



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR Y CLÍNICA
LABORATORIO DE FARMACODINAMIA Y FITOFARMACOLOGÍA

FARMACOLOGIA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE SEROTONINA

POR

**Prof. Miguel A. Morales S.
Prof. Sandro E. Bustamante D.**

- 2003 -

RELEVANCIA DE LA SEROTONINA

Las acciones de la serotonina (5-HT) en el organismo son extremadamente complejas y aún quedan muchas preguntas por responder con relación a sus mecanismos de acción tanto a nivel periférico como a nivel del SNC. Destacan en este sentido las acciones a nivel del sistema cardiovascular y gastrointestinal.

De la serotonina presente en el organismo, un 80% se encuentra asociada

al sistema gastrointestinal, un 11 % a las plaquetas y un 9 % al SNC.

El conocimiento logrado hasta el presente ha iniciado una nueva etapa en el desarrollo de drogas con utilidad en el tratamiento de diversas patologías, incluyendo la hipertensión, migraña, enfermedades vasculares periféricas, ansiedad, desórdenes en la ingesta, depresión, esquizofrenia y gastro-intestinales.

GENERALIDADES ACERCA DE LOS RECEPTORES SEROTONÉRGICOS

En la actualidad, se han logrado evidencias sólidas de la existencia de varias familias de receptores de serotonina, 5-HT₁ a 5-HT₄, cuyas funciones son cada vez mejor comprendidas (Tabla 1). Las familias de receptores 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₄₋₇ son integrantes de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, con una topología esperada compuesta por un segmento N-terminal extracelular unido a través de siete segmentos que atraviezan la membrana con la terminación carboxi intracelular. El receptor 5-HT₃ es diferente; es un receptor canal de iones Na y K, que guarda estrecha similitud estructural con el receptor colinérgico nicotínico, el receptor GABA y el receptor de glicina.

Superfamilia 5-HT₁

La familia 5-HT₁ está compuesta de cinco subtipos, todos ellos acoplados a la adenilil ciclase a través de una proteína G, del tipo G_i/G_o (sensible a la toxina de la tos ferina), con un resultado inhibitorio de esta enzima de membrana. El receptor

5-HT_{1B}, no ha sido encontrado en seres humanos.

El receptor 5-HT_{1A} activa también a un canal de K⁺ operado por receptor e inhibe a un canal de Ca²⁺ voltaje dependiente. Este receptor se encuentra en los núcleos del rafe del tallo encefálico, sitio en el que funciona como autorreceptor somato-dendrítico sobre los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas. Este receptor ha sido relacionado con termorregulación, control cardiovascular y conducta sexual.

Otro subtipo, el receptor 5-HT_{1D}, funciona como autorreceptor sobre las terminaciones axónicas, e inhibe la descarga de 5-HT. Los receptores 5-HT_{1D} que se expresan de manera abundante en la sustancia nigra y en los ganglios basales, pueden regular la velocidad de activación de las células que contienen dopamina, y la descarga de ésta a nivel de las terminaciones axónicas. También se encuentran en la corteza frontal, en el cuerpo estriado e hipocampo. Este receptor también ha sido asociado a la relajación del músculo liso arterial.

Superfamilia 5-HT₂

Los receptores 5-HT₂ incluyen tres subtipos, todos enlazados con la enzima fosfolipasa C y que llevan a la generación de dos segundos mensajeros, diacilglicerol e inositol trifosfato. La mayoría de estos subtipos se asocian a proteínas G, insensibles a la toxina de la tos ferina, como G_q. Sin embargo en el caso del subtipo 5-HT_{2A}, puede haber variaciones en las proteínas G asociadas en las diferentes preparaciones celulares. Este tipo de receptores están ampliamente distribuidos en el SNC, principalmente en las zonas de terminaciones serotoninérgicas. Se encuentran receptores 5-HT_{2A} en la corteza prefrontal, en el músculo liso y en las plaquetas.

Los receptores 5-HT_{2B} se describieron en un principio en el fundus gástrico. Hasta ahora no han sido encontrados en el cerebro.

