

SEROTONINA

FISIOLOGIA. FARMACOLOGIA Y PATOLOGIA

DR. EDMUNDO CALVA*

LOCALIZACION Y DISTRIBUCION

ORIGINALMENTE se extrajo de la mucosa gástrica la substancia que determina las propiedades histoquímicas peculiares de las células enterocromafínicas y se le nombró enteramina.¹⁵ Más tarde se identificó la enteramina con la 5-hidroxitriptamina¹⁴ y se le consideró como la hormona específica de un sistema endócrino difuso distribuido a lo largo de la mucosa gastrointestinal (células de Kultschitzky) y en menor proporción en el páncreas y en los conductos biliares.¹⁵

Otro grupo de investigadores purificó parcialmente la substancia responsable de las propiedades vasoconstrictoras y moderadamente hipertensoras del suero y de la sangre desfibrinada, a la cual dieron el nombre de serotonina.⁴⁴ Poco tiempo después se estableció química y biológicamente que la serotonina era el compuesto 5-hidroxitriptamina.⁴⁵

Trabajos posteriores demostraron que la 5-hidroxitriptamina de la sangre se encuentra casi exclusivamente en las plaquetas y es liberada de estos corpúsculos al ocurrir la coagulación.^{43 68} En condiciones normales, las cantidades medidas de esta hidroxindoloamina en el plasma de sangre cuidadosamente recolectada son muy bajas²⁹ y todavía no se tiene una prueba evidente de que haya serotonina libre en el plasma circulante.¹⁵

* Departamento de bioquímica del Instituto Nacional de Cardiología.

Aun cuando los extractos de bazo muestran marcada actividad vasoconstrictora, se ha comprobado que su contenido en serotonina depende de las plaquetas que se desintegran en dicho órgano.¹⁵

Se ha demostrado, en el perro y en otros animales, que el hipotálamo, el área postrema, el mesencéfalo, los núcleos cuneatus y graciles, los tubérculos cuadrigéminos, el piso del cuarto ventrículo, la sustancia gris de la médula, el núcleo interno del tálamo y las áreas 4, 51 y 28 de la corteza cerebral, contienen, en orden decreciente, cantidades importantes de 5-hidroxitriptamina y no se le encontró en el área 17 de la corteza cerebral, en la sustancia blanca del cerebro, en el cuerpo caloso, en el núcleo caudado, en el cerebelo, en las raíces ventrales y dorsales y en los ganglios cervical y estrellado.^{1 2}

Las arterias carótidas maceradas contienen serotonina.¹⁵

También se ha identificado 5-hidroxitriptamina en las células cebadas (mast cells) de la rata.²⁸

Por último, se ha determinado que la mayor parte de la serotonina del encéfalo de la rata se encuentra concentrada en las mitocondrias separadas por centrifugación diferencial (60 a 75 por ciento), mientras el resto se halla distribuido entre la fracción nuclear y el sobrenadante;⁶² sin embargo, hay discrepancias al respecto.²⁶

BIOSÍNTESIS, DEGRADACIÓN METABÓLICA Y ELIMINACIÓN

La bioquímica de la 5 hidroxitriptamina está relacionada con el metabolismo del triptófano.

El triptófano para los mamíferos, incluyendo al hombre, es un aminoácido indispensable. Al parecer, y aun cuando ciertos organismos son capaces de sintetizarlo, los animales únicamente contienen sistemas enzimáticos para su degradación. Los resultados experimentales en mamíferos señalan, hasta ahora, tres caminos metabólicos³⁶ (fig. 1). El primero, el de mayor significación fisiológica por su cuantía, conduce a la formación de quinurenina; este compuesto ocupa, a su vez, una posición central y es el punto de partida de la síntesis de otros derivados: la ruta a través de la cual se sintetiza niacina es la más importante y colateralmente se forman los ácidos antranílico, quinurénico, xanturénico y el aminoácido alanina. La segunda trayectoria metabólica, normalmente de mucho menor cuantía que la primera, lleva a la síntesis de 5-hidroxitriptamina. La tercera, que hasta hace poco sólo se consideraba importante en las plantas, parece terminar con el ácido indolacético.³

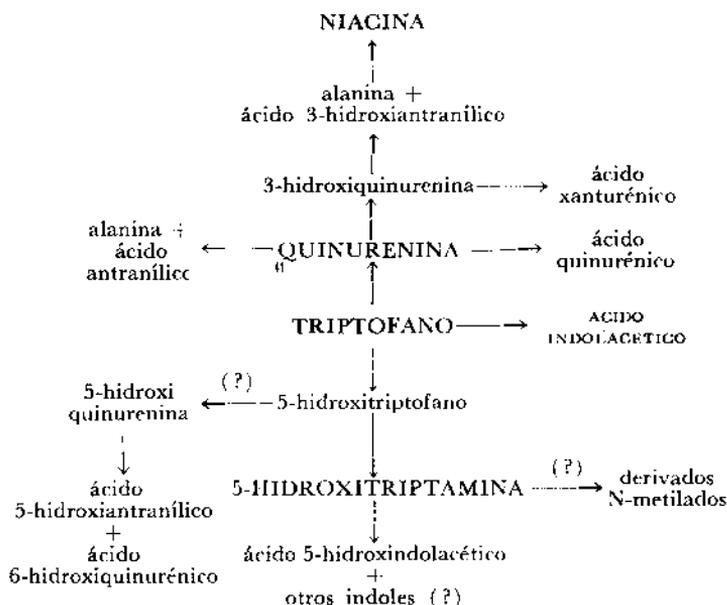


FIG. 1. Esquema del metabolismo del triptofano.

