

Importancia farmacológica y clínica de los receptores serotoninérgicos del tracto gastrointestinal

E. García-Zaragozá, L. Moreno y J.V. Esplugues

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia.

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) es una amina biógena ampliamente distribuida en el organismo. Fruto de esta ubicuidad es el hecho de que sus receptores controlen numerosos procesos celulares, participando en funciones fisiológicas tan diferentes como el control de la temperatura, comportamiento sexual y alimentario, movilidad gastrointestinal (GI) y vascular, secreción intestinal y pancreática, nocicepción, emesis¹ y otros.

Más del 90% de la serotonina del organismo se sintetiza y almacena en las células enterocromafines de la mucosa GI. Estas células endocrinas y las neuronas serotoninérgicas entéricas constituyen los dos únicos depósitos de 5HT en el tracto GI. El 10% restante se reparte entre las neuronas del SNC y las plaquetas, las cuales se limitan a cumplir una función de almacén.

Dejando a un lado las acciones derivadas de sus receptores centrales, las posibles aplicaciones de los fármacos serotoninérgicos incluyen un amplio abanico de alteraciones del tracto GI, entre otros, náuseas y vómitos, dispepsia funcional, reflujo gastroesofágico, dolor torácico no cardíaco, distintas alteraciones de la secreción intestinal como los que se originan durante las diarreas secretoras, síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal.

ANTECEDENTES Y CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES

La serotonina fue observada por primera vez en el tracto GI en 1932², razón por la cual se la denominó «enteramina». Más tarde, en la década de los cuarenta, se identificó una sustancia vasotónica en el suero a la que se denominó «serotonina»³. Posteriormente, ambas sustancias fueron identificadas como la misma⁴ y se les atribuyó la estructura 5HT. Los primeros en sugerir la existencia de receptores para la 5HT fueron Gaddum y Picarelli⁵ en 1957, quienes descri-

TABLA I. Clasificación de los receptores de la serotonina

Todas las familias excepto la de los receptores 5HT₃ poseen una estructura monomérica de 7 dominios transmembrana (7DTM) y se encuentran acoplados vía proteínas G a sus respectivos sistemas efectoros. En general, estos receptores median respuestas celulares lentas. Sin embargo, los receptores 5HT₃ median repuestas rápidas y poseen una estructura pentamérica cuyos monómeros son proteínas con estructura 4DTM que se disponen simétricamente, formando un poro que funciona como un canal catiónico que deja pasar indistintamente iones Na⁺ y K⁺

1. Se han identificado sus genes, pero todavía no se han identificado los receptores endógenos ni se les ha podido atribuir papel fisiológico alguno.
2. A pesar de que todos están acoplados a una proteína Gs y promueven la formación de cAMP, debido a que su homología de secuencia con otros receptores de 5HT es < 40%, se les considera como familias independientes.
3. Se trata de receptores recombinantes, para los que todavía no se ha demostrado su expresión endógena. Vienen designados por minúsculas, por contraposición a aquellos que han sido encontrados endógenamente y poseen funciones fisiológicas bien definidas, designados por letras mayúsculas.

bieron 2 receptores capaces de controlar la movilidad intestinal, pero de diferente perfil farmacológico. En 1979, Peroutka y Snyder⁶ propusieron la primera clasificación para los receptores de 5HT, poniendo por primera vez de manifiesto su gran heterogeneidad. Sin embargo, la gran ampliación de este campo ha tenido lugar durante la última década con la introducción de la biología molecular, mediante la cual se han logrado identificar hasta la fecha 14 subtipos de receptores de 5HT⁷. Cada uno está codificado por un gen distinto, y se agrupan en 7 familias diferentes, según se recoge en la reciente clasificación de la NC-IUPHAR⁸. Estas familias se subdividen, a su vez, en varios subtipos, que comparten la estructura y el sistema efector, pero que difieren en los perfiles de acción. En la tabla I, se recoge un breve resumen de los 14 subtipos, incluyendo sus mecanismos de transducción posreceptor, así como su distribución y función en los tejidos.

