

## SEROTONINA

Se sintetiza y localiza en el SNC (10%) y en las células enterocromafines del tracto GI (80%). Solamente se localiza, también, en las plaquetas (9%) y en pequeñas proporciones se sintetiza en la glándula pineal (1%) y es el precursor de la melatonina (hormona liberada durante el sueño)

En las células enterocromafines, que es donde se encuentra en mayor proporción, se sintetiza a partir del aminoácido “Trp” procedente de la dieta. Este “Trp” a partir de distintos sistemas enzimáticos se transforma en serotonina, que se almacena en vesículas, asociadas a ATP y a cationes divalentes.

Distintos estímulos producen la liberación de la serotonina vesicular que se dirige a sangre, y parte será captada por el hígado y el endotelio vascular, donde se encuentra la enzima MAO que se encarga de su degradación y su transformación en ácido 5-indolacético, que es eliminado por vía renal:

La parte que no ha sido captada pasa a las plaquetas donde se almacena y, sólo se libera durante los procesos de agregación plaquetaria.

La serotonina del SNC actúa como nt, y también se sintetiza a partir del “Trp”, y se almacena en vesículas. Ante la despolarización de la membrana y con la entrada de  $Ca^{2+}$  al interior de las terminales sinápticas se produce la liberación de la serotonina que ejercerá su acción en la neurona post-sináptica.

### Receptores de serotonina

- *Receptor 5-HT<sub>1</sub>* → hay distintos subtipos. Se localiza en el SNC. Actúa ligado a proteínas G e inhibe la acción de la adenilato ciclasa, siendo en general un receptor inhibitorio. También se localiza en las terminales nerviosas noradrenérgicas disminuyendo la liberación de NA. En los vasos sanguíneos produce la liberación de “NO” y con ello un efecto vasodilatador, a excepción de los vasos cerebrales en los que tiene acción vasoconstrictora. Se utilizan fármacos agonistas = *Sumatriptán* (anti-migrañosos)
- *Receptor 5-HT<sub>2</sub>* → ligado a proteínas G. Actúa sobre fosfolipasas aumentando la cantidad de  $Ca^{2+}$  intracelular. Produce un efecto excitatorio. Se localiza en los vasos sanguíneos, en la corteza cerebral, en los ganglios basales y en el SNC.

### Efectos:

- En los vasos renales y pulmonares = vasoconstricción
- En la musculatura lisa no vascular = vasoconstricción
- En el útero y a nivel GI = estimula las contracciones
- En plaquetas = favorece la agregación plaquetaria

Uso de fármacos antagonistas = *Ketanserina*

- *Receptor 5-HT<sub>3</sub>* → actúa sobre los canales iónicos. Se localiza en el SNC, en el área postrema (centro del vómito) y en las terminaciones del tracto GI. Uso de fármacos antagonistas = *Ondansetrón* (antieméticos)
- *Receptor 5-HT<sub>4</sub>* → actúa ligado a adenilato ciclasa. Se localiza en el SNC y en todo el tracto GI (acción procinética: estimula las secreciones) Uso de fármacos agonistas = *Metoclopramida* (benzamidas)
- *Receptor 5-HT<sub>5</sub>* → en el SNC
- *Receptor 5-HT<sub>6</sub>* → en el hipotálamo
- *Receptor 5-HT<sub>7</sub>* → en el tubo digestivo. Semejante al receptor 5-HT<sub>4</sub>

