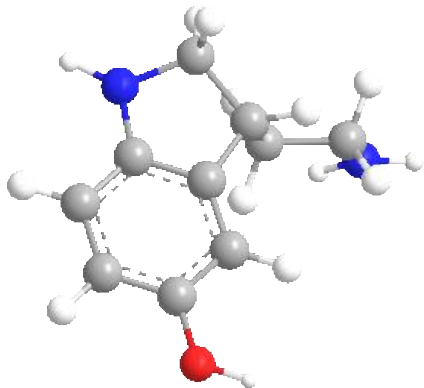


RECEPTORES DE SEROTONINA (5-HIDROXITRIPTAMINA)



La molécula 5-hidroxitriptamina se aisló inicialmente en extractos de intestino, recibiendo el nombre de «enteramina»; y, poco después, en el suero coagulado (de ahí el nombre de serotonina).

Hoy día, serotonina, 5-hidroxitriptamina o su abreviatura (5HT) se usan de manera indistinta. Así lo haré en el texto que sigue.

La serotonina actúa como neurotransmisor en el Sistema Nervioso Central, y como «hormona» en el sistema vascular periférico.

BIOSÍNTESIS, DISTRIBUCIÓN Y DEGRADACIÓN

La concentración de la 5-hidroxitriptamina es máxima en tres órganos:

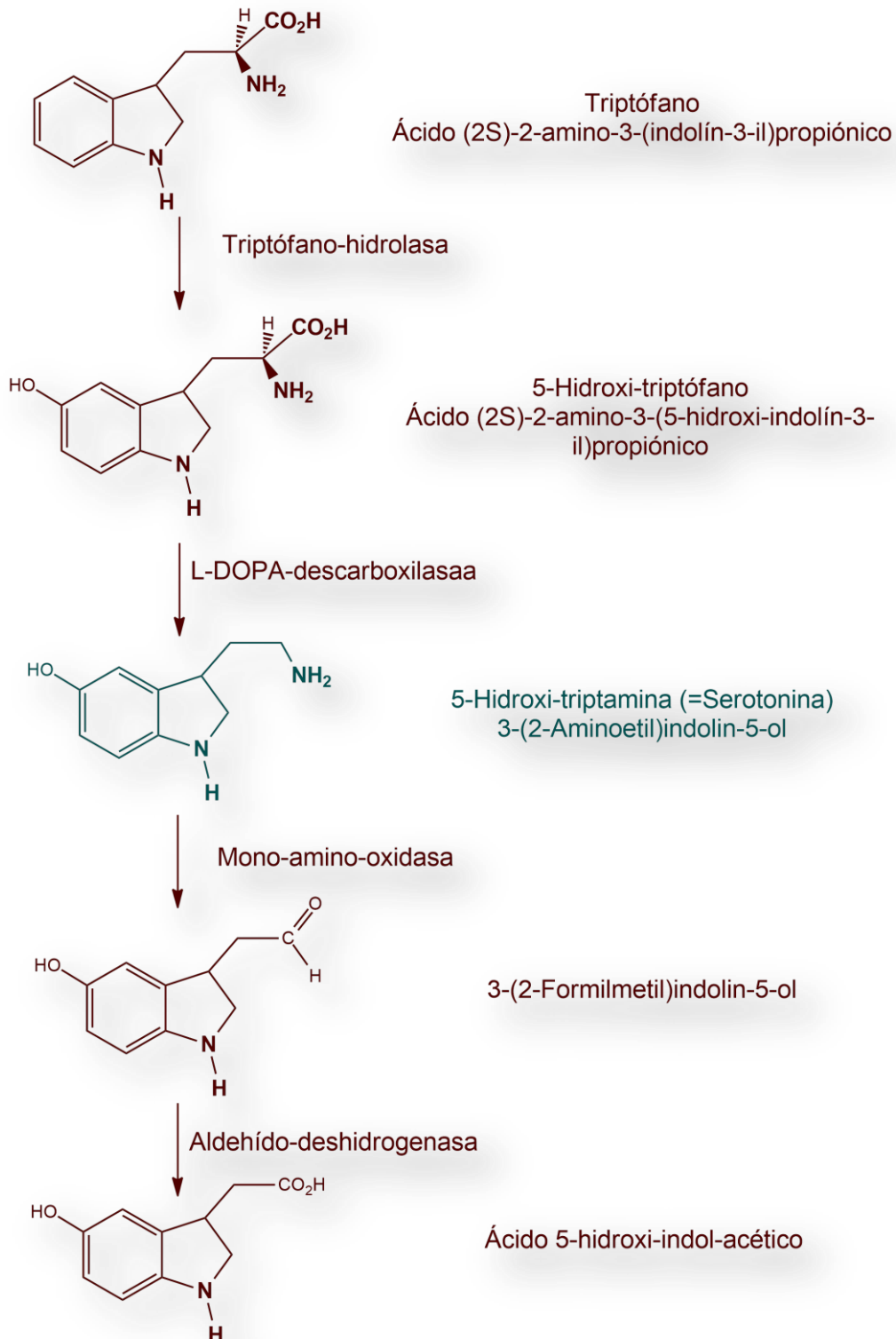
- **Pared intestinal.**- Alrededor del 90% de toda la serotonina del organismo se halla en las células *entero-cromafínicas*, un tipo de células endocrinas que se hallan intercaladas entre las células de la musculatura lisa gástrica e intestinal. Desde el punto de vista embriológico, las células *entero-cromafínicas* derivan del tubo neuronal, al igual que las células de la médula adrenal.
- **Sangre.**- Se localizan en las plaquetas, en cuyo interior se acumulan mediante transporte activo. La serotonina se segrega cuando se forma un coágulo (agregado de plaquetas).
- **Sistema Nervioso Central.**- Actúa como neurotransmisor. Su mayor concentración se presenta en el cerebro medio.