Sin embargo, debemos insistir en el carácter de provisionalidad de la clasificación que a continuación se expone, ya que debe entenderse como algo dinámico, susceptible de ser modificado conforme los avances en el ámbito de los receptores serotoninérgicos así lo permitan.

Características⁹

Receptores 5HT₁

Se trata de un grupo muy heterogéneo. Su localización es mayoritariamente central, aunque los subtipos 5HT_{1A} y

Correspondencia: Dr. J.V. Esplugues.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina.
Universidad de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 15-17. 46010 Valencia.
Correo electrónico: juanvesplugues@uv.es

Recibido el 18-7-2000; aceptado para su publicación el 18-7-2000.

(Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 70-76)

5HT_{1D} también se han localizado en neuronas del plexo mientérico, donde ejercen una acción inhibitoria sobre la liberación de otros neurotransmisores¹⁰. Además, el subtipo 5HT_{1D} se ha localizado en células de músculo liso, donde se postula que podría mediar su contracción.

Receptores 5HT₂

Esta familia engloba 3 subtipos diferentes de receptores. El subtipo 5HT_{2A}, entre cuyas funciones fisiológicas están la contracción del músculo liso GI, vascular, bronquial, uterino y urinario. Además, media la agregación plaquetaria y el aumento de la permeabilidad capilar.

El subtipo 5HT_{2B} se ha identificado en varios tejidos, entre los que destacan el tracto GI en general, corazón, riñones, pulmones y SNC. Media la contracción directa del músculo liso GI, así como la relajación vascular dependiente de la liberación de NO.

El subtipo 5HT_{2C} se localiza principalmente en el plexo corioideo, siendo su principal función la regulación de la composición y el volumen del líquido cefalorraquídeo¹¹.

Receptores 5HT₃

Se trata de la única familia que pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a canal iónico, ya que los demás están acoplados a sus respectivos sistemas efectores vía proteínas G. Su localización es exclusivamente en neuronas del SNC y de la periferia, donde se sitúan en las fibras vagales, ganglio superior cervical, nervios sensoriales, nervios simpáticos y parasimpáticos y neuronas entéricas^{10,12}. Participan en la respuesta emética, independientemente de su localización central o periférica. Aunque se ha sugerido la existencia de subtipos de receptores 5HT₃¹³, hasta la fecha no se han obtenido evidencias concluyentes que apoyen dicha hipótesis.

Receptores 5HT₄

Se encuentran ampliamente distribuidos por todo el organismo, en particular en células nerviosas centrales y periféricas (plexo mientérico), en células de músculo liso GI y en células secretoras digestivas. Su acción principal es la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas presinápticas y postsinápticas (motoneuronas), que por un lado aumenta la neurotransmisión nicotínica en los ganglios, y por otro inicia el reflejo peristáltico^{14,15}. La existencia de agonistas 5HT₄ de similar estructura, pero con diferente potencia en función del tejido sobre el que actúen, parece indicar la existencia de varios subtipos de receptores 5HT₄¹⁶. Sin embargo, al igual que para los receptores 5HT₃, no hay suficientes pruebas al respecto.

Receptores 5HT₅ y 5HT₆

Aunque ya han sido clonados, hasta la fecha sólo hay indicios de su localización en el SNC, y sus funciones fisiológicas todavía están por ser determinadas.

Receptores 5HT₇

Se distribuyen en el SNC y en la periferia (terminales nerviosas simpáticas, endotelio vascular y fibras de músculo liso), donde median la relajación del músculo liso vascular y GI.

IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LA SEROTONINA EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

El tratamiento de la emesis y de los trastornos de la movilidad del tracto GI son las principales aplicaciones clínicas de los fármacos serotoninérgicos en el ámbito de la gastroenterología. En ambos casos, se trata de una terapéutica que podríamos calificar de «clásica» y, a pesar de los continuos avances en farmacología, en los últimos años no han tenido lugar grandes cambios en esta área en particular, siendo las innovaciones sólo de matiz. En particular, las tendencias actuales van encaminadas hacia: a) el diseño de fármacos agonistas y antagonistas más selectivos que los ya existentes, y b) el estudio de nuevas propiedades de moléculas ya conocidas.

