

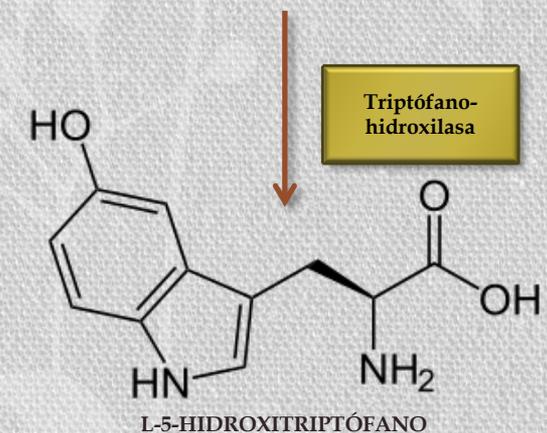
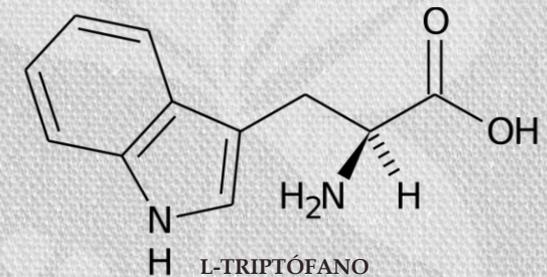


TEMA 12

SEROTONINA

INTRODUCCIÓN

- Autacoide
- Data del s. XX
- 1948 → Rapport, Green y Page
 - ✓ Sustancia en suero (*serum*) vasoconstrictora
 - Serotonina (5-HT)
 - ✓ En intestino ↑ motilidad GI
- 1953 → SNC → NT
- Actualmente → ninguna región del SNC de los mamíferos carece de inervación serotoninérgica
- Síntesis
 - ✓ A partir l-triptófano (dieta)
 - ✓ Captado células enterocromafines (células de Kulchitsky) y neuronas serotoninérgicas



INTRODUCCIÓN

- Almacenamiento

- ✓ En estructuras vesiculares → protegida de MAO

- Liberación

- ✓ Células enterocromafines

- Diversos estímulos

- Nerviosos, químicos (gastrina) y mecánicos (compresión)