Se ha demostrado que la síntesis biológica de la serotonina se inicia con la hidroxilación del L-triptófano y se completa con la descarboxilación, en una segunda reacción, del compuesto 5-hidroxi-L-triptófano⁵⁷⁻⁵⁹ (fig. 2). La oxidación inicial es la reacción limitante de la síntesis.⁶¹ Además de la serotonina se han identificado otros compuestos básicos de la familia de los 5-hidroxiindoles, pero no se ha dilucidado su mecanismo de formación.⁵⁹ Es probable que el ácido 5-hidroxi-L-triptófano sea oxidado y convertido a 5-hidroxi-L-quinurenina. A partir de este último compuesto, sintetizado artificialmente, los homogenados de hígado de ratón y de conejo forman ácido 6-hidroxiquinurénico y 6,4-dihidroxiquinolina y la enzima purificada forma ácido 6-hidroxiquinurénico y ácido 5-hidroxiindolacético³³.

El estudio de la potencialidad enzimática de los tejidos permite derivar datos interesantes para valorar la significación fisiológica de la serotonina. Al parecer, el hígado es el único órgano de la economía que contiene la oxidasa del triptofano.⁶¹ Esto quiere decir que probablemente es el único tejido que cataliza la formación del aminoácido 5-hidroxi-L-triptófano, precursor de la serotonina. A este respecto, es interesante mencionar que también se ha demostrado exclusivamente en el hígado el sistema

oxidasa-peroxidasa que cataliza la transformación del triptofano en quinurenina.³⁶ Por lo que se refiere a la descarboxilasa del 5-hidroxi-L-triptofano, que activa la pérdida de bióxido de carbono de este compuesto para convertirlo en serotonina y utilizando como probable coenzima el piridoxal fosfato,¹⁵ se le ha encontrado en numerosos tejidos: pared intestinal, riñón, hígado, encéfalo, etc.⁷ Por su parte, las plaquetas, en

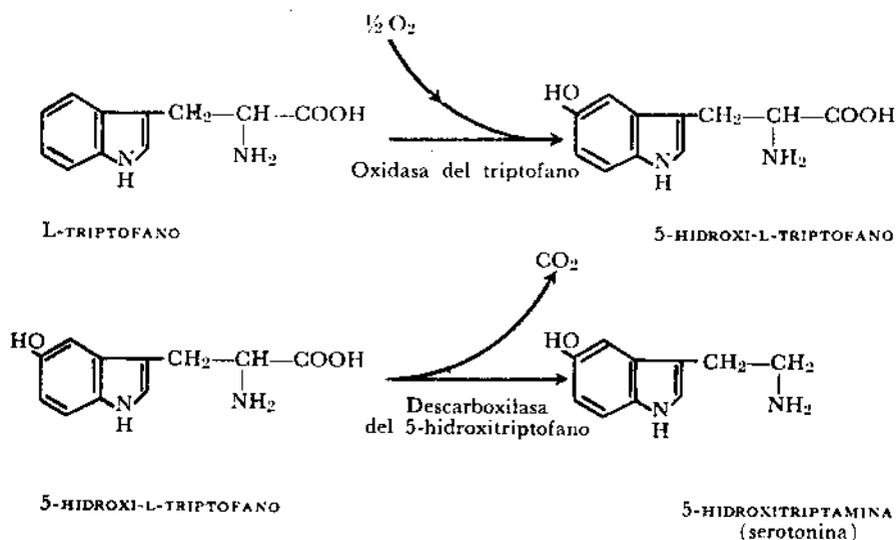


FIG. 2. Síntesis biológica de la 5-hidroxitriptamina.

contraste con el cerebro y el intestino, muestran una capacidad muy baja para sintetizar serotonina a partir del 5-hidroxi-L-triptofano;⁵¹ en cambio su habilidad para absorber la 5-hidroxitriptamina es notable y está relacionada con su apariencia morfológica.⁶⁰ Se han propuesto dos mecanismos para explicar la presencia de serotonina en las plaquetas: de acuerdo con el primero, estos corpúsculos recogerían serotonina por absorción mientras circulan en el territorio gastrointestinal; el hecho de que la sangre de la porta contiene tres veces más serotonina que la sangre arterial y que el plasma de dicha sangre portal no se enriquece con este compuesto,⁵⁶ sirven de apoyo a esta tesis; la segunda posibilidad sería que la 5-hidroxitriptamina se sintetizara en las nuevas plaquetas cuando éstas se forman.

La presencia y la especificidad de la descarboxilasa del 5-hidroxi-L-triptofano explican la capacidad de diversos tejidos para sintetizar sero-

tonina a partir del precursor formado en el hígado, capacidad que durante algún tiempo se consideró limitada a las células enterocromaffínicas del tracto intestinal.