La explicación a todo ello, la dificultad en el estudio de esta clase terapéutica, reside precisamente en dos características ya comentadas, que son la ubicuidad de la 5HT unida a la heterogeneidad de los receptores sobre los que actúa. Nos encontramos ante una amina capaz de actuar en el tracto GI sobre 7 subtipos de receptores diferentes, a menudo solapándose su localización, y cada uno acoplado a su propio sistema de transducción. A ello hay que añadir la doble posibilidad de actuación, sobre los receptores existentes en un territorio en concreto o la puesta en marcha de mecanismos que involucren al SNC. Por último, la localización y los diferentes subtipos de cada familia de receptores varían de una especie a otra, lo cual dificulta todavía más la interpretación y extrapolación de los resultados. La consecuencia de todo lo anterior es un conjunto de fármacos difíciles de clasificar bajo un solo criterio y que actúan a la vez sobre varias funciones digestivas, de manera que pueden paliar simultáneamente el conjunto de síntomas de una patología concreta.

Fármacos antieméticos

Estímulos tóxicos de relevancia en clínica, como son la quimio y la radioterapia, provocan el vómito a través de 2 mecanismos conocidos: a) un mecanismo directo por estimulación de los receptores 5HT₃ periféricos y centrales, localizados en las neuronas aferentes vagales del tracto digestivo superior y en la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema, respectivamente^{17,18}, y b) un mecanismo indirecto de daño de la mucosa GI, que provoca la salida de 5HT de las células EC. Hay también estímulos químicos irritantes que poseen este carácter dual (central y periférico) emetizante. Sin embargo, además de con el subtipo 5HT₃, su actuación se ha relacionado con los receptores 5HT₄ periféricos, probablemente localizados en aferentes vagales, y con la activación de receptores 5HT₂ centrales. Esto sugiere la interesante posibilidad de que mientras los diferentes estímulos

digestivos utilizan las mismas vías aferentes, los receptores que median dichos vómitos son relativamente selectivos y varían en función de la naturaleza del estímulo en cuestión¹⁹. De esta manera, el subtipo 5HT₄ periférico se activaría de manera más selectiva por la serotonina liberada de las células EC a consecuencia de una irritación de la mucosa, mientras que el subtipo 5HT₃, más ampliamente distribuido, sería activado de manera directa por los estímulos tóxicos.

Antagonistas D₂/Antagonistas 5HT₃

Metoclopramida. Su acción antiemética se debe en parte a su carácter procinético, como se comentará más adelante, y al bloqueo de los receptores D₂ y 5HT₃, aunque esto último sólo a dosis elevadas. A las dosis convencionales es útil controlando los vómitos del embarazo, los postoperatorios, los relacionados con alteraciones digestivas y los inducidos por fármacos no tóxicos²⁰. Sin embargo, frente a los inducidos por los citotóxicos o la radioterapia, se necesitan dosis muy elevadas, a las que suelen presentarse efectos adversos (sedación, diarreas y movimientos extrapiramidales, entre otros). Por ello en estos casos se asocia a otros fármacos adyuvantes de la terapia antiemética, como corticoides y benzodiacepinas.

Antagonistas 5HT₃ puros

Ondasetrón, tropisetrón y granisetrón. Ejercen su acción farmacológica gracias al bloqueo selectivo de los receptores 5HT₃ centrales y periféricos²¹. Su principal uso clínico es durante la adaptación a la terapia citotóxica, controlando la fase aguda de la respuesta emética²². También son eficaces frente a los vómitos postoperatorios²³, los inducidos por opioides y los asociados al sida²⁴. Asimismo, se sabe que reducen los síntomas en las pacientes con hiperemesis gravídica, pero debido a que sus efectos en el feto no están del todo evaluados, su uso se limita a los casos en los que se consideran como absolutamente necesarios²⁵. Tienen el inconveniente de producir cefaleas como consecuencia de su acción central²², así como sensación de fatiga o de aturdimiento.