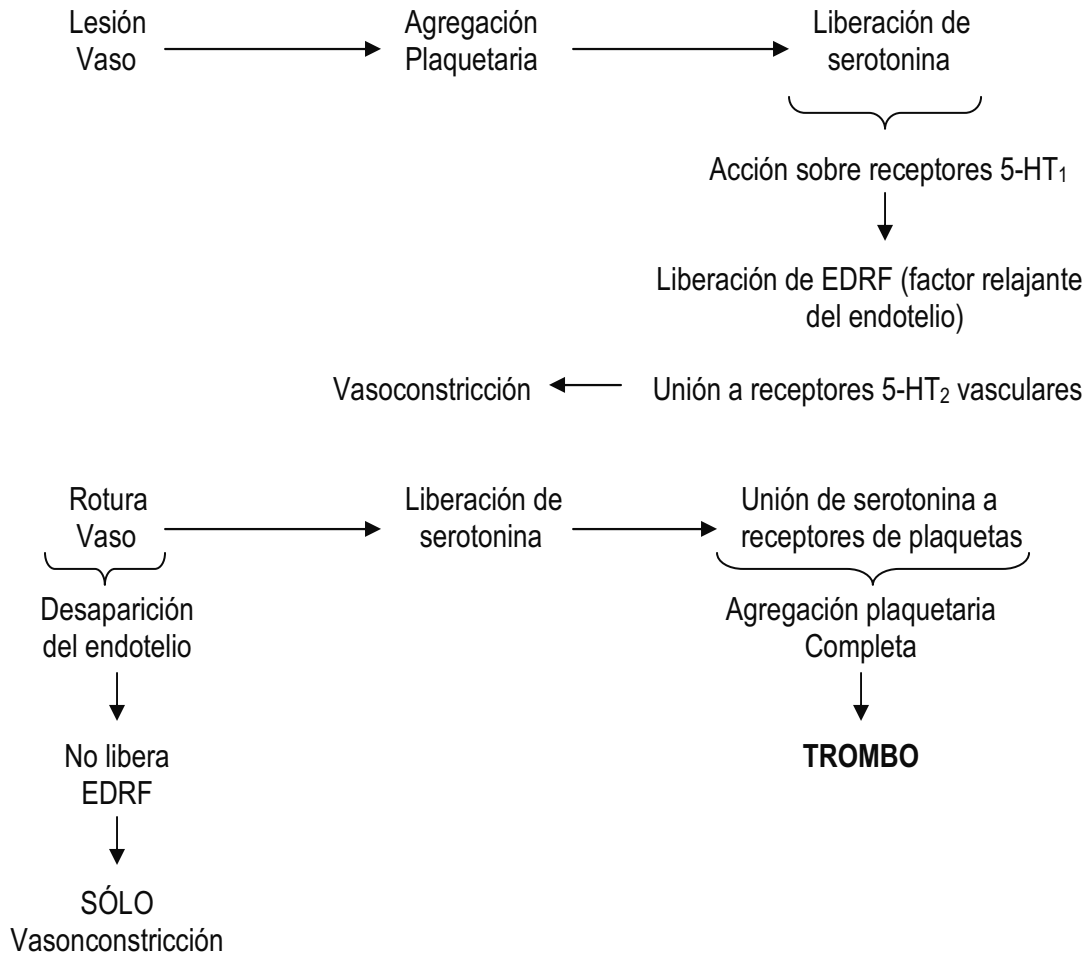
### Acciones de la serotonina

Participa en muchos procesos fisiológicos y también en algunos patológicos:

- Produce contracción GI ó hipermotilidad, al actuar sobre receptores 5-HT<sub>2</sub>, localizados en el músculo liso GI. Esta acción es directa
- Al liberarse la serotonina de las células enterocromafines se une a los receptores 5-HT<sub>3</sub>, de los ganglios parasimpáticos del tracto GI, y desencadena la liberación de Ach, la cual se une a sus receptores muscarínicos de la fibra lisa muscular y desencadena un aumento de la contracción GI. En este caso la acción de la serotonina es indirecta, al estar mediada por Ach.  
La serotonina liberada que se une a receptores 5-HT<sub>3</sub> también puede ejercer su acción sobre las neuronas miéntericas y las células enterocromafines, produciendo una mayor liberación de serotonina. Parte de esta serotonina liberada actúa sobre receptores 5-HT<sub>4</sub>, localizados en la membrana presináptica de las fibras postganglionares del parasimpático, desencadenando secreción de Ach.  
La serotonina que se une a receptores 5-HT<sub>4</sub> tiene un efecto procinético = aumento del peristaltismo
- A nivel vascular ejerce una acción compleja, pues dependerá del territorio sobre el que actúe:
  - Principalmente tiene acción vasconstrictora, al estimular los receptores 5-HT<sub>2</sub>, localizados en el músculo liso de los vasos (renales, pulmonares, etc.). Esta acción también se produce al estimular los receptores  $\alpha_1$ , a dosis muy altas de serotonina, y también cuando la serotonina se une a receptores 5-HT<sub>1-b</sub>, localizados en los vasos craneales. En los vasos pequeños, como los cutáneos, a bajas dosis o a dosis elevadas de determinados, se inhibe la vasoconstricción, al ejercerse un antagonismo sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub>; es el caso de la *Ketanserina*, que antes era utilizada como antihipertensor.
  - Tiene acción vasodilatadora, cuando estimula receptores 5-HT<sub>1</sub>, localizados en las terminaciones noradrenérgicas, disminuyendo la liberación de NA. Estos receptores también se sitúan en el endotelio

vascular, y al estimularse facilitan la liberación del factor relajante (“NO”), lo que desencadena vasodilatación.