La mayor parte de la serotonina (5-hidroxi-triptamina) del organismo se sintetiza a partir del aminoácido L-triptófano, siguiendo una ruta bioquímica similar a la [síntesis de adrenalina](#) y noradrenalina a partir del aminoácido L-tirosina.

Etapas de la biosíntesis:

- 1.- El L-triptófano se *hidroxila* hasta *5-hidroxitriptófano*, reacción que tiene lugar en el Sistema Nervioso Central y en las células *cromafínicas* de la pared gástrica e intestinal, pero no en las plaquetas.
- 2.- El *5-hidroxitriptófano* se *descarboxila* hasta *5-hidroxitriptamina*, reacción catalizada por una enzima con poca especificidad de sustrato con actividad *descarboxilasa de L-aminonácidos* (también participa en la síntesis de catecolaminas e histamina).

Las plaquetas se cargan de 5HT durante la circulación de la sangre por el tejido intestinal, donde la concentración de serotonina es elevada.



Etapas de la degradación de serotonina:

- 1.- *Desaminación oxidativa*, catalizada por la enzima *monoamino-oxidasa-A*.

- 2.- Oxidación ulterior hasta *ácido 5-hidroxi-indolacético*. [La concentración urinaria del **ácido 5-hidroxi-indol-acético** es el parámetro bioquímico usado para inferir la concentración corporal de serotonina].

RECEPTORES PARA LA 5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA).-

La farmacodinamia y farmacología de la serotonina solo se explica si se acepta la existencia de distintos tipos de receptores en diversos tejidos.

La clonación de los genes que codifican la síntesis de algunos receptores y los estudios fenotípicos en ratones *knockout*, han identificado hasta 14 subtipos de receptor *serotoninérgico*. Éstos se encuadran en siete clases (5-HT₁₋₇)