- Pasa así a la sangre

- Parte captada por hígado y endotelio vascular (pulmonar) → biotransformada

- Incorporada en las plaquetas → liberada si agregación

- ✓ Neuronas serotoninérgicas del SNC

- Por despolarización y entrada de Ca^{2+} en el terminal sináptico

- Parte actúa sobre R

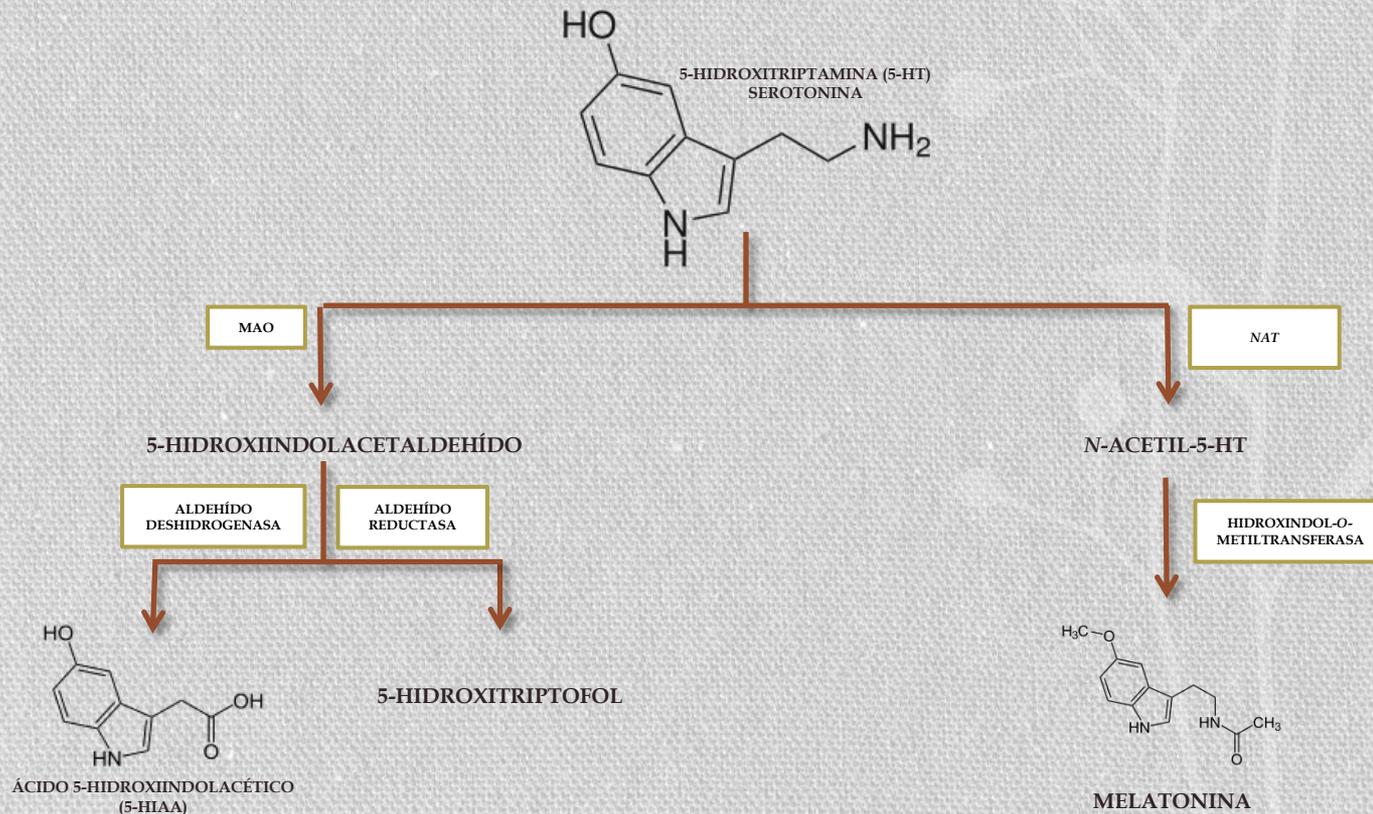
- Parte difunde al espacio extracelular

- Parte es recaptada → sistema de transporte específico y de ↑ afinidad (terminación nerviosa)

INTRODUCCIÓN

- Metabolismo

- ✓ Por la MAO (tipo A)
- ✓ Aldehído deshidrogenasa
- ✓ Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)
 - Inactivo (espacio extracelular y LCR)



RECEPTORES

- Ensayos con órganos aislados → 2 tipos respuesta a serotonina:
 - ✓ Bloqueada por morfina → R serotoninérgicos M
 - ✓ Bloqueada por dibenamina → R serotoninérgicos D
- Estudios posteriores → 7 tipos de R serotoninérgicos
 - ✓ 5-HT₁-5-HT₇ → todos, salvo 5-HT₃, acoplados a proteína G
- Diferentes perfiles farmacológicos
 - ✓ 5 subtipos 5-HT₁ (5-HT_{1A} - 5-HT_{1F})
 - ✓ 3 subtipos 5-HT₂
- Complementada con agonistas y antagonistas → selectivos
 - ✓ Usos clínicos o fines experimentales
- Localización amplia
 - ✓ SNC → presinápticos y postsinápticos
 - ✓ Tejidos periféricos
- Sistema serotoninérgico → de los + complejos → involucrado:
 - ✓ Regulación y modulación **f(x) fisiológicas**
 - ✓ Fisiopatología de diversas **enfermedades** dentro y fuera del SNC

FUNCIONES FISIOLÓGICAS

- SNC + SNP → amplia variedad

✓ Regulación del apetito

✓ Estado emocional

✓ Comportamiento sexual

✓ Actividad motora

✓ Regulación del sueño

✓ Regulación de la presión arterial

✓ Termorregulación

✓ Comportamiento agresivo

✓ Aprendizaje y memoria

✓ Modulación del dolor

✓ Regulación de la función suprarrenocortical

I. Motilidad intestinal

- Células enterocromafines → síntesis, almacenamiento y liberación
- Puede facilitar el reflejo peristáltico o bien relajar el tubo digestivo
- Control de la motilidad intestinal → depende de interacción con los R