La degradación metabólica de la serotonina no se ha dilucidado por completo.⁵⁹ Se ha demostrado que esta misma es rápidamente convertida a ácido 5-hidroxiindolacético (Fig. 3) por una enzima que se encuentra en

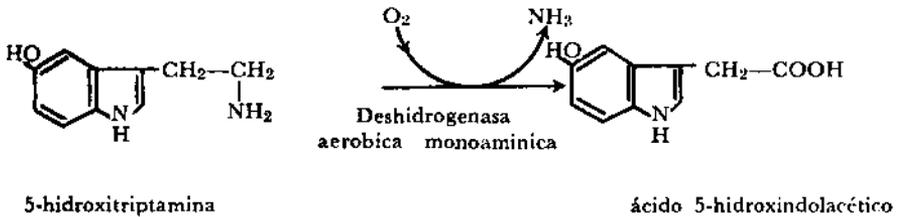


Fig. 3. Degradación metabólica de la 5-hidroxitriptamina.

numerosos tejidos, siendo particularmente ricos el hígado,^{15, 59} el pulmón,²⁴ el encéfalo,⁷ la mucosa gastrointestinal^{15, 26} y el riñón.¹⁵ Esta desaminación oxidativa es catalizada por una deshidrogenasa aeróbica monoamínica (oxidasa monoamínica) y puede ser inhibida por la iproniazida (1-isopropil-2-isonicotini-hidrazida). Al parecer este inhibidor no actúa mientras están intactas las células, por lo que su efecto sólo se manifiesta *in vitro* pero no *in vivo*. A este respecto, ciertas áreas del encéfalo parecen ser una excepción y el uso de la iproniazida permite la acumulación local de serotonina.^{21, 62-63}

Por otra parte, y en vista de que el ácido 5-hidroxiindolacético excretado sólo representa el 30 por ciento de la serotonina metabolizada,⁵⁹ el hallazgo de pequeñas cantidades de N-metilserotonina en la orina humana⁹ y la identificación de otros derivados N-metilados de la serotonina en otros vertebrados,⁶¹ sugieren que el esquema de degradación está aún incompleto y posiblemente intervengan otros sistemas enzimáticos.

Por lo que se refiere a la localización celular de las enzimas de la síntesis, recientemente se ha publicado²⁸ que la capacidad de varios tejidos para sintetizar 5-hidroxitriptamina a partir del 5-hidroxi-L-triptofano, depende de su población de células cebadas y así, se ha demostrado que las suspensiones de células peritoneales de la rata, que contienen 5 por ciento de células cebadas, y el tejido areolar subcutáneo descarboxilan el 5-hidroxi-L-triptofano y forman serotonina.

La enzima de degradación, la deshidrogenasa acróbica monoamínica, se ha localizado en las mitocondrias y en los fragmentos celulares (núcleos) separados por centrifugación diferencial de homogenados de encéfalo de rata; la fracción soluble carece de esta actividad enzimática.²¹

En cuanto al mecanismo de acción de la 5-hidroxitriptamina al nivel enzimático se tienen actualmente datos muy escasos. En una comunicación reciente¹⁹ se describe que usando dosis bajas, comparables con las concentraciones fisiológicas, la serotonina produjo una potencialización marcada de la colinesterasa del suero, mientras que dosis mayores redujeron la actividad de esta enzima. Por otra parte, y en vista de que se estableció que la reserpina libera 5-hidroxitriptamina de las mitocondrias cerebrales y que la reserpina es un agente que desacopla la fosforilación y los procesos de transporte de los electrones, se sugirió que la serotonina podía estar relacionada con la síntesis de enlaces del adenosintrifosfato (A.T.P.). Sin embargo, se ha comprobado que la fosforilación oxidativa no depende de la presencia de serotonina y a su vez no es esencial la fosforilación oxidativa para que las mitocondrias fijen 5-hidroxitriptamina *in vitro*.⁶²

La eliminación urinaria del ácido 5-hidroxiindolacético en el hombre es de 7 mg por término medio en 24 horas. Si se consideran 600 mg como la cantidad de triptofano ingerida diariamente y dado que los 7 mg del ácido representan unos 20 mg de 5-hidroxitriptamina metabolizada, se puede concluir que el tres por ciento del triptofano de la dieta se transforma en serotonina. 59-60 Este último compuesto poco, si es que algo, aparece normalmente en la orina.⁵⁹

La administración a perros de grandes cantidades de L-triptofano, de 3 a 5 g. no produjo un aumento importante del ácido 5-hidroxiindolacético en la orina.⁵⁹

Cuando se inyecta intravenosamente, en perros, una solución de 5-hidroxi-DL-Triptofano aparece serotonina en la orina y el y el ácido 5-hidroxiindolacético aumenta notablemente. Los 5-hidroxiindoles separados de la orina en tales condiciones están representados en un 20 por ciento por el ácido 5-hidroxiindolacético, sobre la base de que únicamente el isómero L del 5-hidroxitriptofano que probablemente representa el D isómero no metabolizado, el resto lo componen otros indoles no indentificados.⁵⁹⁻⁶¹

La serotonina administrada a perros aumentó la eliminación del ácido 5-hidroxiindolacético y la cantidad de este ácido en la orina representa un 20 a 30 por ciento de la dosis.⁵⁹

Cuando se administró el ácido 5-hidroxiindolacético sólo el 50 al 75 por ciento apareció en la orina.⁶¹

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Presión arterial general. En contraste con su clásico atributo de sustancia vasoconstrictora, los trabajos recientes han demostrado que la serotonina en el hombre y en los animales de laboratorio, produce respuestas variables de la presión arterial general^{39, 46} y de hecho se han descrito acciones hipertensoras, hipotensoras, bifásicas y trifásicas. El examen de las condiciones experimentales, descritas en las publicaciones, revela que estas respuestas dependen en cada caso de la especie animal, de la dosis, vía y modo de administración, de la condición general del sistema cardiovascular y del anestésico empleados. Sin embargo, conviene analizar los efectos farmacológicos de la serotonina sobre los diversos componentes que condicionan las cifras de la presión arterial: *a)* vasoconstricción actuando directamente sobre el músculo liso vascular arterial (acción espasmogénica) y sobre las estructuras de las paredes venosas (acción venopresora); *b)* efecto Bezold Jarisch; *c)* bloqueo transitorio de los ganglios del sistema nervioso autónomo; *d)* vasodilatación indirecta, por inhibición periférica de la vasoconstricción neurogénica (acción espasmolítica), posiblemente impidiendo la liberación de mediadores adrenérgicos en las terminaciones nerviosas simpáticas; *e)* hiperpnea por estimulación de los quimiorreceptores; *f)* estimulación directa del corazón; y *g)* liberación de histamina.