- 1.- **Receptores 5-HT₁**.- Se localizan principalmente en el cerebro. Se han subdividido en función de su distribución en el tejido nervioso, y su especificidad farmacológica. Son receptores pre-sinápticos inhibidores.
 - a. **5-HT_{1A}**.- Están relacionados con el humor, la conducta, la regulación del ciclo sueño-vigilia, y circuitos neuronales relacionados con el aprendizaje. Los polimorfismos de este receptor se relacionan con mayor susceptibilidad a conductas de abuso.
 - b. **5-HT_{1B}** y **5-HT_{1D}**- [El receptor 5-HT_{1C} ha sido declarado como no existente, reclasificándolo como 5-HT_{2C}]. Los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} se expresan en las células que tapizan los vasos sanguíneos cerebrales. Estos receptores son la diana de [fármacos antimigrañosos](#) (*Sumatriptán* y análogos). Los receptores 5-HT_{1B} también están presentes en los vasos coronarios. La activación de estos receptores en el tejido cardíaco justifica los efectos adversos de tipo cardíaco de los «triptanos» (*Sumatriptán* y análogos).
- 2.- **5-HT₂**.- Si bien también se hallan en el Sistema Nervioso Central, su presencia es más significativa en tejidos periféricos. En el estado fisiológico normal este receptor es poco trascendente. Sin embargo, su importancia aumenta notoriamente en determinadas patologías, como el asma y la trombosis vascular.
 - a. **5-HT_{2A}**.- La interacción de la serotonina (5-HT) con este subtipo de receptor explica las acciones sobre la musculatura lisa y las plaquetas. La activación de este subtipo de receptor explica los efectos conductuales (alucinaciones) del LSD (*Dietil-amida del ácido lisérgico*). Estos receptores están asociados a la [fosfolipasa-C](#), estimulando la formación de *inositol-trifosfato*.

- 3.- **5-HT₃**.- Este subtipo de receptor *serotoninérgico* es excepcional al tratarse de un canal de membrana. La interacción de la serotonina con este subtipo de receptor no activa un segundo mensajero. La conformación cuaternaria del receptor es *pentamérica* (al igual que muchos receptores que son, o están asociados, a canales iónicos – tal es el caso del [receptor GABA_A](#)). El receptor 5-HT₃ se localiza en el sistema nervioso periférico, sobre todo en neuronas sensoriales *nociceptivas*, del sistema nervioso autónomo, y neuronas del sistema entérico. Estos receptores son también abundantes en el área postrema (una región del tronco cerebral relacionada con el reflejo del vómito). El polimorfismo de este receptor está relacionado con un incremento de la susceptibilidad a la náusea y vómito.
- 4.- **5-HT₄**.- Se localizan en cerebro, tracto gastrointestinal, vejiga urinaria y corazón. Está muy implicado en la actividad peristáltica intestinal. Los ratones con déficit fenotípico del receptor 5-HT₄ muestran alteraciones en la conducta alimentaria y en su reacción al estrés.
- 5.- **5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇**.- Apenas se dispone de información sobre ellos, más allá de su presencia en el Sistema Nervioso Central y otros tejidos.

Fármacos (agonistas y antagonistas) que interaccionan con receptores 5-HT.-

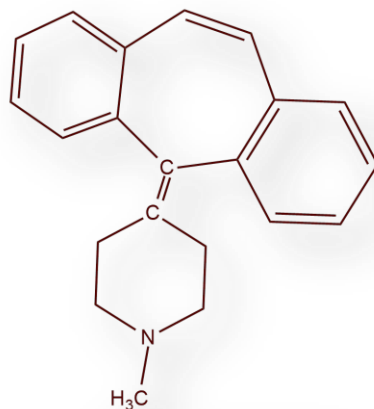
- **Agonistas selectivos sobre el receptor 5-HT_{1A}**: el *8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino)tetralina* tiene una potente acción hipotensora, pero sin utilidad terapéutica.
- **Agonistas del receptor 5-HT_{B/D}**: son los «triptanos» (*Sumatriptán* y derivados), tratamiento electivo de las migrañas.
- **Antagonistas del receptor 5-HT_{2A}**: (*Dihidroergotamina*, *Metisergida*, *Ciproheptadina*, *Ketanserina*, *Ketotifen*, *Pizotifen*). Estos fármacos interactúan también con receptores adrenérgicos α₂ y receptores *histaminérgicos*. *Dihidroergotamina* y *Metisergida* se usan de preferencia en [profilaxis migrañosa](#). Otros antagonistas 5-HT₂ se utilizan en el tratamiento de «tumores carcinoides» (véase más adelante en este mismo texto).
- **Antagonistas receptor 5-HT₃**: (*Dolasetron*, *Granisetron*, *Ondansetron*, *Palonosetron* y *Tropiseron*). Son usados como potentes antieméticos (control anticipatorio de las náuseas y vómitos asociados a los [tratamientos de quimioterapia](#)).
- **Agonistas 5-HT₄**: estimulantes del peristaltismo (acción «pro-cinética»). *Metoclopramida* (una *ortopramida*) es agonista 5-HT₄, además de bloquear los receptores *dopaminérgicos*. Otros fármacos más selectivos (*Cisaprida* y

[Tegaserod](#) se introdujeron para el tratamiento del «colon irritable», siendo posteriormente retirados por sus efectos adversos de tipo cardiovascular.