- Participa en los cambios vasculares que acompañan a la migraña
- Normaliza el flujo sanguíneo en territorios implicados en la hipertensión, como espasmos coronarios y en la homeostasis vascular.



- En el SNC actúa sobre receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>
  - A través de receptores 5-HT<sub>1</sub>, localizados en las terminaciones nerviosas, está implicada en la inhibición de la transmisión dolorosa a nivel espinal y cerebral
  - Induce sueño por activación de receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>; por lo tanto con la utilización de antagonistas de estos receptores se produce vigilia. Estos antagonistas inhiben la síntesis y liberación de serotonina.
  - Regula la presión arterial y la frecuencia respiratoria, mediante activación receptores 5-HT<sub>1</sub>, también regulan la secreción de determinadas hormonas: LH, FSH, Prolactina, etc. mediado por activación de receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>

- Interviene en el centro del hambre, inhibiendo el apetito al estimular en especial los receptores 5-HT<sub>2</sub>, y en menor medida los 5-HT<sub>1</sub>
- Interviene en el vómito, al estimular receptores 5-HT<sub>3</sub> localizados en las zonas adyacentes al centro del vómito
- Está implicada en procesos patológicos como la ansiedad, al estimular receptores 5-HT<sub>1</sub>
- Y se piensa cierta implicación en procesos psicóticos y depresivos, mediados por receptores 5-HT<sub>2</sub>

## **Migraña**

También se la conoce como “jaqueca”, y es un tipo de cefalea.

Es una enfermedad neurológica caracterizada por la aparición recurrente de crisis cefálicas.

Sus síntomas son variados:

- Dolor pulsátil, en la zona de la sien, en la parte posterior y/o superior de la cabeza; de intensidad de moderada a severa
- Puede acompañarse de: fotofobia, fonfobia, náuseas y vómitos

Las crisis son espontáneas o pueden guardar relación con factores desencadenantes. Su origen es todavía relativamente incierto.

### Factores desencadenantes

- Factores genéticos
- Factores endógenos: factores hormonales
- Factores exógenos: alimentos (chocolate), olores
- Falta de sueño
- Predisposición ambiental: cambios en la presión atmosférica (típico en primavera y otoño)

### Teorías sobre su origen

Se debe a alteraciones vasculares en determinados vasos cerebrales. Como consecuencia de los factores desencadenantes, se produce una descarga neuronal anormal, responsable del AURA, que es la sensación que notan los pacientes migrañosos de que van a sufrir jaqueca. Así tiene lugar:

- Activación de las neuronas noradrenérgicas
- Activación de las neuronas serotoninérgicas, que por receptores 5-HT<sub>2</sub>, producen vasoconstricción cerebral, responsable de los primeros síntomas o prodromos, que suelen corresponderse con alteraciones visuales (luces)  
Al liberarse serotonina, se produce una inflamación perivascular, que determina la liberación de mediadores inflamatorios, como: PGs, cininas y una mayor liberación de serotonina. Todos estos mediadores actúan sobre receptores 5-HT<sub>1-b</sub>, desencadenando vasodilatación cerebral.

La vasodilatación estimula las terminaciones nerviosas nociceptivas, del nervio trigémino, y provoca que se el estímulo doloroso vaya a la corteza cerebral y se manifieste.

Como consecuencia de la activación del trigémino se liberan otros mediadores, péptidos en este caso: sustancia P, péptido intestinal vasoactivo (VIP), que van a potenciar la inflamación perivascular.

Por tanto la vasodilatación es la responsable del dolor. En las terminaciones del trigémino se encuentran receptores 5-HT<sub>1-d</sub> y f.

### Fármacos

#### a) Actúan de forma aguda, eliminando el dolor

➤ **Analgésicos** → como el **ASS**, el **ibuprofeno**, etc. que tienen acción directa sobre el centro del dolor o que ejercen vasoconstricción sobre los vasos cerebrales dilatados.

➤ **Agonistas 5-HT<sub>1</sub>**

- **SUMATRIPTÁN y derivados**: no son analgésicos y no eliminan cualquier dolor, ni ningún otro tipo de cefaleas vasculares, al ser vasoconstrictores de los vasos cerebrales con receptores 5-HT<sub>1-b</sub> (agonistas 5-HT<sub>1-b</sub>)

También son agonistas de receptores 5-HT<sub>1-d</sub> y f, por lo que actúan en las terminaciones del trigémino, disminuyendo la liberación de otros péptidos mediadores, e inhiben la transmisión dolorosa, al eliminar la inflamación perivascular.

Son eficaces en la fase aguda de la migraña, y no resultan el fármaco ideal, pues hay pacientes que no responden al tratamiento.

Su administración por vía oral, produce una absorción irregular y aumenta tiempo de efecto, en cambio la vía subcutánea aumenta la biodisponibilidad.

Las segundas dosis pueden ser más eficaces que la primera, aunque en efecto tiene menor duración (4-5 horas)

Estos fármacos **no producen** una **vasconstricción periférica**, sino a nivel cerebral, EXCLUSIVAMENTE

#### Reacciones adversas:

- debilidad
- en caso de que se administre por vía subcutánea, aparece dolor en la zona de la inyección
- **pesadez u opresión en el pecho (≈ infarto), por ello están contraindicadas en pacientes con cardiopatías**

Algunos derivados como el **Zolmitriptán y Rizatriptan**, tienen mejor absorción oral y **mayor duración de su efecto**.

- **Derivados ergóticos:** *Ergotamina* y *Dihidroergotamina* (derivados del cornezuelo del centeno). Son **agonistas parciales de los receptores 5-HT<sub>1</sub>, α, β y dopaminérgicos**. Generan vasoconstricción cerebral y periférica, al actuar sobre receptores α y β.

Reacciones adversas:

- **vasoconstricción periférica:** pueden provocar **isquemia y vasoespasmo coronario**
- al cerrar los vasos sanguíneos, se disminuye el flujo de sangre, y por ello pueden producir **calambres** en el abdomen o en los músculos voluntarios, y **parestesias** (sensación de hormigueo)
- **nauseas y vómitos**
- **contracción del útero**, por lo que están **contraindicados en el embarazo**

La duración de su efecto es de 12 – 24 horas y **puede provocar dependencia**, pues en crisis muy sucesivas, los pacientes aumentan su ingesta y aparece *toxicidad ergotamínica* (necesidad imperiosa de tomar la medicación), apareciendo vasoconstricción producida por la propia medicación.

**La interrupción súbita del tratamiento conlleva dolores de cabeza más intensos, producidos por vasodilatación.**

No han de tomarse más de 2 – 3 veces en semana, e ir reduciendo la cantidad paulatinamente.

**No han de administrarse junto con derivados del sumatriptán, pues se potencia la acción de la ergotamina**

Su administración ha de realizarse al inicio del dolor de cabeza.

b) Profilácticos. Antagonistas de receptores 5-HT<sub>2</sub>

- **METISERGIDA:** son también derivados del cornezuelo del centeno y tiene efecto agonista y antagonista. Son **antagonistas de receptores 5-HT<sub>2</sub>**, por lo que actúan **inhibiendo los síntomas** parcialmente. Su administración es por vía oral, y presentan algunos efectos adversos, como: nauseas, vómitos, etc. En general son **poco utilizados** por sus reacciones pirróticas.
- **CIPROHEPTADINA:** **antagonista inespecíficos**, que **ha servido para inhibir la migraña, al bloquear los receptores 5-HT<sub>2</sub>, receptores de histamina y de Ach** (muscarínicos)

Los efectos derivados del bloque de receptores 5-HT<sub>2</sub>, son:

- **Inhibición de la vasoconstricción inicial**
  - **Inhibición de la inflamación perivascular**
- } **Antimigrañoso**

Al bloquear los receptores 5-HT<sub>1</sub>, estimulan el apetito  
Al bloquear receptores de histamina, pueden utilizarse como antihistamínicos, en casos de alergia, aunque hay otros fármacos más adecuados. Reacciones adversas: somnolencia, sedación (al bloquear receptores de histamina) y acción anticolinérgica (serostomía)