Se comprende entonces que ante tal multiplicidad de efectos la respuesta integral sea variable. Esquemáticamente puede describirse que la inyección única de serotonina provoca usualmente una respuesta presora, mientras que la infusión de cantidades mayores provoca hipotensión prolongada. En perros con hipertensión neurogénica el componente depresor de la respuesta di o trifásica fué mucho mayor que en perros normotensos o hipertensos renales. En personas hipertensas la respuesta más común a dosis intravenosas pequeñas fué ligera hipotensión; con dosis mayores se produjeron respuestas trifásicas típicas.^{32, 41}

Presión arterial pulmonar. La 5-hidroxitriptamina inyectada en el sistema venoso aumenta la presión en el ventrículo derecho y notablemente la presión arterial pulmonar, en cambio disminuye la presión en las venas pulmonares y en el sistema arterial general.⁴⁸ Tales efectos se deben fundamentalmente al aumento de la resistencia vascular pulmonar al actuar la serotonina como potente agente vasoconstrictor en dicho territorio, mientras concomitantemente, y en las condiciones de los experimentos, disminuye la resistencia vascular general.

Actividad cardíaca. La 5-hidroxitriptamina introducida en el circuito de una preparación cardiopulmonar de perro, no sólo no tuvo acción estimulante sino que produjo cierta descompensación, manifestada como aumento de presión en la aurícula izquierda.¹⁸ Utilizando un perro con sección espinal se observó que la 5-hidroxitriptamina casi duplicó el volumen por latido y el gasto por minuto; la resistencia periférica la disminuyó ligeramente.³⁸ En el corazón aislado de perro dosis altas de serotonina puestas en el líquido de perfusión produjeron aumento marcado de la frecuencia y aumento registrable del flujo coronario, mientras que el aumento de la amplitud de las contracciones fué pequeño.⁴⁹ En perros anestesiados las dosis grandes provocaron taquicardia sinusal, la cual no se evitó por atropina o bloqueo adrenérgico. A mayores dosis se produjo paro respiratorio, pero si el animal se protegía con respiración artificial, los efectos cardíacos de estas dosis letales consistían solamente de extrasístoles ventriculares transitorias originadas en focos anormales.³⁴ Incidentalmente, es digno de señalarse que la 5-hidroxitriptanina es probablemente la substancia cardioaceleradora normal de varios moluscos.^{13, 65}

Actividad de músculos lisos no vasculares. En el tracto gastrointestinal es conocido el aumento de tono y el reforzamiento de los movimientos espontáneos provocados por la serotonina, particularmente en segmentos duodenales.¹⁵ En la rata en el período de celo, y menos regulamente en estados avanzados del embarazo o inmediatamente después del parto, el útero es muy sensible a la acción de este compuesto y responde con la aparición o el reforzamiento de las contracciones, solamente dosis altas producen aumento de tono.¹⁵ La serotonina aumenta el tono y provoca o refuerza la motilidad rítmica de la vejiga urinaria.¹⁵ Tanto la inyección intravenosa como la inhalación producen moderada constricción de los bronquios.²⁵

Respiración. La inyección intravenosa o intracarotídea de 5-hidroxitriptamina provoca un período inicial de apnea seguido de taquipnea con reducción en la amplitud de los movimientos respiratorios.⁴⁶ Esta respuesta integral está condicionada por los efectos farmacológicos de la serotonina sobre los componentes de esta función. Se ha demostrado un efecto estimulante notable sobre los quimiorreceptores carotídeos³⁵ y en general sobre las terminaciones nerviosas aferentes de la región cardiopulmonar, incluyendo los receptores al estiramiento.⁴⁹ Asimismo se ha demostrado su acción bronquioconstrictora.²⁵ En lo que se refiere a la acción de este compuesto sobre el centro respiratorio se han registrado tanto respuestas depresoras como estimulantes, de acuerdo, al parecer, con la

dosis y la especie animal usadas.¹⁵ Desde luego, los efectos respiratorios producidos contribuyen de manera importante a la respuesta presora.

Secreciones digestivas. Recientemente se ha comunicado, que la serotonina administrada subcutáneamente en la rata produce una disminución importante en el volumen y en el contenido ácido de la secreción gástrica interdigestiva.⁵⁰ No se ha comprobado que las células enterocromafínicas de la mucosa gastrointestinal secreten 5-hidroxitriptamina hacia la luz del tubo digestivo.¹⁵

Metabolismo. Se ha encontrado la glucosa aumentada en la sangre después de la inyección de serotonina.¹⁵ Asimismo se ha observado en la rata disminución en la rapidez de consumo de oxígeno y descarga de adrenalina y liberación de histamina como efectos de la serotonina.¹⁵

Células sanguíneas. La 5-hidroxitriptamina inhibe la fase ascendente del ritmo eosinofílico diario. Este compuesto y la cortisona actúan recíprocamente para potenciar sus efectos eosinopénicos y se ha sugerido que el metabolito actúa sobre la hipófisis anterior provocando liberación de HACT.¹⁵

Función renal. Hay completo desacuerdo en lo que se refiere a la acción de la 5-hidroxitriptamina sobre la función renal. Clásicamente se consideraba a la serotonina como una sustancia antidiurética fisiológica, actuando independientemente del estado de hidratación del receptor y sumando sus efectos a los de la hormona antidiurética de la hipófisis.¹⁵ El efecto antidiurético se debería esencialmente a la reducción en la rapidez de filtración glomerular, la que sería el resultado de la caída de la presión hidrostática por constricción de los vasos glomerulares aferentes (acción espasmogénica de la serotonina) u otras estructuras contráctiles. Consecuencia también de esta vasoconstricción sería la disminución simultánea del flujo sanguíneo a través de la red capilar peritubular. A dosis mayores o repetidas, la hipotensión arterial general y el aumento de presión intracapsular, por vasodilatación renal, se agregarían a los factores antes mencionados. A más de estos mecanismos netamente glomerulares existiría la posibilidad de que la serotonina actuara en los procesos de reabsorción tubular, activándolos; aun cuando, por otra parte, es factible que el túbulo al recibir una carga reducida del glomérulo sea capaz de una reabsorción más completa. Experimentos realizados en perros mostraron que el flujo de plasma renal o no cambia o disminuye y luego aumenta, por lo que el efecto antidiurético dependería primordialmente de la acción de la serotonina sobre los mecanismos de reabsorción del agua en los túbulos.¹⁵ Recientemente, empleando dosis que no alteraron en forma im-

portante la presión sanguínea en perros entrenados y no anestesiados, la mayoría de los resultados mostraron el gasto urinario por arriba de los valores de control durante la infusión de este compuesto, coincidiendo con un aumento moderado del flujo plasmático y ningún cambio significativo en la rapidez de filtración glomerular. Al parecer, el hecho más importante fué la disminución de sodio en la orina, la cual se observó en todos los experimentos.⁵ Otros autores han confirmado que la 5-hidroxitriptamina disminuye en forma importante el volumen de orina en ratas hidratadas y sugieren que la antidiuresis se debe a vasoconstricción localizada de la arteriola glomerular aferente o a su acción como hormona reabsorbente del agua.¹¹ También trabajos recientes han demostrado que se necesitan grandes dosis de serotonina, en el líquido de perfusión, para producir cambios en el flujo sanguíneo renal.¹⁰ En resumen, la respuesta integral diurética está condicionada por las características morfológicas y funcionales del animal en estudio y las condiciones experimentales empleadas.

Sistema nervioso. Se ha demostrado que la 5-hidroxitriptamina inyectada en las carótidas produce inhibición de la transmisión sináptica cerebral en el gato. Efectos semejantes se han observado al proteger la serotonina, producida en dichas sinapsis, con iproniazida inyectada en las carótidas;²¹ la hidrazida actúa inhibiendo la deshidrogenasa que degrada metabólicamente la serotonina. Otro hecho que sugiere el papel neurohumoral de esta indolamina es su antagonismo mostrado *in vitro* para algunas drogas que causan perturbaciones mentales (dietilamida del ácido lisérgico, yohimbina, etc.); considerándose que los efectos farmacológicos de dichos compuestos son el resultado de su interferencia con la acción fisiológica de la serotonina en el encéfalo. Sin embargo, no todos estos antagonistas originan cambios mentales y por otra parte la serotonina no antagoniza los efectos neurológicos de otras drogas.^{15, 66-67} A su vez, el derivado dimetilado de la 5-hidroxitriptamina, la bufotenina, altera en el mono el sensorio y la conducta general, aun cuando no afecta el sistema muscular general.¹⁷ Además se ha sabido que la cantidad de serotonina del hipotálamo en el ratón varía periódicamente cada 24 horas: registrándose una disminución que precede al período habitual de mayor actividad de este animal nocturno.¹ Todavía más, con base en algunos resultados experimentales se ha propuesto que las alteraciones del metabolismo de la serotonina en el cerebro, pueden ser la causa de ciertos tipos de enfermedad mental.^{27, 66-67} Sin embargo, no se han causado síntomas en el sistema nervioso central administrándola a pacientes con carcinoide

maligno, aun cuando se reproduce la sintomatología periférica.⁷ Esta ausencia de síntomas mentales se ha tratado de explicar admitiendo que la serotonina administrada parenteralmente no llega a actuar en las estructuras nerviosas.⁶

Habiéndose observado que la reserpina provoca descargas de serotonina del encéfalo, del intestino y de las plaquetas y excreción de grandes cantidades de ácido 5-hidroxiindolacético en la orina, se sugirió que la 5-hidroxitriptamina existiría en el encéfalo ligada a otro compuesto del cual sería liberada por acción de la reserpina. La serotonina así fijada sería fisiológicamente inerte y no estaría sujeta a la destrucción por la deshidrogenasa aeróbica monoamínica, normalmente presente en el cerebro.⁷ Sin embargo, los intentos para demostrar por medios directos la presencia de tal complejo en los homogenados cerebrales no han dado resultados positivos.²⁶

En relación con las estructuras nerviosas periféricas se sabe que la 5-hidroxitriptamina produce bloqueo completo, aun cuando transitorio, de la transmisión del impulso nervioso a través del ganglio ciliar.^{15, 20} Aun cuando los homogenados de ganglios simpáticos catalizan la síntesis de serotonina,²⁰ no se ha aislado este compuesto de dichas estructuras. Por otra parte, después de estimular eléctricamente las fibras preganglionares del ganglio cervical del gato, perfundido con iproniazida, se identificó la 5-hidroxitriptamina en el líquido de perfusión. Sin embargo, la cantidad de serotonina no estuvo relacionada aparentemente con la estimulación ni con la contracción de la membrana nictitante. Cuando al inhibidor se agregó el precursor, el 5-hidroxi-L-triptofano, en el líquido de perfusión, la serotonina apareció más rápidamente.²⁰

Recientemente¹² se publicó que la inyección de 5-hidroxitriptamina en las grandes venas o en la aorta descendente torácica determina descargas en las fibras aferentes no meduladas del vago cervical. Estas fibras están asociadas a reflejos cardiovasculares importantes.