FUNCIONES FISIOLÓGICAS

II. Regulación del sueño

- Controversia
- Al principio → iniciación y mantenimiento del sueño
- + reciente → neuronas del núcleo dorsal del rafe
 - ✓ + activas al despertar
 - ✓ Actividad ↓ sueño de ondas lentas
 - ✓ Actividad abolida en REM
- Este y otros estudios → serotonina ejerce efecto facilitador y promueve el estado de alerta
- Causa contradicción
 - ✓ Modulación ejercida por múltiples R pre y postsinápticos → respuestas ≠ u opuestas
 - ✓ Compleja interacción entre múltiples sistemas de NT

FUNCIONES FISIOLÓGICAS

III. Regulación de la función suprarrenocortical

- Clave en regulación del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal
- Involucrada en estimulación de la secreción de hormona corticotropa (ACTH) durante el estrés
- Se almacena en células perivasculares → regulador local en la glándula suprarrenal

IV. Efectos sobre musculatura vascular

- Depende → interacción con los distintos R presentes en los vasos
- Puede producir
 - ✓ Contracción de arterias y venas
 - ✓ Liberación de factores endoteliales → relajación

V. Efectos CV

- Inotrópicos y cronotrópicos positivos
- Concentraciones ↑
 - ✓ Liberación de NA (miocardio) → efecto inotrópico positivo
 - ✓ Fibroplasia de las válvulas cardíacas → síndrome carcinoide

FUNCIONES FISIOLÓGICAS

VI. Efectos sobre las plaquetas

- No es sintetizada en plaquetas
- Es recaptada por transporte activo dependiente de Na^+
- Contacto plaquetas \leftrightarrow endotelio lesionado
 - ✓ Liberación de factores (ADP, trombina y TX A_2)
 - ✓ Agregación plaquetaria y liberación de 5-HT
- 5-HT \rightarrow agregación plaquetaria y produce vasoconstricción a través de los R (5-HT_{2a})

ESTADOS PATOLÓGICOS

I. Migraña

- Trastorno neurológico crónico y familiar
- Ataques recurrentes unilaterales y pulsátiles
- Intensidad variable
- Por lo general → náuseas y vómitos
- Duración = 4-72 h
- Prevalencia
 - ✓ ♀ > ♂
 - ✓ 35-45 años → ↓ frecuencia e intensidad al ↑ edad
- Se reconocen 7 subtipos de migraña. *Grosso modo* 2 grupos:
 - ✓ Migraña sin aura (migraña común) → la+ frecuente (80% de los casos)
 - ✓ Migraña con aura (migraña clásica) → 15% de los casos

ESTADOS PATOLÓGICOS

I. Migraña (cont.)

Desencadenante



Dilatación de los vasos intracraneales extracerebrales



Activación del trigémino (liberación de NP)



Inflamación neurogénica (dilatación de los vasos de las meninges, extravasación de proteínas plasmáticas, activación de las plaquetas, degranulación de mastocitos)



Liberación de factores proinflamatorios (bradicinina, H)



Mayor sensibilidad de las fibras nerviosas

Transmisión del dolor

Disminución del umbral

ESTADOS PATOLÓGICOS

I. Migraña (cont.)

- Participación de 5-HT en la fisiopatología de la migraña → 2 observaciones:
 - ✓ ↓ niveles de 5-HT en sangre y plaquetas al comienzo del proceso e ↑ en niveles de 5-HIAA en orina durante el ataque migrañoso
 - ✓ Administración i.v. de 5-HT o agonistas 5-HT (ergotamina o dihidroergotamina) → aborta el desarrollo de dolor de cabeza espontáneo
- Deducción
 - ✓ Sistema serotoninérgico y, en concreto, algún R de 5-HT → diana para el tratamiento de la migraña
- Fármacos más eficaces → agonistas 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} (Triptanes)
 - ✓ Actúan sobre componentes que participan en la activación del sistema neurovascular

