

Receptores serotoninérgicos y enfermedades cardiovasculares

Enrique Hong*,** ◆ Carlos Castillo** ◆ Esther Flores** ◆ Fermin Mercedes***

RESUMEN

La serotonina o 5-Hidroxitriptamina (5-HT) es una amina biogénica que participa en diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos en el aparato cardiovascular. La 5-HT puede disminuir la presión arterial por acción sobre receptores 5-HT_{1A} centrales, o incrementarla al estimular receptores 5-HT₂ en el músculo liso vascular. Se ha postulado que la hipofunción de los receptores 5-HT_{1A} o el funcionamiento exagerado de los 5-HT₂, pueden asociarse con la hipertensión arterial, y que fármacos agonistas del primer tipo de receptores (indorrenato y 8-OH-DPAT) o antagonistas del segundo tipo (ketanserina y pelanserina) permiten el control de la hipertensión arterial. Por otra parte, la Ketanserina y la pelanserina atenúan las manifestaciones hemodinámicas en un modelo experimental de tromboembolia, sugiriendo que la 5-HT puede estar involucrada en el fenómeno. Finalmente, la 5-HT puede estar relacionada con la producción de angor pectoris durante la hipertensión o la aterosclerosis, enfermedades asociadas con una lesión del endotelio vascular, condición que favorece la vasoconstricción inducida por la 5-HT en las arterias coronarias.

SUMMARY

The serotonin or 5-Hydroxytryptamine (5-HT) is a biogenic amine involved in diverse physiologic and physiopathological processes in the cardiovascular system. 5-HT may lower the arterial blood pressure by an action on central 5-HT_{1A} receptors, or may increase it by stimulation of 5-HT₂ receptors located in vascular smooth muscle. It has been postulated that hypofunction of 5-HT_{1A} receptors, or the exaggerated stimulation of 5-HT₂ receptor may be associated with arterial hypertension and that agonists of the first type (indorenatate or 8-OH-DPAT) or antagonists of the second type (ketanserine or pelanserine) allow the control of arterial hypertension. On the other hand, ketanserine and pelanserine attenuated the hemodynamic manifestations in an experimental model of thromboembolism, suggesting that 5-HT is involved in such phenomenon. Finally, 5-HT could be related with the presence of angor pectoris during hypertension or atherosclerosis, diseases that are associated with a lesion of the vascular endothelium, a condition that favors the 5-HT induced vasoconstriction in coronary arteries.

La serotonina o 5-Hidroxitriptamina (5-HT) es una amina biogénica que existe en muchos tejidos de los mamíferos,¹ y se ha propuesto que desempeña un papel de mediador químico o neurotransmisor en diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos.^{2,3} Debe su nombre a que inicialmente se encontró en el suero obtenido al coagularse una muestra de sangre, y a que producía un efecto vasoconstrictor,⁴ aunque su estructura química fue identificada posteriormente.⁵

La 5-HT produce efectos opuestos sobre la presión arterial, dependiendo del tipo de receptores sobre los que actúe. Así, la estimulación de receptores centrales del tipo 5-HT_{1A} resulta en la disminución de los impulsos eferentes simpáticos y consecuentemente en una reducción de la presión arterial.^{6,7} Por otra parte, la 5-HT produce vasoconstricción al estimular a los receptores 5-HT₂, que se encuentran en el músculo liso vascular.^{8,9} Adicionalmente, la 5-HT produce una potenciación importante del efecto vasoconstrictor inducido por diversos agentes (noradrenalina, angiotensina, temperatura o potasio),

dicha potenciación es mediada por los receptores 5-HT₂, ya que se puede antagonizar por la administración de la ketanserina¹⁰ o la pelanserina (Figura 1), dos antagonistas

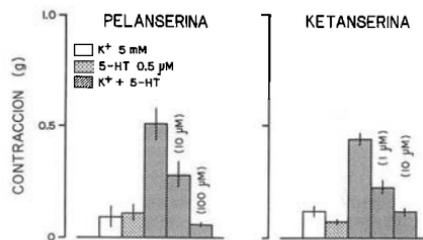


Figura 1. Potenciación de la serotonina sobre la contracción de anillos de aorta de rata inducida por el potasio y antagonismo de tal efecto por la pelanserina y la ketanserina. La contracción de los anillos está expresada en g. Las barras representan a la media de seis experimentos y las líneas verticales al error tino.

*Académico numerario.