Los 5-HT_{2C} se encuentran en gran densidad en el plexo coroideo, tejido epitelial que es el sitio primario de producción de líquido cefalorraquídeo. Pero aún no se ha podido dilucidar su función.

Receptor 5-HT₃

El receptor 5-HT₃ es particular pues es el único receptor de monoaminas neurotransmisoras que se sabe que funciona como canal iónico operado por ligandos. El receptor desencadena una despolarización. Los receptores 5-HT₃ están situados sobre terminaciones parasimpáticas en el tubo digestivo, e

incluyen las vías nerviosas aferentes vagales y espláncnicas. En el SNC se encuentran en gran densidad en el núcleo del tracto solitario y en el área postrema. Tanto los del tubo digestivo como los del SNC participan en la reacción emética, y brindan una base anatómica para la propiedad antiemética de los antagonistas de los receptores 5-HT₃. También tienen utilidad clínica como ansiolíticos, en el tratamiento de privación de drogas de abuso y experimentalmente han sido asociados a mejoras en los procesos de memoria y aprendizaje.

Receptor 5-HT₄

Los receptores 5-HT₄ se encuentran muy difundidos en el cuerpo. En el SNC se encuentran sobre las neuronas de los cuerpos cuadrigéminos anteriores y posteriores, y en el hipocampo. En el tubo digestivo, se ubican en neuronas (ej. en el plexo mientérico), lo mismo que en el músculo liso y las células secretoras. Se cree que este receptor estimula la secreción en el tubo digestivo y facilita el reflejo peristáltico en el mismo. Estos receptores activan a la adenilil ciclasa, elevando la concentración de AMPc.

Otros receptores de 5-HT

Se han clonado recientemente tres nuevas familias de receptores 5-HT_{5,6,7}, pero no se han identificado aún sus funciones y no se han reconocido como receptores verdaderos.

Tabla 1. Efectos fisiológicos de los receptores de 5-HT

Subtipo	Reacción
5-HT _{1A,B}	Incremento de la conductancia de K ⁺ Hiperpolarización
5-HT _{2A}	Disminución de la conductancia de K ⁺ Despolarización lenta
5-HT ₃	Activación de corriente de Na ⁺ Despolarización rápida
5-HT ₄	Disminución de la conductancia de K ⁺ Despolarización lenta

Acciones gastrointestinales de la serotonina

La 5-HT cumple una importante función en la regulación de la motilidad gastrointestinal. Es almacenada y secretada por las células cromafines, ubicadas con mayor densidad en la mucosa del tubo digestivo, que en el duodeno. El estiramiento mecánico causado por los alimentos, la administración de soluciones salinas hipertónicas y el estímulo vagal eferente, incrementan la descarga basal de 5-HT por las células enterocromafines. También parece participar la serotonina en el control de la secreción gástrica, la absorción intestinal la renovación del epitelio digestivo y la liberación de hormonas polipeptídicas del tracto digestivo.

Las molestias gástricas, sensación de plenitud, hiperperistaltismo, diarrea y signos vasomotores como debilidad, mareos, palidez, palpitations y sudoración, constituyen el síndrome de vaciamiento rápido post-gastrectomía que se observa en el 5 al 10% de los pacientes después de intervenciones que alteran el vaciamiento gastroduodenal normal. Estos sujetos presentan una elevada concentración plasmática de serotonina. La administración i.v. de 5-HT reproduce esta sintomatología.

La actividad contráctil del músculo liso gástrico e intestinal puede intensificarse inhibirse a través de, al menos, seis subtipos de receptores, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Algunas acciones de la 5-HT en el tubo digestivo

SITIO	REACCIÓN	RECEPTOR
Células enterocromafines	Descarga de 5-HT	5-HT ₃
	Inhibición de 5-HT	5-HT ₄
Células ganglionares intestinales (presinápticas)	Descarga de ACh	5-HT ₄
	Inhibición de la descarga de ACh	5-HT _{1P} , 5-HT _{1A}
Cls. ganglionares intestinales (postsinápticas)	Despolarización rápida	5-HT ₃
	Despolarización lenta	5-HT _{1P}
Músculo liso intestinal	Contracción	5-HT _{2A}
Músculo liso del fondo gástrico	Contracción	5-HT _{2A}
Músculo liso del esófago	Contracción	5-HT ₄

Acciones cardiovasculares de serotonina

La reacción característica de los vasos sanguíneos a la 5-HT (las venas más sensibles que las arteriolas) es la contracción, principalmente a nivel de los vasos espláncnicos, renales, pulmonares y cerebrales (5-HT_{1D}). La reacción local de las arterias a la 5-HT, puede también tener una característica inhibitoria, debido a la descarga de EDRF y prostaglandinas y al bloqueo de la neurosecreción de noradrenalina en los terminales simpáticos. La 5-HT amplifica la acción constrictora local de la angiotensina II, la histamina y de la adrenalina.

En dosis más bajas que las que producen vasoconstricción, el efecto predominante de serotonina en coronarias, músculo esquelético y piel es la vasodilatación; sin embargo, si hay lesiones endoteliales, la 5-HT induce vasoconstricción.

Las plaquetas no sintetizan 5-HT sino que es captada de la circulación y almacenada en gránulos secretores. La agregación plaquetaria trae como consecuencia la secreción de 5-HT que activará receptores 5HT_{2A} plaquetarios

acelerando la agregación, sobre receptores 5HT₁ ubicados en el endotelio vascular y cuya estimulación desencadenará la secreción de EDRF y la vasodilatación. Si el vaso sanguíneo se encuentra lesionado, actuará directamente sobre receptores 5HT_{2A} del músculo liso vascular induciendo vasoconstricción. Todas estas influencias en conjunto con la de otros mediadores, promoverán la hemostasia y la formación de trombos (aterosclerosis, síndrome de Raynaud y vaso-espasmo coronario).

Aún cuando se han relacionado receptores tipo 5HT₁ en la fisiopatología del vaso-espasmo coronario, por la carencia de efecto de la ketanserina en la angina de Prinzmetal, esta idea ha sido sujeta a discusión. Se recomienda tener sumo cuidado en la utilización de sumatriptán, agonista 5HT_{1D}, para los ataques de migraña en pacientes que tengan enfermedad de arterias coronarias.

También se han relacionado receptores 5HT_{1A}, presentes principalmente en núcleos del área intermedia de la superficie ventral de la médula, con cambios hemodinámicos, siendo la baja de la presión y de la frecuencia cardíaca

debidos a una disminución de la vía simpática central y/o a un incremento en el tono vagal. En este sentido, se ha visto que el urapidil en adición a sus propiedades anti alfa-1, también interactúa con receptores 5HT_{1A} y que su acción agonista contribuiría al efecto antihipertensivo de este fármaco.

Antagonistas 5-HT₂ como ketanserina, han sido propuestos como efectivos en el tratamiento de la hipertensión; sin embargo, esta droga presenta también propiedades antagonista alfa-1, acciones vasodilatadoras directas e inhibición simpática central. Ningún otro bloqueador selectivo 5-HT₂ baja efectivamente la presión arterial.

A nivel cardíaco, la 5-HT tiene efectos inótrpos y cronótrpos positivos que pueden tener su origen al estimular receptores 5-HT₄, o en sus efectos estimuladores o inhibitorios sobre la actividad autonómica o en el predominio de las respuestas reflejas a la 5-HT.

Acciones de serotonina en el SNC

A nivel del SNC la serotonina ejerce diversas acciones:

- 1. Control Hormonal.** Especialmente sobre la función hipotálamo-hipófisis. Actúa sobre las neuronas neuroendocrinas hipotalámicas formadoras de hormonas que influyen sobre la hipófisis. Estimula la liberación de ACTH, prolactina, GH, LH, FSH, y TSH. Sobre la pars intermedia, regula la secreción de hormona estimulante de los melanocitos, MSH, de la cual es precursora. En la epífisis, la 5-HT es precursora de la melatonina.
- 2. Termorregulación.** Su acción sobre el hipotálamo se traduce en hipertermia. Se piensa que la liberación de 5-HT del hipotálamo anterior es necesaria para iniciar los procesos de termogénesis tanto en condiciones normales como en la fiebre. Se cree que parte de la acción de los antipiréticos puede ser la inhibición del mecanismo de liberación de serotonina.
- 3. Regulación del apetito.** Parece ser el neurotransmisor más implicado en la regulación del apetito. La 5-HT y los fármacos que inducen su liberación, reducen el apetito. Los receptores involucrados parecen ser los 5-HT_{1C}, aunque de manera indirecta también pueden estar otros tales como 5-HT_{1B}, 5-HT₂ y 5-HT₃.
- 4. Regulación del sueño.** La 5-HT, en conjunto con otros neurotransmisores, participan en la regulación de los estados de sueño y vigilia. La inhibición de la síntesis de 5-HT o la destrucción de neuronas serotoninérgicas, produce insomnio.
- 5. Conducta sexual.** En roedores se ha visto relación entre algunos receptores de 5-HT y la conducta sexual. Aunque algunos agonistas serotoninérgicos y la modificación de la síntesis de 5-HT pueden provocar cambios en la conducta sexual humana, no hay aún información suficiente que permita relacionar los resultados observados en otras especies con lo que pueda ocurrir en el ser humano.

Enfermedades Psiquiátricas

La 5-HT ha sido relacionada con la patofisiología de ciertas enfermedades psiquiátricas principalmente por los efectos beneficiosos que se han logrado con algunos agonistas y antagonistas de 5-HT.

Existe el ejemplo del principal metabolito del antidepresivo trazodona, *m*-clorfenilpiperazina (mCPP), agonista del receptor 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A/2C} ó de ambos. Este fármaco altera diversos aspectos de carácter neuroendocrino y desencadena cambios notables en la conducta, siendo la ansiedad en pacientes con desórdenes de ansiedad generalizados, las obsesiones en el desorden obsesivo-compulsivo, la psicosis en la esquizofrenia y el empeoramiento cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, algunos de los síntomas más destacados. La mCPP incrementa la secreción de cortisol y prolactina. Se cree que los receptores 5-HT_{2A/2C} median en parte los efectos ansiógenos de la mCPP.

Migrañas

La 5-HT también ha sido asociada a la patogénesis de la migraña. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas y plaquetarias de 5-HT varían durante las diferentes etapas de las crisis migrañosas. Simultáneamente, también incrementa la excreción de 5-HT y de sus metabolitos en la orina. Los efectos de reserpina, que consisten en la descarga de esta amina biógena desde los lugares de reserva en los terminales de la sinápsis serotoninérgica y la consecuente aparición de migraña, apoyan la relación entre migraña y serotonina.

En la actualidad, casi la mayoría de los fármacos experimentales de probable utilidad en la migraña son **agonistas** 5HT_{1D} ó 5HT₁

Agonistas serotoninérgicos:

Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)

Derivado del cornezuelo del centeno, altera en forma profunda la conducta humana y desencadena trastornos psíquicos y alucinacinógenos a dosis tan bajas como 1µg/Kg. Actúa como agonista parcial o completo a nivel de los receptores 5-HT_{2A} (efectos alucinogénos) y 5-HT_{2C} (alteraciones de la conducta?).

8-OH-DPAT 8-hidroxi-(2-*N,N*-dipropil-amino)-tetralina

Agonista 5-HT_{1A}; no interactúa con otros miembros de la subfamilia de los receptores 5HT₁ o con los receptores 5-HT₂, 5-HT₃ ó 5-HT₄. Reduce la velocidad de activación de las células del rafe al activar a los autorreceptores 5-HT_{1A} e inhibe la activación neuronal en los campos de las terminaciones (por ej., hipocampo) por interacción directa con los receptores 5-HT_{1A} post-sinápticos.

Buspirona, utilizado en clínica con alguna eficacia en el tratamiento de la ansiedad, es un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}. Al parecer, son los efectos sedantes de las benzodiacepinas, de los cuales carece la buspirona, que harían más elegibles a los primeros por los pacientes.

***m*-Clorfenilpiperazina 8mCPP)**

(ya comentado antes)

Antagonistas del receptor 5-HT

Ketanserina

Bloquea de manera poderosa a los receptores 5-HT_{2A}; con menor potencia a los 5-HT_{2C}, y carece de efecto importante sobre los receptores 5-HT₃ ó 5-HT₄ o sobre cualesquiera de los miembros de la familia 5-HT₁. Tiene gran afinidad por los α -adrenérgicos y los receptores de histamina H₁.

Disminuye la presión arterial en pacientes hipertensos y produce una reducción equivalente a la observada con -bloqueadores o con diureticos. Disminuye el tono de capacitancia y de resistencia de los vasos (quizás sea efecto alfa y no 5HT_{2A}). Inhibe la agregación plaquetaria inducida por 5-HT, pero no la inducida por otros fármacos.

Clozapina

Antagonista de los receptores 5HT_{2A/2C}, representa una nueva clase de antipsicóticos atípicos, con menor incidencia de efectos extrapiramidales adversos que los neurolepticos clásicos y mayor eficacia para reducir los síntomas negativos de la esquizofrenia. Tiene, además, gran afinidad por los subtipos de receptores de la dopamina.

Risperidona

Antagonista potente de 5-HT_{2A} y D₂. La fórmula más reciente en el diseño de fármacos antiesquizofrénicos atípicos es combinar ambas propiedades en una sola molécula.

Metisergida

Es un congénere del LSD y de la metilergonovina. Bloquea receptores 5HT_{2A} y 5-HT_{2C}, pero parece tener propiedades de agonista parcial en algunas preparaciones. Inhibe los efectos vasoconstrictores y presores de la 5-HT, lo mismo que las acciones de ésta sobre diversos tipos de músculo liso extravascular.

Se usa en el tratamiento profiláctico de la migraña y otras cefalalgias vasculares. Carece de beneficios cuando se administra durante las crisis de jaquecas o de migraña agudas. Se ha empleado también para combatir la diarrea y la mala absorción en pacientes con tumores carcinoides y, puede ser beneficioso en el síndrome de vaciamiento rápido subsecuente a gastrectomía.

Ciproheptadina

Con una estructura similar a la de los antagonistas H₁ del grupo de las fenotiazinas, que le confieren la propiedad de ser un antihistamínico eficaz (alergias cutáneas, prurito, urticaria por frío), la ciproheptadina es un eficiente bloqueador de la acción de la 5-HT sobre los receptores 5-HT₂ del músculo liso. Sus propiedades anticolinérgicas y sus efectos a nivel del SNC, son débiles.

Como bloqueador 5-HT₂, es empleado en el síndrome de vaciamiento rápido subsecuente a una gastrectomía, en la hipermotilidad intestinal de los carcinoides y en la profilaxia de la jaqueca o migraña.

También se le utiliza para atenuar los efectos sexuales adversos provocados por el antidepresivo tricíclico fluoxetina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elaine Sanders-Bush y Steven E. Mayer. Agonistas y antagonistas de los receptores de 5-Hidroxitriptamina. En: "Las Bases Farmacológicas de la terapéutica", J. Hardman, L. Limbird, P. Molinoff, R. Ruddon y A. Goodman Gilman. Novena Edición, Vol I, pp. 265-280. Mc Graw-Hill-Interamericana, Traducción al Español, México, 1996.
2. G. Kilpatrick, K. Bunce, y M. Tyers. 5-HT₃ Receptors. *Medicinal Research Reviews*, **10** (4): 441-475 (1990).
3. Stephen J. Peroutka. Fármacos eficaces para el tratamiento de la migraña. En: "Las Bases Farmacológicas de la terapéutica", J. Hardman, L. Limbird, P. Molinoff, R. Ruddon y A. Goodman Gilman. Novena Edición, Vol I, pp. 521-538. Mc Graw-Hill-Interamericana, Traducción al Español, México, 1996.
4. Velazquez. Farmacología, A. Velasco, P. Lorenzo, J. Cerrano y F. Andrés-Trelles. Decimosexta Edición. Interamericana- Mc Graw-Hill. Madrid, 1993.