Hemostasis y coagulación sanguínea. Las plaquetas *in vitro* muestran notable habilidad para absorber y retener grandes cantidades de serotonina.⁶⁰ A su vez la 5-hidroxitriptamina inyectada en las ratas es absorbida selectivamente por las plaquetas y no lo es por las células argentafínicas.¹⁶ En el plasma circulante estos corpúsculos liberan muy poca serotonina; en el plasma de sangre cuidadosamente recolectada aparece el 0.8 por ciento; como consecuencia de maltrato mecánico o térmico liberan hasta el 10 por ciento y hasta el 25 por ciento durante la coagulación.⁶⁰ Incidentalmente, las plaquetas también liberan adrenalina y noradrenalina cuando la recolección de sangre se hace sin precauciones.⁶⁴ Puesto

que se ha demostrado que bajas concentraciones de trombina humana purificada liberan serotonina de las plaquetas, se ha pensado que la presencia de este compuesto en sangre recolectada está relacionada con la formación de trombina.⁴ Por otra parte, son evidentes las modificaciones de forma y tamaño de los plástocitos que han perdido la capacidad para retener su serotonina.⁶⁹

Originalmente se supuso que la vasoconstricción consecutiva a una lesión vascular, en la que hay cambios morfológicos de las plaquetas, sería debida a 5-hidroxitriptamina liberada de estos corpúsculos. Actualmente no se acepta que esto tenga importancia puesto que la cantidad de serotonina liberada es mucho menor que las cantidades que se usan experimentalmente para provocar vasoconstricción y áreas vasculares del mismo animal muestran diversa sensibilidad.¹⁵

Es poco probable que la 5-hidroxitriptamina intervenga en los mecanismos de coagulación de la sangre: usando reserpina, que libera hasta el 90 por ciento de la serotonina de las plaquetas sin alterar su permeabilidad, no se modificaron significativamente los tiempos de sangrado, de coagulación, de protrombina, de consumo de protrombina y de retracción del coágulo.^{31, 15}

Inmunidad. Uno de los puntos más interesantes desarrollados recientemente ha sido la relación que parece existir entre la 5-hidroxitriptamina y los fenómenos de inmunidad. Se ha observado que se libera serotonina al plasma durante las reacciones anafilácticas.⁶ Los agentes que dañan las células cebadas liberan tanto serotonina como histamina.⁴⁷ Los ratones se vuelven más sensibles a los efectos de la 5-hidroxitriptamina después de la inyección de *H. pertussis* y, al contrario de lo que se observa con la sensibilidad así provocada para la histamina, la respuesta parece ser independiente de la cepa de ratones usada. Además, la substancia responsable de esta sensibilización parece ser peculiar a *H. pertussis*, puesto que no se logró producir con otras bacterias.³⁷ Todavía más, se ha demostrado que la mortalidad en ratones por shock debido a la endotoxina de *E. coli* se reduce en forma importante al utilizar en el pretratamiento grandes dosis de serotonina. Esta acción terapéutica la refuerza el compuesto F, que por sí solo, en la dosis y forma usadas, no tuvo efecto sobre la mortalidad.²²

HALLAZGOS PATOLÓGICOS

En pacientes hipertensos los valores de 5-hidroxitriptamina en el suero no fueron más altos que en personas normales y más bien mostraron tendencia a ser bajos.¹⁵ En cirrosis hepática fueron subnormales y muy bajos

en casos de púrpura hemorrágica.¹⁵ También estuvieron disminuídos en pacientes trombocitopénicos y con la remisión de la trombocitopenia, después de la esplenectomía, se restauraron los valores normales; en hemofílicos con cuentas normales de plaquetas se encontró disminuída la serotonina del suero, mientras que en los pseudohemofílicos fué normal; también se encontraron cifras bajas de serotonina en el suero de pacientes con tiempo de sangrado prolongado, esplenomegalia y trombocitosis inarcada; datos semejantes fueron hallados en pacientes con hipoprotrombinemia a pesar de que las cuentas de plaquetas fueron normales.⁴

Los tumores carcinoides o argentafinomas contienen grandes cantidades de 5-hidroxitriptamina³⁰ y enzimas que intervienen en su síntesis y degradación.⁵⁴ Este hallazgo sugirió desde un principio que los síntomas clínicos observados en pacientes con carcinoides maligno metastásico podían ser causados por serotonina liberada del tumor.⁵⁵ Y en efecto, se comprobó un aumento notable de la serotonina en la sangre de estos pacientes^{8, 52-54} y lo que es más, administrándoles 5-hidroxitriptamina se reprodujeron los síntomas del cuadro agudo.^{40, 42} Aun cuando se ha comprobado que las manifestaciones del síndrome carcinoides resultan del exceso de serotonina, debe considerarse como factor coadyuvante la alteración marcada del metabolismo del triptófano, que trae como consecuencia una perturbación en la producción de niacina y de proteínas.⁵⁴ En los casos de carcinoides intestinal⁶⁰ o carcinoides con metástasis al hígado^{8, 53}, la excreción urinaria de serotonina y de ácido 5-hidroxiindolacético, y ocasionalmente de ácido indolacético, está notablemente aumentada y representa hasta el 60 por ciento de la cantidad ingerida normalmente de triptófano, en contraste con el 3 por ciento que es la conversión habitual. Al parecer, en esta condición patológica la vía de degradación a través del 5-hidroxitriptófano adquiere predominancia sobre la de quinurenina. Este hecho ofrece un método relativamente sencillo para confirmar el diagnóstico de argentafinoma; con la circunstancia de que si permanecen metástasis después de que el tumor principal ha sido extirpado, la excreción del ácido 5-hidroxiindolacético se mantiene elevada y sólo alcanza niveles normales si el tumor se extirpa completamente.⁷ Debe tenerse en cuenta que pueden ocurrir cambios importantes en los niveles de serotonina de las plaquetas y del encéfalo sin estar asociados con alteraciones demostrables del nivel de ácido 5-hidroxiindolacético en la orina; dicha excreción aumenta solamente cuando se afecta el contenido de serotonina del tracto gastrointestinal o cuando hay una marcada sobreproducción de la indolamina por tumores secretores.²³ En marcado contraste con lo que se observa en sujetos normales, la excreción del ácido 5-hidroxiindolacético en pacientes

con carcinóide varía con la cantidad de triptofano en la dieta; de este modo se ha comprobado en el hombre el origen metabólico de la 5-hidroxitriptamina.^{8, 54}

Originalmente no se habían encontrado otras condiciones patológicas, aparte del argentafinoma, que provocaran aumento de la excreción urinaria de serotonina y sus metabolitos.²³ Recientemente se han agregado casos de cáncer de la laringe y casos de cáncer de los bronquios. Todos los pacientes estudiados con cáncer de las cuerdas vocales excretaban 5-hidroxitriptamina a niveles mayores de lo normal y la mayoría eliminaba además cantidades apreciables de ácido 5-hidroxiindolacético y de ácido indolacético, después de suministrarles triptofano. Por otra parte, los pacientes con cáncer de los bronquios excretaban en la orina los tres metabolitos después de la administración de triptofano: las cantidades de serotonina y de ácido indolacético fueron menores que las excretadas en el caso de cáncer de las cuerdas vocales, pero la cantidad de ácido 5-hidroxiindolacético fué comparable en ambos grupos. Sin embargo, tanto en unos como en otros, la concentración de estos compuestos fué menor que en la orina de pacientes con síndrome carcinóide.⁸

SIGNIFICACIÓN FISIOLÓGICA

En la actualidad aún no se puede valorar la importancia fisiológica de la 5-hidroxitriptamina. Las acciones descritas hasta ahora sobre las diferentes funciones se han obtenido como respuesta a dosis de serotonina aparentemente mucho mayores que las concentraciones fisiológicas.

REFERENCIAS

1. *Albrecht, P., Visscher, M. B., Bittner, J. J. y Halberg, F.* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 92:703, 1956.
2. *Amin, A. H., Crawford, T. B. B. y Gaddum, J. H. J.* Physiol. 126:596, 1954.
3. *Armstrong, M. D. y Robinson, K. S.* Federation Proc. 13:175, 1954.
4. *Bigelow, F. S. J.* Clin. Invest. 32:555, 1953.
5. *Blackmore, W. P.* Federation Proc. 16:282, 1957.
6. *Bogdanski, D. F., Weissbach, H. y Udenfriend, S.* Federation Proc. 15:402, 1956.
7. *Borges, F. J. y Bessman, S. P.* Ann. Int. Med. 46:425, 1957.
8. *Boyland, E., Gasson, J. E. y Williams, D. C.* The Lancet. 11, 975, 1956.
9. *Bumpus, F. M. y Page, I. H. J.* Biol. Chem. 212:111, 1955.
10. *Cerletti, A., Carpi, A. y Rothlin, E.* Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta. 13: C8, 1955.
11. *Dagsupta, S. R.* Federation Proc. 16:290, 1957.

12. *Douglas, W. W. y Rituchie, J. M.* Federation Proc. 16:292, 1957.
13. *Erspamer, V. y Ghiretti, F. J.* Physiol. 115:470, 1951.
14. *Erspamer, V. y Asero, B.* Nature. London. 169:800, 1952.
15. *Erspamer, V.* Pharmacol. Reviews. 6:425, 1954.
16. *Erspamer, V. J.* Physiol. 133:1, 1956.
17. *Everts, E.* Cita 105a, ver (16).
18. *Freyburger, W. A., Graham, B. E., Rapport, M. M., Seay, P. H., Gozier, W. M., Swoap, O. F. y Vander Brook, M. J. J.* Pharmacol. and Exper. Therap. 105:80, 1952.
19. *Fried, G. H. y Antopol, W.* Federation Proc. 16:357, 1957.
20. *Gertner, S. B., Paasonen, M. K. y Giarmán, N. J.* Federation Proc. 16:299, 1957.
21. *Gluckman, M. I., Cohn, V. H., Hart, E. R. y Marrazzi, A. S.* Federation Proc. 16:47, 1957.
22. *Gordon, P. y Lipton, M. A.* Federation Proc. 16:301, 1957.
23. *Haverback, B. J., Sjoerdsma, A. y Terry, L. L.* New England J. Med. 255:270, 1956.
24. *Hebb, C. O., Silver, A. y Swan, A.* Quart. J. Exp. Physiol. 38:255, 1953.
25. *Herxheimer, H. J.* Physiol. 122:490, 1953.
26. *Hughes, F. B., Kuntzman, R. y Shore, P. A.* Federation Proc. 16:308, 1957.
27. *John, E. R., Chow, K. L., Gatsch, M., Wenzel, B. y Tschirgi, R. D.* Federation Proc. 16:68, 1957.
28. *Lagunoff, D., Bor Lam Kai, Roepfer, E. y Benditt, E. P.* Federation Proc. 16:363, 1957.
29. *Landis, E. M., Wood, J. E. Jr., y Guerant, J. L.* Am. J. Physiol. 139:26, 1943.
30. *Lembeck, F.* Nature, London. 172:910, 1953.
31. *Magalini, S. I. y Stefanini, M.* Proc. Exp. Biol. and Med. 90:615, 1955.
32. *Magalini, S. I., Stefanini, M. y Smith, F. E.* Proc. Exp. Biol. and Med. 92:433, 1956.
33. *Makino, K. y Takahashi.* J. Am. Chem. Soc. 76:6193, 1954.
34. *Mc Cawley, E. L., Leveque, P. E. y Dick, H. L. H. J.* Pharmacol. and Exper. Therap. 106:406, 1952.
35. *Mc Gubbin, J. W., Green, J. H., Salmoiraghi, G. C. y Page, I. H. J.* Pharmacol. 116:191, 1956.
36. *Mehler, A. H.* en Symposium on Amino Acid Metabolism (McElroy, W. D. y Glass, B., ed.) p. 882. The Johns Hopkins Press. Baltimore, 1955.
37. *Muñoz, J. y Greenwald, M. A.* Federation Proc. 16:427, 1957.
38. *Page, I. H. J.* Pharmacol. and Exper. Therap. 105:58, 1952.
39. *Page, I. H. y McCubbin, J. W.* Circulation Res. 1:354, 1953.
40. *Page, I. H., Corcoran, A. C., Udenfriend, S. y Weissbach, H.* The Lancet. 1:198, 1955.
41. *Page, I. H. y McCubbin, J. W.* Am. J. Physiol. 184:265, 1956.
42. *Pernow, B. y Waldenstrom, J.* The Lancet. II, 951, 1954.
43. *Rand, M. y Reid, C.* Nature, London. 168:385, 1951.
44. *Rapport, M. M., Green, A. A. y Page, I. H. J.* Biol. Chem. 174:735, 1948.
45. *Rapport, M. M. J.* Biol. Chem. 180:961, 1949.

46. *Reid, G. J.* *Physiol.* 118:435, 1952.
47. *Rowley, D. A. y Benditt, E. P. J.* *Exp. Med.* 103:399, 1956.
48. *Rudolph, A. M. y Paul, M. H.* *Federation Proc.* 16:110, 1957.
49. *Schneider, J. A. y Yonkman, F. F. J.* *Pharmacol. and Exper. Therap.* 111: 84, 1954.
50. *Shay, H., Sun, D. C. y Gruenstein, M.* *Federation Proc.* 16:118, 1957.
51. *Shore, P. A., Pletcher, A., Tomich, E. G., Kuntzman, R. y Broddie, B. B.* *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 117:232, 1956.
52. *Sjoerdsma, A. y Udenfriend, S. J.* *Clin. Investigation.* 34:914, 1955.
53. *Sjoerdsma, A., Weissbach, H. y Udenfriend, S.* *J.A.M.A.* 159:397, 1955.
54. *Sjoerdsma, A., Weissbach, H. y Udenfriend, S.* *Am. J. Med.* 20:520, 1956.
55. *Thorson, A., Biorck, G., Bjorkman, C. y Waldenstrom, J.* *Am. Heart. J.* 47: 795, 1954.
56. *Toh, C. C. J.* *Physiol* 126:248, 1954.
57. *Udenfriend, S., Clark, C. T y Titus, E.* *Federation Proc.* 12:282, 1953.
58. *Udenfriend, S., Clark, C. T. y Titus, E.* *J. Am. Chem. Soc.* 75:501, 1953.
59. *Udenfriend, S. y Titus, E.,* en *Symposium on Amino Acid Metabolism* (Mc Elroy, W. D. y Glass, B. ed.), p. 945. The Johns Hopkins Press. Baltimore, 1955.
60. *Udenfriend, S., Titus, E. y Weissbach, H.* *J. Biol. Chem.* 216:499, 1955.
61. *Udenfriend, S., Titus, E., Weissbach, H. y Peterson, R. J.* *J. Biol. Chem.* 219: 335, 1956.
62. *Walaszek, F. J. y Abood, I. G.* *Federation Proc.* 16:133, 1957.
63. *Weissbach, H., Bogdanski, D. F., Redfield, B. y Udenfriend, S.* *Federation Proc.* 16:345, 1957.
64. *Weil-Malherbe, H. y Bone, A. D.* *Nature, London.* 174: 557, 1954.
65. *Welsh, J. H.* *Nature, London.* 173:955, 1954.
66. *Wooley, D. W. y Shaw, E.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.* 40:228, 1954.
67. *Wooley, D. W. y Shaw, E.* *Brit. Med. J.* 2:122, 1954.
68. *Zucker, M. B. y Borelli, J. J.* *Appl. Physiol.* 7:425, 1955.
69. *Zucker, M. B. y Borelli, J.* *Am. J. Physiol.* 186:105, 1956.