** Sección de Terapéutica Experimental del Departamento de Farmacología y Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

*** Escuela de Medicina de la Universidad Central del Este, San Pedro de Macoris, República Dominicana.

selectivos de los receptores 5-HT₂. Por lo tanto, la serotonina puede producir hipotensión o hipertensión arterial, dependiendo de los receptores que estimule, ya sea por las condiciones o sitios en donde se libere dicha amina biogénica, o por la densidad de uno u otro tipo de receptores serotoninérgicos. Una hipótesis que involucra a la 5-HT en la hipertensión arterial esencial, consiste en la postulación de una hipofunción de los receptores 5-HT_{1A}, o bien un funcionamiento exagerado de los receptores 5-HT₂. El hecho de que tanto los antagonistas 5-HT₂ (ketanserina y pelanserina)^{11,12} como los agonistas 5-HT_{1A} (indorrenato, 8-OH-DPAT y flesinoxan)^{6,7,13} poseen efecto antihipertensivo en diversos modelos experimentales y en el hombre provee soporte adicional a la hipótesis enunciada previamente.

La 5-HT estimula, adicionalmente, a unos receptores presinápticos que se localizan en las terminaciones adrenérgicas, lo que provoca inhibición de la liberación de noradrenalina cuando la terminal nerviosa está siendo sometida a estimulación eléctrica.¹⁴ La importancia de dichos receptores se ha puesto de manifiesto en preparaciones en donde la administración de un antagonista 5-HT₂ (que al bloquear el efecto vasoconstrictor de la 5-HT) convierte una respuesta presora inducida por la administración de 5-HT en una respuesta vasodepresora.

La administración de colágena endovenosa a conejos anestesiados les produce un cuadro de trombosis pulmonar, acompañado de hipotensión arterial y de aumento en la presión del ventrículo derecho. Dichos efectos pueden prevenirse por el pretratamiento de los animales con una dosis baja de ketanserina o de pelanserina, lo que sugiere que los receptores 5-HT₂ probablemente están involucrados en el desencadenamiento de la trombosis pulmonar.¹⁵

Se ha descrito que la administración intraarterial de serotonina en la carótida externa es seguida de un efecto vasodilatador importante,¹⁶ lo que permite postular que la serotonina puede estar involucrada en la etiopatogenia de la migraña. Este efecto parece ser debido a un efecto presináptico sobre las terminaciones nerviosas adrenérgicas ya que la vasodilatación del lecho carotideo externo puede ser convertida en vasoconstricción por la denervación (removiendo el ganglio estelar). La administración previa de metitepina produce un efecto similar a la estelectomía, lo que hace suponer que los receptores involucrados en la migraña pudieran ser del tipo 5-HT₁.

Las arterias coronarias responden en forma distinta a la mayoría de las otras arterias. Así, los anillos de coronaria circunfleja izquierda anterior canina, no se contraen por la noradrenalina, pero sí se relajan por el efecto de esta catecolamina cuando se han contraído previamente por otro agente como la PGF_{2α} o el potasio. La relajación de las arterias coronarias inducida por la noradrenalina parece ser una respuesta indirecta, ya que desaparece al quitar el endotelio de

las preparaciones y dicho fenómeno es compartido por la serotonina, la acetilcolina y la bradicinina. La posibilidad de que la serotonina esté relacionada con la producción del angor pectoris se pone de manifiesto por el hallazgo de que las preparaciones de arterias coronarias obtenidas de perros hipertensos renales muestran un efecto muy reducido de relajación a dicha amina indólica, e incluso producen una contracción intensa en anillos a los que se les ha removido el endotelio (Figura 2). Estos resultados permiten especular que

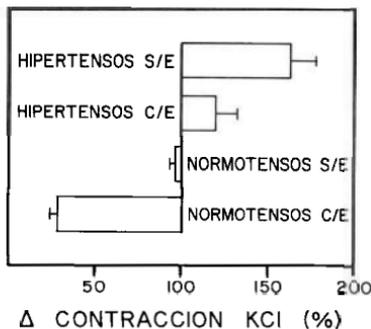


Figura 2. Efecto de la hipertensión arterial sobre las respuestas a serotonina (10^{-6} M) en anillos sin endotelio (s/e) o con endotelio (c/e) de arterias coronarias caninas precontractadas con KCl (20 mM). Los resultados están expresados en porcentaje de la respuesta inducida por el KCl. Las barras corresponden a la media de seis experimentos y las líneas horizontales al error tipo

la integridad funcional del endotelio de las arterias coronarias reviste particular importancia para mantener una buena circulación cardíaca y que dicha funcionalidad puede ser disminuida por factores como la hipertensión arterial o la aterosclerosis. Aunque la contracción de los anillos coronarios caninos inducida por la serotonina se puede antagonizar por la metitepina, sería conveniente encontrar un antagonista más selectivo de los receptores involucrados en dicha contracción, ya que la metitepina es un antagonista poco selectivo y por tanto no útil para emplearlo con fines terapéuticos.