ESTADOS PATOLÓGICOS

II. Bulimia nerviosa

- 5-HT → modulador del apetito
 - ✓ ↓ actividad serotoninérgica → ↑ la ingesta de comida
 - ✓ ↑ actividad serotoninérgica → ↓ la ingesta de comida
- ≠ estudios sugieren que ♀ con bulimia nerviosa → ↓ actividad serotoninérgica

III. Demencia

- Anomalías → involucrado en síntomas comportamentales y psicológicos de la demencia (estado depresivo, ansiedad, agitación y agresividad)
- Pacientes con Alzheimer + síntomas psicóticos → ↓ concentración de 5-HT

IV. Respuesta al alcohol

- Una disf(x) de la NT serotoninérgica central → alcoholismo
- Podría estar asociada con 3 patrones comportamentales fundamentales:
 - ✓ Agresión impulsiva
 - ✓ Estado de humor negativo
 - ✓ ↓ respuesta a la ingesta de alcohol

ESTADOS PATOLÓGICOS

V. Ansiedad

- Papel no del todo esclarecido
 - ✓ Estudios experimentales → alteraciones en los R
 - ✓ Datos clínicos → disf(x) del sistema serotoninérgico
- Relación inversa densidad R → puntuación ansiedad en test de personalidad

VI. Síndrome carcinoide

- Conjunto de síntomas → individuos con tumores carcinoides (células enterocromafines)
- Pueden localizarse en:
 - ✓ Intestino delgado, colon y apéndice
 - ✓ Segregan cantidades excesivas de 5-HT, entre otras sustancias
- Síntomas más comunes

Rubefacción	Diarrea
Broncoconstricción	Hipotensión

- Prueba diagnóstica → análisis de 5-HIAA en orina
 - ✓ Niveles del metabolito de la 5-HT aparecen ↑ en el 75% de los casos

ESTADOS PATOLÓGICOS

VII. Depresión

- El + frecuente de los trastornos del estado del ánimo
- Puede oscilar entre:
 - ✓ Cuadro muy leve (que bordea la normalidad)
 - ✓ Depresión grave (psicótica) → alucinaciones e ideas delirantes
- Causa de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo
- Además del riesgo de suicidio → > morbimortalidad (enfermedad cardíaca, cáncer)
- 2 tipos de síndrome depresivo
 - ✓ Depresión unipolar → oscilaciones del estado de ánimo siempre en la misma dirección
 - ✓ Trastorno bipolar → depresión alterna con la manía
- Depresión unipolar → no suele ser familiar (75% de los casos)
 - ✓ Asociada a acontecimientos vitales estresantes
 - ✓ Acompañada de síntomas de ansiedad y agitación
- ≈ 25% restante → patrón familiar
 - ✓ No relacionado con factores estresantes externos
 - ✓ Sintomatología algo distinta
- Distinción clínica → antidepresivos no ofrecen selectividad entre ambos cuadros

Depresión
reactiva

Depresión
endógena

ESTADOS PATOLÓGICOS

VII. Depresión (cont.)

1. Fisiopatología de la depresión

- Gran actividad investigadora sobre bases biológicas de la depresión y mecanismos de acción de los antidepresivos → poco se sabe de ellos
- *Hipótesis monoaminérgica* (precursor → Schildkraut (1965))
 - ✓ Principal punto de referencia
 - ✓ Sugiere principal motivo → déficit en NT por aminas biógenas (niveles ↓)
 - ✓ Resultados de múltiples estudios demuestran → participación de 5-HT y NA
 - Depleción de triptófano (precursor de 5-HT) → dieta sin este compuesto
 - Administración de α -metilparatirosina (inhibe la síntesis de NA)
 - ✓ Otras investigaciones
 - Papel regulador de la NA y la D en la afectividad positiva → como el estado de alerta, el placer y la motivación
 - ✓ NA y 5-HT no son NT independientes
 - La mayoría de las neuronas que sintetizan 5-HT → núcleos del rafe
 - Las que sintetizan NA → en el *locus coeruleus*

recaídas

interacción
recíproca

ESTADOS PATOLÓGICOS

VII. Depresión (cont.)

1. Fisiopatología de la depresión (cont.)

- ✓ 5-HT → complejo papel regulador de la actividad de las catecolaminas cerebrales
 - Proyectan terminaciones hacia otras regiones del cerebro
 - La corteza frontal → estado de ánimo
 - Hipotálamo → regulador del apetito
 - Amígdala → ansiedad y miedo
- Hipótesis monoaminérgica demasiado simplista → debe de haber otros mecanismos
 - ✓ Teorías basadas en equilibrio entre sistemas de NT y en regulación de R donde actúan esas monoaminas
 - ✓ Recientemente → otros mecanismos que afectarían a los procesos intracelulares que regulan la neuroplasticidad y la neurodegeneración
 - El estrés
 - Atrofia, muerte neuronal y, en algunas áreas, ↓ de la neurogénesis
 - Cambios funcionales y estructurales en la sinapsis
 - Los antidepresivos podrían actuar corrigiendo estas alteraciones
- Fármacos → inhibición de la recaptación de 5-HT (ISRS)

PRINCIPIOS ACTIVOS

- Modifican la f(x) serotoninérgica
- La 5-HT *per se* no tiene utilidad terapéutica alguna
- ≠ compuestos pueden
 - ✓ Modificar niveles endógenos de 5-HT en los tejidos
 - ✓ Actuar como agonistas en los diversos R de 5-HT
 - ✓ Bloquear sus efectos sobre dichos R

I. Agonistas de R 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}: triptanes

- Presencia de
 - ✓ ARNm y proteína del R 5-HT_{1B} en vasos meníngeos
 - ✓ R 5-HT_{1D} en nervios trigeminales periféricos y centrales
- Un agonista de ambos tipos de R produciría
 - ✓ Vasoconstricción → restaurar el tono normal de estos vasos durante la migraña
 - ✓ Inhibición de transmisión de estímulos nociceptivos al SNC → atenuaría la estimulación de liberación de NP de las terminaciones nerviosas trigeminales

PRINCIPIOS ACTIVOS

I. Agonistas de R 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}: triptanes (cont.)

- 1^{er} agonista → Sumatriptán (Imigran®)
- Eficaz para la cefalea migrañosa en el 70-80% de los pacientes
- Además alivia o reduce los síntomas asociados con la migraña
 - ✓ Náuseas, fotofobia y fonofobia
- Vía de administración
 - ✓ + eficaz por vía parenteral > vía intranasal > vía oral
 - ✓ Acortamiento del t que tarda en alcanzar la C_{máx}
- El 20-40% de los pacientes tratados sufren cefalea (moderada o grave) dentro de las 24 h siguientes → 2^a dosis de sumatriptán
- Búsqueda de
 - ✓ > Bd oral, efecto + rápido y > acción central
 - ✓ Prevención de cefaleas recurrentes
 - ✓ Posibilidad de ↓ efectos vasoconstrictores en las arterias coronarias

2^a
generación
de triptanes

PRINCIPIOS ACTIVOS

I. Agonistas de R 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}: triptanes (cont.)

- Actualmente existen 6 triptanes de nueva generación

Naratriptán (Naramig®)	Zolmitriptán (Zomig®)
Rizatriptán (Maxalt®)	Eletriptán (Relpax®)
Frovatriptán (Forvey®)	Almotriptán (Almográn®)

- Ventajas farmacocinéticas

- ✓ > lipofilia
- ✓ > Bd → dosis + ↓
- ✓ Absorción + rápida → respuesta + rápida
- ✓ t_{1/2} + larga → ↓ cefalea recurrente?