○ *Otros profilácticos*

- **β-bloqueantes = PROPRANOLOL**: actúan como antagonistas de receptores 5-HT<sub>2-b</sub>, por ello se han utilizado en las migrañas asociadas a estados de ansiedad, a estados de hipertensión, etc. Tienen efectos adversos → hipotensión, bradicardia, impotencia, etc.
- **Antagonistas del Ca<sup>2+</sup> = FLUNARIZINA**: inhiben la contracción del músculo liso vascular, y en la migraña actúan como antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub>. Efectos adversos: fatiga, pesadez, aumento de peso. Se administran cuando están contraindicados los β-bloqueantes.
- **Antidepresivos tricíclicos = AMITRIPTILINA**
- **Antiepilépticos = VALPROATO DE SODIO; TOPIRAMATO**: este último está utilizándose actualmente para la prevención de la migraña. Se trata de un antagonista gabérgico (del GABA = nt inhibitorio). Efectos adversos: parestesias (sensación de hormigueo). Se utilizan en casos en que los que los fármacos anteriores están contraindicados.

c) Antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub>

**ONDANSETRÓN, GRANISETRÓN, TROPISETRÓN, DOLASETRÓN**

Estos fármacos actúan como antieméticos, inhibiendo los vómitos producidos por el tratamiento quimioterápico y/o radioterápico, al bloquear los receptores 5-HT<sub>3</sub>, localizados a nivel periférico y central (SNC)

A nivel periférico estimulan a las células enterocromafines, del tracto GI, para que liberen serotonina, que actuará sobre los receptores 5-HT<sub>3</sub>, localizados en las aferencias vagales que inervan el tracto GI, también actuará sobre los mismos receptores, pero localizados en la zona del tracto solitario ó área postrema, que es una zona quimiorreceptora. El bloqueo de estos receptores, inhibirá los vómitos ocasionados por la quimioterapia.

Efectos adversos: cefaleas, cuando se combinan con terapia antineoplásica:

- Ondansetrón → cefaleas, estreñimiento/diarrea, somnolencia, visión borrosa
- Dolasetrón → ha sido uno de los últimos en salir, y no produce ninguno de los efectos adversos del ondansetrón y similares, pero produce un

aumento del intervalo QT cardiaco, lo que provoca arritmias. Por ello está contraindicado su consumo junto con antihistamínicos H<sub>2</sub> de segunda generación. Éste efecto a nivel cardiaco no se ha visto en otros antagonistas 5-HT<sub>3</sub>

d) Agonistas de receptores 5-HT<sub>4</sub>

Los receptores 5-HT<sub>4</sub> se localizan a lo largo del tracto GI, y su activación conlleva un aumento de la motilidad GI = acción procinética.

El uso de fármacos agonistas 5-HT<sub>4</sub> permite regular la motilidad.

**METOCLOPRAMIDA, CISAPRIDA, CINTAPRIDA, CLEBOPRIDA**, todos ellos son agonistas de estos receptores.

También se ha visto que bloquean receptores 5-HT<sub>3</sub>, y dopaminérgicos (en el caso de la metoclopramida y cleboprida) y que tienen acción colinérgica.

Mecanismo de acción:

Actúan sobre receptores 5-HT<sub>4</sub>, localizados en las neuronas entéricas colinérgicas, donde producen la liberación de Ach, la cual actúa sobre receptores muscarínicos de la fibra muscular lisa, lo que aumenta la motilidad. Sobre el esófago producen un aumento de la presión del esfínter esofágico inferior; y en el estómago aumentan la velocidad del vaciamiento gástrico (primero aumentan las contracciones antrales y para luego combinarlas con las duodenales y así favorecer el tránsito)

En el intestino aumentan la motilidad intestinal (la más activa en esta zona es la *Cisaprida*), pues facilitan la absorción de agua e iones.

Uso en terapéutica:

- En el reflujo gastroesofágico
- En la gastroparesia = hipomotilidad gástrica
- En el estreñimiento crónico
- En el colon irritable

Actúan como antieméticos al bloquear los receptores 5-HT<sub>3</sub>, y los receptores D<sub>2</sub>. Por ello se utilizan en los vómitos asociados a la migraña, en los vómitos GI y en los vómitos postoperatorios.

Durante la migraña, hay una disminución de la motilidad GI, lo que dificulta la absorción de los fármacos, y al endentecerse el vaciamiento gástrico, los fármacos pasan más tiempo en el estómago y se produce irritación gástrica. Por ello en el tratamiento de la migraña se administran fármacos para combatir el dolor, junto con metoclopramida, que aumenta la efectividad del antimigrañoso al favorecer su absorción.

La *cisaprida* está indicada en pacientes que no tienen problemas cardiológico, en los que no han funcionado cualquier otro procinético.