Antagonistas 5HT₃/Agonistas 5HT₄

La última tendencia terapéutica es utilizar benzamidas sustituidas con propiedades mixtas agonistas 5HT₄ y antagonistas 5HT₃²⁶. De hecho, esta asociación potencia el efecto antiemético, lo cual es lógico teniendo en cuenta que los receptores 5HT₃ ejercen un *feedback* positivo sobre la liberación de 5HT de las células EC, mientras que la estimulación 5HT₄ inhibe dicha liberación²⁷. Además, como se verá más adelante, estos fármacos son especialmente eficaces si los vómitos son resultado de un vaciamiento gástrico retardado.

Nuevos fármacos

Agonistas 5HT_{2A}/5HT_{2C}. Se trata de moléculas que muestran propiedades antieméticas en modelos experimentales de cinetosis y emesis inducida por cisplatino²⁸.

Agonistas 5HT₁. El sumatriptán, además de su uso clásico como antimigrañoso, también es útil disminuyendo las náuseas y vómitos asociadas a estas crisis²⁹. Además, resulta efectivo en pacientes con el síndrome de los vómitos cíclicos, en los que suele existir una predisposición a desarrollar migrañas³⁰. El mecanismo responsable de su acción antiemética no se conoce todavía. Mediante autoradiografía, se han identificado lugares de unión del sumatriptán en estructuras centrales, incluyendo los núcleos del tracto solitario³¹, lo que da pie a pensar que su función antiemética se lleva a cabo a este nivel.

Asimismo, existen evidencias de un comportamiento antiemético de varios agonistas centrales de los receptores 5HT_{1A}. Hasta el momento han resultado eficaces frente a las cinetosis, vómitos condicionados y vómitos inducidos por cisplatino, morfina, apomorfina, sulfato de cobre, nicotina, veratrina y xilacina en modelos animales en que se han probado³²⁻³⁴.

Fármacos que afectan la movilidad intestinal

De manera general, el control que ejerce la serotonina sobre la movilidad intestinal se realiza principalmente a través de los receptores 5HT₄ situados en las terminaciones presinápticas de la mucosa. Su activación va seguida de la liberación de Ach, la cual regula en último término los movimientos peristálticos^{35,36}.

En la actualidad, los fármacos serotoninérgicos que modulan la movilidad gastrointestinal se resumen en dos categorías: aquellos que la aumentan (procinéticos) y aquellos que la disminuyen (anticinéticos). En la tabla II se muestra una clasificación en función de su mecanismo de acción.

Fármacos procinéticos

Su objetivo es mejorar los síntomas derivados de una alteración en la actividad motriz del tracto GI, aumentándola o mejorando su coordinación. Su empleo en clínica está justificado en diversos trastornos de la movilidad digestiva.

Todos ellos son benzamidas sustituidas, derivadas de la O-metoxibenzamida y la procainamida³⁷.

Con actividad antidopaminérgica. La primera generación de benzamidas sustituidas fundamentaba sus acciones terapéuticas en la inhibición de la transmisión dopaminérgica del intestino³⁸. Más tarde, con el descubrimiento de los receptores 5HT₄, comenzó a establecerse una clara relación entre agonismo 5HT₄ y actividad procinética^{39,40}. Actualmente, la acción procolinérgica se adscribe al agonismo sobre los receptores 5HT₄ y no al bloqueo D₂.

Metoclopramida. Basa su acción procolinérgica en el agonismo de los receptores 5HT₄. Además, posee también actividad antagonista 5HT₃⁴¹ (tabla III) y acción central anti-D₂, lo que le confiere las propiedades antieméticas ya comentadas. Por su actividad procinética, se emplea en trastornos de la movilidad del tracto GI alto. Facilita el vaciamiento gástrico en la gastroparesia diabética, la posvagotomía y la posquirúrgica²⁰. Aunque no siempre se apre-

TABLA II. Clasificación de los fármacos serotoninérgicos con actividad motriz gastrointestinal