En conclusión, la 5-HT es una amina biogénica que se encuentra ampliamente distribuida en los mamíferos y parece desempeñar un papel fisiológico y fisiopatológico importante en el sistema cardiovascular. El estudio de los diversos agonistas y antagonistas de los diferentes receptores serotoninérgicos en el sistema cardiovascular se encuentra en sus inicios y aunque parece ser un camino razonablemente prometedor, desde el punto de vista de nuevas posibilidades terapéuticas, queda aún un largo camino por recorrer.

Referencias

1. Verbeuren TJ. Synthesis, storage, release and metabolism of 5-hydroxytryptamine in peripheral tissues. En: *The peripheral action of 5-hydroxytryptamine*. Editado por: J.H. Fozard; Medical Publications, Oxford, 1989:1-25
2. Vanhoutte PM, Houston DS. Platelets, endothelium and vasospasm. *Circulation* 1988;72:728-734.
3. Houston DS, Vanhoutte PM. Serotonin and vascular system. Role en health and disease and implications for therapy. *Drugs*, 1986;3: 149-163.
4. Rapoport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor (serotonin) IV. Isolation and characterization. *J. Biol. Chem.* 1948;176: 1243-1251.
5. Rapoport MM. Serum vasoconstrictor (serotonin) V. The presence of creatinine in the complex: a proposed study of the vasoconstrictor principle. *J. Biol. Chem.* 1949;180: 961-969.
6. Hong E, Rion R, Aceves J, Benitez-King G, Anton-Tay F. Further evidence for a central antihypertensive effect of indorenate. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 1987;30: 1-3.
7. Doods HN, Boddeke HWGM, Kalkman HO, Hoyer D, Mathy MJ, Van Zwieten PA. Central 5-HT_{1A} receptors and the mechanism of central hypotensive effect of (+)-8-OH-DPAT, DP-5CT, R28935 and urapidil. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1988;11: 432-437.
8. Van Nueten JM, Janssen PAJ, Van Beek J, Vhonneux R, Verbeuren TJ, Vanhoutte PM. Vascular effects of ketanserin (R 41,468), a novel antagonist of 5-HT₂ serotonergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981;218: 217-230.
9. Leff P, Martin GR, Norse JM. The classification of peripheral 5HT₂-like receptor using tryptamine agonist and antagonist analogues. *Br. J. Pharmacol.* 1986; 89: 493-499.
10. Van Nueten JM, Janssen PAJ, Ridder W, Vanhoutte PM. Interaction between 5-hydroxytryptamine and other vasoconstrictor substances in the isolated femoral artery of the rabbit; effect of ketanserin (R 41 468). *Eur. J. Pharmacol.* 1982;77: 281-287.
11. Vanhoutte PM. Serotonergic mechanisms in hypertension: locus on the effects of ketanserin. *Hypertension.* 1988;11:111-133.
12. Hong E, Rion R, Rojas G. Mechanism of the antihypertensive effect of TR2515 a potent serotonin antagonist. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 1984;27: 1-4.
13. Wouters W, Tulp M.Th.M, Bevan P. Flesinoxan lowers blood pressure and heart rate in cats via 5-HT_{1A}. *Eur. J. Pharmacol.* 1988;149: 213-223.
14. Moldering GJ, Flink K, Schlicker E, Gotherl M. Inhibition of noradrenaline release via presynaptic 5HT_{1B} receptors of the rat vein cava. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 1987;336: 345-350.
15. Bobadilla RA, Garcia J, Amezcua JL, Hong E, Castillo C. Serotonergic receptors involved in the haemodynamic changes observed during pulmonary embolism. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 1991;34:439-442.
16. Hong E, Villalón CM. External carotid vasodilation induced by serotonin and indorenate. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 1988;31: 99-101.

AFORISMOS HIPOCRÁTICOS

Todas las enfermedades aparecen en todas las estaciones. No obstante, algunas enfermedades nacen o más bien se exasperan en ciertas estaciones. En efecto, en la primavera: las manías, las melancolías, las epilepsias...

Cuando la epilepsia se manifiesta antes de la pubertad puede curarse, cuando aparece a los 25 años o más dura generalmente hasta la muerte.

Es un buen signo cuando aparecen hemorroides en los melancólicos.

La manía se resuelve si aparecen vrices o hemorroides.