> penetración cerebral que sumatriptán

- No mejora perfil de vasoconstricción de las arterias coronarias
- Contraindicado
 - ✓ Enfermedades cerebrovasculares
 - ✓ Enfermedad isquémica cardíaca
 - ✓ HT no controlada

PRINCIPIOS ACTIVOS

II. Antagonistas de R 5-HT₂ (inespecíficos)

- Ciproheptadina, ketotifeno y pizotifeno → antagonistas no selectivos 5-HT₂
- Muestran afinidad también por R α-adrenérgicos e histaminérgicos
- Ketotifeno → acción antiH
- Ciproheptadina y pizotifeno → estimulantes del apetito
 - ✓ Ciproheptadina → ↓ síntomas del síndrome carcinoide

III. Antagonistas de R 5-HT₃

- Ondansetrón, granisetron, palonosetrón y tropisetron → UH o DH (▲)
- Antieméticos → prevenir náuseas y vómitos asociados a quimioterapia y radioterapia
- Actualmente en desarrollo con otras aplicaciones
 - ✓ Alteraciones del conocimiento, adicción a drogas, psicosis, trastornos de ansiedad
 - ✓ Poca información disponible sobre los resultados de estos estudios
 - ✓ Mayoría de EC → ondansetrón (perfil similar para granisetron)

PRINCIPIOS ACTIVOS

IV. Agonistas de R 5-HT₄

- Cleboprida, levosulpirida, metoclopramida y cinitaprida
- Agonistas totales o parciales en la pared digestiva → acción procinética
- Algunos → efectos antiD y anti-5-HT₃
 - ✓ P.e. metoclopramida → antiemético
 - ✓ Precaución → reacciones extrapiramidales

V. Fármacos activos sobre R 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇

- Desconocimiento implicaciones funcionales de los subtipos del R 5-HT₅ → no se ha desarrollado agonistas/antagonistas
- 5-HT₆ → antagonismo podría ser diana en depresión y deterioro cognitivo
 - ✓ Aún no es posible calibrar relevancia terapéutica
- 5-HT₇ → similar
 - ✓ Algunos agonistas selectivos → en estudio
 - ✓ Entre las posibles dianas terapéuticas
 - Patología depresiva, trastornos que cursan con ansiedad, trastornos del ritmo circadiano y la migraña

PRINCIPIOS ACTIVOS

VI. Antiserotonérgicos inespecíficos

- 2 grupos
 - ✓ Antipsicóticos atípicos
 - ✓ Antiserotonérgicos propiamente dichos

1. Antipsicóticos atípicos

- Perfil mixto → antagonistas 5-HT (preferentemente 5-HT₂) y dopaminérgico
- Alternativa consolidada en tratamiento de esquizofrenia
- Clozapina, risperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona, entre otros → eficacia antipsicótica sin efectos extapiramidales

2. Antiserotonérgicos inespecíficos

- Ciproheptadina, pizotifeno

PRINCIPIOS ACTIVOS

VII. Modificadores de la síntesis, captación y metabolismo de la 5-HT

1. Aumentan la formación de 5-HT

- Son los precursores de su síntesis → estimula la síntesis en las neuronas serotoninérgicas
 - ✓ Triptófano y el 5-hidroxitriptófano (suspendido)
- Posibilidades terapéuticas → ↑ la actividad en el tratamiento
 - ✓ Dolor crónico, algunos síndromes depresivos, mioclonía postanóxica

2. Inhiben la síntesis de 5-HT

- Fenfluramina: no comercializada por efectos CV
- Otros: paraclorofenilalanina y paracloroanfetamina → uso experimental

3. Inhiben la recaptación de S

- Agentes antidepresivos → inhiben la recaptación de 5-HT en el terminal nervioso (ISRS)
- Algunos pueden inhibir la recaptación de NA
- Los más selectivos son: fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina
- Otros: sertralina, citalopram, escitalopram

PRINCIPIOS ACTIVOS

VII. Modificadores de la síntesis, captación y metabolismo de la 5-HT (cont.)

4. Inhiben el metabolismo

- Inhibidores de la MAO
 - ✓ De tipo A (clorgilina: no comercializado)
 - ✓ De tipo B (selegilina)

5. Destruyen la terminación serotoninérgica

- Ninguno comercializado

**“No podemos resolver
problemas pensando de la
misma manera que cuando
los creamos”**

Albert Einstein