Fármacos	Mecanismo de acción
Procinéticos (benzamidas sustituidas)	
Con actividad antidopaminérgica	
Metoclopramida	Antagonismo D ₂ /Agonismo 5HT ₄
Cleboiprida	Antagonismo D ₂ /Agonismo 5HT ₄
Sin actividad antidopaminérgica	
Cisaprida	Agonismo 5HT ₄
Cinitaprida	Agonismo 5HT ₄
Zacoprida	Agonismo 5HT ₄
Renzaprida	Agonismo 5HT ₄
SC-49518	Agonismo 5HT ₄
Mosaprida	Agonismo 5HT ₄ selectivo
Prucaloprida	Agonismo 5HT ₄ selectivo
Tegaserod	Agonismo 5HT ₄ selectivo
BIMU-1	Agonismo 5HT ₄ /Antagonismo 5HT ₃
BIMU-8	Agonismo 5HT ₄ /Antagonismo 5HT ₃
Anticinéuticos	
Alosetrón	Antagonismo 5HT ₃
Granisetrón	Antagonismo 5HT ₃
Ondasetrón	Antagonismo 5HT ₃
SB-207266A	Antagonismo 5HT ₄

TABLA III. Perfil farmacológico de fármacos serotoninérgicos procinéticos y antieméticos

	Agonismo 5HT ₃	Antagonismo 5HT ₄	Antagonismo D ₂
Ondasetrón	++	—	—
Granisetrón	+++	—	—
Tropisetrón	++	Antagonista	—
Metoclopramida	+ (a dosis altas)	+	+++
Cleboiprida	+ (a dosis altas)	++	+++
Cinitaprida	—	+++	+
Cisaprida	+	+++	—

cia un aumento en el tono del esfínter esofágico inferior, contribuye a la reducción del reflujo esofágico gracias a la facilitación del vaciamiento gástrico. Por último, su actividad antiemética adicional la convierte en un fármaco eficaz en el tratamiento de gastroparesias y dispepsias^{42,43}. *Cleboiprida*. Posee un perfil farmacológico muy similar al de la metoclopramida, con la diferencia de que su actividad antidopaminérgica central es más acusada. Sus aplicaciones terapéuticas son también similares.

Sin actividad antidopaminérgica. Todas ellas están desprovistas de la actividad dopaminérgica y su potencia como estimulantes del peristaltismo se correlaciona con su potencia como agonistas 5HT₄^{44,45}.

Cisaprida. Posee una acción procinética generalizada, más potente y prolongada que la de la metoclopramida. Está desprovista de los efectos centrales derivados del bloqueo D₂, aunque recientemente se le han atribuido ciertos efectos cardíacos adversos⁴⁶ (aumento del intervalo QT, disritmias ventriculares y episodios sincopales, entre otros). Dichas acciones propias de fármacos antiarrítmicos

de clase III son dependientes de la dosis y parecen deberse a particularidades en su estructura química, y no a la activación de los receptores 5HT₄. Se emplea como tratamiento inespecífico del reflujo gastroesofágico, gracias a su capacidad de producir aumentos en la presión del esfínter esofágico inferior y de aumentar la velocidad de vaciado gástrico de líquidos y sólidos⁴⁷. Además, se la considera un prototipo de benzamida colonoprocínica⁴⁸, muy eficaz en el tratamiento del estreñimiento⁴⁹ y en enfermos de síndrome de colon irritable con predominio de estreñimiento⁵⁰. Sin embargo, hay que matizar que este efecto proevacuatorio de la cisaprida es difícil de atribuir a su carácter procolinérgico⁵¹ y parece más bien debido a su carácter estimulante de las secreciones intestinales⁵², como se comentará en el siguiente apartado.

De nueva generación. Actualmente el ámbito de los fármacos procinéticos se está expandiendo hacia el diseño de nuevas moléculas agonistas 5HT₄ con mayor selectividad⁵³. Dentro de estos nuevos fármacos destacan:

Mosaprida. Posee un doble mecanismo de acción⁵⁴. Por un lado facilita la liberación de Ach de las terminaciones entéricas, gracias a la estimulación de los receptores 5HT₄. Pero además actúa a través de su metabolito principal (M1), el cual se comporta como antagonista 5HT₃. Ello le confiere propiedades gastroprocinéticas similares a las de la cisaprida, estando desprovista de sus efectos sobre el sistema cardiovascular⁵⁵. Se emplea en el tratamiento del síndrome de reflujo esofágico y de dispepsias no asociadas a úlceras.

Prucaloprida. Induce contracciones gigantes de colon⁵⁶, acelera el tránsito colónico y la frecuencia de las defecaciones^{57,58}.

Tegaserod. Aunque no se ha visto que induzca contracciones gigantes colónicas, reduce el tiempo de tránsito colónico^{59,60}. Al igual que la mosaprida, es una de las alternativas más seguras al tratamiento con cisaprida.

Antagonistas 5HT₃/Agonistas 5HT₄

BIMU-1, BIMU-8. Estos derivados de las benzimidazolas también están desprovistos de carácter antidopaminérgico, pero combinan el agonismo 5HT₄ con el antagonismo 5HT₃. Esto último no se ha podido relacionar directamente con la actividad procinética. De hecho, son incapaces de liberar Ach de las terminaciones presinápticas⁶¹ e incluso se ha visto que antagonistas 5HT₃ disminuyen el tránsito colónico en humanos⁶². Con todo, parece que esta asociación únicamente supone una ventaja a la hora de prevenir los vómitos y las náuseas asociadas a determinados trastornos de la movilidad GI, así como en el tratamiento de los reflujo gastroesofágicos y esofagitis, porque aumentan el tono del esfínter esofágico inferior⁶³.

Fármacos anticinéuticos

Inhiben la movilidad colónica, y con ella la velocidad de tránsito de las heces. Por su carácter «antidiarreico» se emplean en el tratamiento de pacientes con síndrome de

TABLA IV.

		Mecanismo transducción	Localización	Funciones
5-HT ₁	5-HT _{1A}	G _i /G _o ↓AMPc ↑IP ₃ + ↑[Ca ²⁺] _i ↑corriente rectificadora de K ⁺	SNC, plexo mientérico	Hiperpolarización neuronal. Autorreceptor somatodendrítico, heterorreceptor en terminaciones colinérgicas
	5-HT _{1B}	G _i /G _o ↓AMPc ↑IP ₃ + ↑[Ca ²⁺] _i	SNC, músculo liso vascular, terminales autonómicas	Hiperpolarización neuronal. Autorreceptor y heterorreceptor presinápticos. Vasoconstricción
	5-HT _{1D}	G _i /G _o ↓AMPc ↑IP ₃ + ↑[Ca ²⁺] _i	SNC, ganglios trigeminales, músculo liso vascular, terminales trigeminales y autonómicas	Hiperpolarización neuronal. Autorreceptor y heterorreceptor somatodendrítico. ¿Vasoconstricción? Inhibición simpática de neuronas autónomas
	5-HT _{1e} ^[1]	G _i /G _o ↓AMPc	SNC	Por determinar
	5-HT _{1f} ^[1]	G _i /G _o ↓AMPc	SNC, médula espinal, útero, mesenterio	Hiperpolarización neuronal. ¿Neuroinhibición trigeminal?
5-HT ₂	5-HT _{2A}	G _q /G ₁₁ ↑IP ₃ + ↑[Ca ²⁺] _i	SNC, tracto GI, músculo liso vascular y bronquial, endotelio vascular, plaquetas	Despolarización neuronal lenta. Vasoconstricción. Activación plaquetaria. ¿Neuroinhibición?
	5-HT _{2B}	G _q /G ₁₁ ↑IP ₃ + ↑[Ca ²⁺] _i	Músculo liso vascular y de fleon, fondo gástrico, útero, endotelio	Despolarización neuronal lenta. Relajación dependiente de NO. Vasoconstricción
	5-HT _{2C}	G _q /G ₁₁ ↑IP ₃ (?) + ↑[Ca ²⁺] _i	SNC (plexo coroideo), médula espinal	Despolarización neuronal lenta. Composición y volumen del LCR
5-HT ₃		Canal iónico ↑[Ca ²⁺] _i	SNC, neuronas posganglionares simpáticas y sensoriales	Despolarización neuronal rápida. Excitación simpática y parasimpática. Neuroexcitación vagal (emesis)
5-HT ₄		G _s ↑AMPc	SNC, neuronas posganglionares parasimpáticas (plexo mientérico), músculo liso vascular y esofágico	Despolarización neuronal lenta. Relajación muscular GI, esofágica y vascular. Neuroexcitación mientérica colinérgica. Aumento de la contractibilidad de miocitos
5-HT ₅ ^{[2][3]}	5-HT _{5a}	G _s ↑AMPc	SNC, médula espinal	Por determinar
	5-HT _{5b}	Por determinar	SNC, médula espinal	Por determinar
5-HT ₆ ^{[2][3]}		G _s ↑AMPc	SNC, ganglio superior cervical	¿Modulación central de la liberación de Ach?
5-HT ₇ ^[2]		G _s ↑AMPc	SNC, ganglios simpáticos, músculo liso GI y vascular	Relajación muscular gastrointestinal y vascular. Cambios del ciclo circadiano