SÍNDROME CARCINOIDE.-

El «[síndrome carcinoide](#)» [Creutzfeld W., Stockmann F. *Carcinoids and carcinoid syndrome*. 1987; **82** (Suppl. 58): 4-16] es un tumor neuroendocrino de las células *entero-cromafínicas* del intestino delgado, con la pronta aparición de metástasis hepáticas. Este tipo de tumores segregan una variedad de «mediadores químicos», de los que la serotonina (5-hidroxitriptamina) es el más abundante. Otros productos segregados por las células *entero-cromafínicas* que se han malignizado incluyen la *Sustancia P*, *Bradicinina* y diversas *prostaglandinas*. La excesiva secreción de estas sustancias en el torrente sanguíneo desencadena una serie de síntomas que remedan las de una reacción anafiláctica (rubor, hipotensión, diarrea, constricción bronquial, vértigo y síncope). Una de las complicaciones más importantes del «síndrome carcinoide» es la fibrosis de las válvulas cardíacas que da lugar a estenosis valvular.

El diagnóstico del «síndrome carcinoide» se realiza mediante la determinación urinaria del *ácido 5-hidroxi-indol acético*, principal metabolito de la serotonina (ver al comienzo del artículo).



CIPROHEPTADINA

4-(5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-iliden)-1-metilpiperidina

La [Ciproheptadina](#) (antagonista 5-HT₂) es efectiva para la [remisión parcial del «síndrome carcinoide»](#).

Otra aproximación terapéutica es la administración de [Octreótido](#) (*Sandostatin*®) (un análogo de la *somatostatina* de «Vida

Media» larga). Otros análogos de «Vida Media» larga de la *somatostatina* son *Vapreótido* y *Lanreótido*. [*Somatostatina* es un polipéptido hipotalámico con una estructura primaria de 14 aminoácidos, a veces formando un dímero (28 aminoácidos). Su estructura secundaria es circular. Se han identificado no menos de cinco receptores para este péptido. Inhibe la secreción de *tirotrófina* (TSH) y *corticotrofina* (ACTH) (desde la glándula pituitaria); y glucagón e insulina (desde el páncreas

endocrino). También se halla involucrado en la secreción de «mediadores» intestinales; así como en las vías de percepción dolor en el Sistema Nervioso Central].

HIPERTENSIÓN PULMONAR.-

La hipertensión pulmonar es una grave enfermedad caracterizada por la progresiva remodelación de árbol vascular pulmonar. Se produce un importante aumento de la presión arterial pulmonar, con fracaso ventricular derecho (la cavidad desde donde la sangre se envía a la circulación pulmonar – «circulación menor» como se decía antaño). El tratamiento es difícil. El cuadro clínico es mortal, incluso con las muy limitadas opciones farmacológicas hoy disponibles.

El papel de la *5-hidroxitriptamina* en este grave cuadro clínico se [descubrió accidentalmente](#). *Dexfenfluramina* es un análogo del *Benfluorex* (*Mediator*®). Ambos medicamentos se retiraron por los graves efectos adversos sobre las válvulas cardíacas y la hipertensión pulmonar asociada. Pronto se descubrió la implicación de la serotonina (*5-hidroxitriptamina*) en este proceso. Al parecer, la serotonina promueve el crecimiento de las células musculares lisas de las arterias pulmonares con el resultado de la vasoconstricción arterial pulmonar. Estos fármacos bloquean el sistema de transporte de serotonina. La mayor concentración de serotonina desencadena, o contribuye de modo significativo, al daño valvular y el desarrollo de hipertensión pulmonar. Se puede hallar información complementaria en la siguiente referencia bibliográfica: [MacLean M.R. Pulmonary hypertension and the serotonin hypothesis: were are we now? Int. J. Clin. Pract. \(Suppl.\) 2007: 27-31.](#)

Para información detallada sobre receptores *serotoninérgicos* en el Sistema Nervioso Central consultar la página [web: Receptores 5-HT en el Sistema Nervioso Central](#).

Zaragoza, a 21 de junio de 2018

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza