de la pata trasera en ratas ENDO y ratas de cirugía SHAM el día 5 y el día 13, 1 ho-

ra y 2 horas después de la última dosis, y 4 horas después de la última dosis el día 13 (ratas ENDO). Aquí, observamos que el tratamiento crónico con linaclotida aumentó significativamente los umbrales de retiro en ratas ENDO en todos los puntos de tiempo. Por el contrario, no se observaron cambios significativos en los umbrales de retirada de la pata trasera en ratas ENDO tratadas con placebo. Se observaron pocos cambios en los umbrales de retirada de la pata trasera en ratas de cirugía SHAM después del tratamiento con placebo o linaclotida, excepto el día 5 y el día 13. Después de un período de retiro de 4 días después de la última dosis de placebo o linaclotida, los umbrales de retirada de la pata trasera en ratas ENDO tratadas con linaclotida volvieron a la línea de base el día 17. Los umbrales de retirada de la pata trasera de las ratas de cirugía SHAM tratadas con placebo y linaclotida el día 17 permanecieron sin cambios, en comparación con el valor basal. Los umbrales de retirada de la pata trasera de las ratas de cirugía SHAM tratadas con linaclotida fueron significativamente más altos que los de las ratas ENDO tratadas con linaclotida, excepto el día 1, 1 hora después del tratamiento con linaclotida.

A continuación, se utilizó un diseño longitudinal cruzado en el que las ratas ENDO cruzaron de un tratamiento con placebo o linaclotida a otro durante el curso del estudio para confirmar aún más los efectos beneficiosos observados previamente sobre la alodinia mecánica. Para excluir la posibilidad de cualquier actividad residual después del período de retiro de 4 días se agregó un período de lavado adicional de 8 días. Cuando los animales que habían recibido el placebo durante el primer período de tratamiento (días 1-13) se cambiaron a linaclotida durante el segundo período de tratamiento (días 25-37), se observaron aumentos soste-

nidos en los umbrales de retirada de la pata trasera con niveles de mejora similares a los exhibidos por animales tratados con linaclotida durante el primer período de tratamiento. Durante el período de retiro de 4 días, los umbrales de retiro de la pata trasera disminuyeron gradualmente a los niveles mostrados por los animales tratados con placebo durante el primer período de tratamiento. Por el contrario, cuando los animales que habían recibido linaclotida durante el primer período de tratamiento se cambiaron al placebo durante el segundo período de tratamiento, se observaron disminuciones sostenidas en los umbrales de retirada de la pata trasera similares a los niveles exhibidos por el grupo de placebo durante el primer período de tratamiento. Estos datos confirman que el inicio del tratamiento crónico con linaclotida en diferentes momentos durante el estudio indujo mejoras rápidas en los umbrales y efectos de tratamiento beneficiosos sostenidos durante el curso del tratamiento.

3. El rastreo triple desde el íleon, el colon y la vagina identifica vías sensoriales compartidas

Estudios previos de los autores, que investigan la sensibilización cruzada vejiga-colon, muestran que la inervación de estos órganos por vías sensoriales comunes es un componente clave para su sensibilización concurrente y la reversión de esta sensibilización mediante el tratamiento con linaclotida. Aquí se investiga si el íleon, el colon y la vagina también comparten inervaciones sensoriales comunes y dónde tienen lugar estas interacciones. Estudios previos en ratas muestran que las neuronas aferentes espinales que se proyectan en el íleon se localizan dentro de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) en los niveles espinales T8-L1, con un pico en T10-T13. En comparación, las neuronas aferentes del colon son más abundantes

en GRD T13-L1 y L6-S1, mientras que las neuronas aferentes vaginales se han localizado en GRD T12-L3 y L6-S2, alcanzando un máximo en los ganglios T13-L1 y S1. Por ello, se quiso determinar el grado de superposición entre la entrada aferente, si la hubiera, a diferentes niveles espinales y la existencia de neuronas aferentes que puedan actuar como sustrato neuronal para la sensibilización cruzada de órganos.

Para hacer esto, los autores utilizaron el rastreo retrógrado simultáneo desde el íleon, el colon y la vagina y las neuronas aferentes localizadas en GRD y las proyecciones dentro del asta dorsal de la médula espinal. En el nivel GRD de T7-T9, la mayoría ($84 \pm 4.8\%$) de las neuronas trazadas provenían del íleon, con un pequeño número de neuronas trazadas desde el colon ($15.9 \pm 4.8\%$). No se observaron neuronas trazadas desde la vagina en T7 a T9. En los niveles de GRD T10 a T12, la mayoría de las neuronas rastreadas eran del colon ($60.7 \pm 5\%$). Una pequeña población de neuronas trazadas duales colon / íleon ($5.5 \pm 0.9\%$) indicativas de aferentes dicotomizantes de inervación ileal / colónica. Por el contrario, no observaron ninguna neurona trazada vaginal en estos niveles.

En los niveles de los GRD de T13 a L1, se encontraron neuronas trazadas desde el íleon ($8.9 \pm 2.7\%$), el colon ($78.4 \pm 2\%$) y la vagina ($3.5 \pm 2.1\%$). Se observaron neuronas de doble marcaje colónico/ileal ($6.4 \pm 1.2\%$) y en L1 un pequeño número de neuronas de marcaje colónico / vaginal ($2.2 \pm 0.6\%$). Los autores observaron también neuronas marcadas ileales / vaginales duales muy raras, que a menudo también se trazaron en el colon. En los niveles de GRD L6-S1, se observaron proporciones similares de neuronas de colon ($46.8 \pm 3.3\%$) y solo vaginal ($44.6 \pm 4.5\%$), sin observarse neuronas

trazadas ileales. Se observó una pequeña población de neuronas de doble trazo colon / vaginal en los GRD de L6 y S1 ($8.6 \pm 1.4\%$). En la médula espinal, las proyecciones marcadas con colon estaban presentes en la lámina I y dentro de los tractos colaterales laterales que se proyectan en las regiones de los núcleos espinales laterales y los núcleos parasimpáticos sacros. Se observaron proyecciones trazadas vaginales en la lámina I y en las líneas media y lateral.

4. Los efectos de la linaclotida no están mediados por los efectos directos sobre la vagina o los quistes endometriales

Aunque la linaclotida administrada por vía oral tiene una biodisponibilidad muy baja y la GC-C se expresa predominantemente en la superficie apical de las células epiteliales intestinales, se quiso confirmar que los efectos de la linaclotida observados en este estudio no fueron mediados por efectos directos sobre la vagina o los quistes endometriales. Usando qRT-PCR, se detectó abundante expresión de ARNm de GC-C en el íleon y el colon, de acuerdo con hallazgos anteriores. Por el contrario, la expresión de ARNm de GC-C estaba ausente tanto en la vagina como en los quistes endometriales. De manera similar, la expresión de GC-C estuvo ausente en el útero en todas las condiciones de tratamiento. Los estudios de hibridación in situ confirmaron aún más estos hallazgos, mostrando abundante expresión de ARNm de GC-C en el epitelio del íleon y el colon. Por el contrario, no se observó expresión de ARNm de GC-C en la vagina, quistes endometriales y útero en todas las condiciones de tratamiento.

Discusión

La endometriosis es la causa más común de DPC, y más del 50% de las mujeres diagnosticadas con endometriosis sufren al menos un

síndrome de dolor concomitante. En el presente estudio se presenta evidencia de que la linaclotida reduce los síntomas de DPC en un modelo de endometriosis en ratas con patología subyacente que se parece mucho a la enfermedad humana. Los efectos analgésicos de linaclotida en la hiperalgesia vaginal referida y el dolor somático concomitante parecen estar mediados por la participación de mecanismos neuronales de conversación cruzada. El apoyo a este concepto deriva del hecho de que ambos quistes endometriales que conducen a una mayor percepción del dolor y órganos / tejidos objetivo de hiperalgesia secundaria y alodinia están ubicados anatómicamente fuera del tracto gastrointestinal, lejos del sitio de acción de la linaclotida. Los efectos de la linaclotida sobre los síntomas del dolor asociado con la endometriosis y el dolor somático concomitante pueden proporcionar una puerta de entrada para una utilidad clínica más amplia de la linaclotida en el tratamiento de los síndromes de DPC.

Se ha demostrado previamente que la linaclotida provoca efectos analgésicos en varios modelos de inflamación y dolor colónico inducido por el estrés en roedores. En el estudio actual, utilizando un modelo de endometriosis en ratas en el que la asociación entre la endometriosis y el aumento de la nocicepción pélvica está firmemente establecida, se demostró que el tratamiento agudo, pero particularmente crónico con linaclotida oral, disminuyó significativamente la hiperalgesia vaginal referida. La sensibilización central en este modelo se ha argumentado porque las fibras aferentes sensibilizadas de los quistes endometriales ingresan a la médula espinal a través del nervio esplácnico en los segmentos torácicos T8-T12, a diferencia del canal vaginal, que ingresa a la médula espinal principalmente a través del nervio pélvico en segmentos L6-S1. Se cree que

en el procesamiento neuronal intersegmental se modifica la información nociceptiva recibida de los segmentos lumbosacra L6-S1 en los segmentos torácicos T8-T12.

Para identificar aún más las vías sensoriales compartidas que podrían explicar el aumento significativo de los umbrales de dolor vaginal provocados por el tratamiento con linaclotida en este modelo, los autores realizaron estudios de rastreo retrógrado triple al mismo tiempo desde el íleon, el colon y la vagina. Entre las neuronas GRD inervadoras de T10 a T12 y T13-L2 se detectó una pequeña subpoblación de neuronas dicotomizantes con axones que se proyectan al colon y al íleon. En consecuencia, los autores postulan la presencia de una subpoblación de neuronas GRD dicotomizantes en la endometriosis en ratas que se ramifican para inervar el colon y los quistes endometriales. Este concepto ofrecería un mecanismo claro para los efectos analgésicos de linaclotida al disminuir la hiperexcitabilidad de las neuronas GRD y es consistente con los hallazgos reportados previamente en el modelo de hipersensibilidad visceral crónica de sensibilización cruzada de vejiga de colon.

También se podría postular un mecanismo similar para las neuronas dicotómicas dentro de L6-S1, que tienen axones que se proyectan tanto en el colon como en la vagina. Sin embargo, debido a su pequeño número, es poco probable que el efecto de linaclotida en estas neuronas por sí solo explique completamente sus efectos analgésicos en este modelo. Además de dicotomizar las neuronas, también se observó que las terminales centrales de las aferentes que inervan el íleon y el colon residen dentro de una aposición cercana dentro de la médula espinal T13-L1, mientras que las terminales centrales aferentes del colon y la vagina

también residen en una aposición cercana dentro de la médula espinal L6-S1. Por lo tanto, estas observaciones proporcionan una fuente potencial de interacción entre órganos a nivel de la médula espinal. En segundo lugar, se muestra que las neuronas del GRD que inervan el íleon se proyectan a los segmentos de la médula espinal torácica (T7-T12). Por lo tanto, es concebible que la linaclotida, al actuar sobre los nociceptores dentro de la pared del intestino delgado, contribuya aún más a la desensibilización de los aferentes espinales convergentes del quiste.

La evidencia indirecta que respalda este mecanismo deriva de estudios clínicos y no clínicos en los que se demostró que la linaclotida administrada por vía oral reduce la hipersensibilidad visceral y mejora los síntomas intestinales. Sin embargo, todavía no se ha demostrado una asociación directa entre la activación de GC-C en el intestino delgado y la reducción de la hipersensibilidad visceral. Finalmente, no se detectó expresión de GC-C en la vagina y los quistes endometriales, lo que confirma aún más que la capacidad de la linaclotida para revertir la hiperalgesia y alodinia asociadas a la endometriosis no está mediada por acciones directas en estos órganos / tejidos. Por lo tanto, los autores plantean la hipótesis de que la analgesia inducida por linaclotida se produce como consecuencia de sus acciones sobre los nociceptores colónicos y la posterior desensibilización de las vías neuronales entre órganos. Además, nuestros datos sugieren que los efectos beneficiosos de la linaclotida en este modelo también pueden implicar acciones directas en los nociceptores del intestino delgado.

Los estudios clínicos en pacientes diagnosticados con endometriosis han revelado una alta prevalencia de síndromes de dolor comórbido.

dos, como SII, vulvodinia y dolor somático. Por lo tanto, los efectos beneficiosos del tratamiento con linaclotida en la alodinia mecánica inducida por la endometriosis de la pata trasera pueden tener importantes implicaciones clínicas. Las aferentes somáticas que inervan la pata trasera de la rata viajan a través de la vía del nervio ciático, entrando en los segmentos de la médula espinal L4 a L6. Es importante destacar que el segmento de la médula espinal L6 también es ingresado por neuronas del GRD aferentes sensoriales inervantes de colon y de vagina. Por lo tanto, las aferentes de innervación colónicas, vaginales y somáticas residen dentro de una vía nerviosa compartida.

Estudios en otros modelos de dolor pélvico han demostrado que la intervención farmacológica con agentes dirigidos a vías bien caracterizadas involucradas en la percepción del dolor, como el eje HHA y la vía de señalización de prostaglandina E2, respectivamente, provocó efectos beneficiosos del tratamiento en la hiperalgesia primaria y referida, pero lo más importante, también redujo la alodinia mecánica de la pata trasera referida en estos modelos. Por lo tanto, estos hallazgos, además de que linaclotida se localiza y actúa en GC-C expresada dentro del tracto gastrointestinal, parecen ilustrar aún más un mecanismo de acción diferenciado de linaclotida para el tratamiento en DPC.

Además, los estudios clínicos han demostrado que las pacientes con endometriosis con cálculos renales concomitantes también sufren ciclos menstruales más dolorosos y cólicos renales, así como hiperalgesia muscular lumbar y abdominal referida. En esas condiciones, es concebible que el tratamiento con linaclotida

pueda ser beneficioso para la pacientes con endometriosis que sufren también de cólicos renales porque las aferentes sensoriales espinales que se proyectan hacia el uréter (principalmente T11-L2) y el colon (principalmente T13-L1 y L6-S1) se superponen ampliamente, lo que permite la desensibilización mediada por linaclotida de las vías neuronales cruzadas. Juntos, los hallazgos de este estudio proporcionan evidencia que sugiere la inhibición mediada por linaclotida del dolor viscerovisceral y viscerosomático, lo que representa un gran paso adelante en la comprensión del DPC.

En **resumen**, los hallazgos de que la linaclotida reduce el dolor asociado con la endometriosis crónica y el dolor somático concomitante proporcionan nuevas ideas sobre los mecanismos de sensibilización de órganos cruzados en la DPC. El concepto de direccionamiento terapéutico de la vía GC-C / cGMP ya se ha traducido en la clínica, con la linaclotida, aprobada por la FDA para el tratamiento del SII-C. Por lo tanto, dado el perfil de seguridad favorable de este medicamento, puede ofrecer una alternativa novedosa y no basada en opioides, no solo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis crónica, sino también para el tratamiento de múltiples síndromes de DPC concomitantes.

Copyright © IntraMed, 1997-2020. www.intramed.net