intestino irritable con predominio de diarreas.

Antagonistas 5HT₃. Bloquean dichos receptores periféricos, principalmente en el tracto GI distal, produciendo una relajación de la musculatura lisa. Por lo tanto, inhiben la respuesta gastrocolónica y ralentizan el tránsito colónico, dando lugar a una situación de estreñimiento^{64,65}.

Actualmente, se están realizando estudios piloto con alosetrón^{66,67} y ondasetrón⁶⁸, y los resultados parecen positivos, ya que disminuyen la frecuencia de las deposiciones y mejoran la consistencia de las heces.

Antagonistas 5HT₄. Como SB-207266A, del cual se ha visto que mejora la diarrea, ralentizando el tránsito orocecal⁶⁹ en enfermos de intestino irritable.

Nuevas aplicaciones de fármacos serotoninérgicos

Antidiarreicos inhibidores de la secreción intestinal

La serotonina es uno de los muchos mediadores que influyen en la secreción intestinal⁷⁰. La respuesta de la amina es local y se traduce en un incremento de las secrecio-

nes tanto del fluido intestinal (agua y moco) como de los electrolitos (principalmente Cl⁻, K⁺ y Na⁺ en el intestino delgado y Cl⁻ en el colon distal)^{1,71}. Dicha secreción se puede estimular a través de dos mecanismos. Uno es un arco reflejo colinérgico que implica la activación de los subtipos 5HT₃ neuronal y 5HT₄ del plexo mientérico, además por supuesto de los receptores muscarínico y nicotínico. El otro mecanismo es no colinérgico e involucra la activación del subtipo 5HT₂ de las células epiteliales, a la vez que facilita la liberación de otros secretagogos.

Por lo tanto, moléculas que actúen como antagonistas de los receptores 5HT₂, 5HT₃ y 5HT₄ son potenciales fármacos antisecretores, útiles en el tratamiento de los procesos diarreicos del tipo secretor.

Antagonistas 5HT_{2A}. Como la *ketanserina*, han resultado ser eficaces en determinados estados asociados a diarreas, como en las inducidas por la toxina colérica⁷² o determinados laxantes⁷³.

Antagonistas 5HT₃. Recientemente se ha visto que reducen la secreción intestinal inducida por enterotoxinas⁷⁴, deter-

minados laxantes⁷³ y la asociada al síndrome carcinoide⁷⁵. Antagonistas 5HT₄. Como el DAU-6285, aunque son eficaces como reductores de la secreción inducida por la toxina colérica⁷⁶, su papel terapéutico en trastornos diarreicos está todavía por determinar.

Analgésicos viscerales

La hipersensibilidad visceral es un componente importante en una buena parte de las alteraciones de las funciones abdominales digestivas⁷⁷. Los receptores 5HT₃ periféricos se localizan en las terminaciones nerviosas de las fibras C aferentes espláncicas¹² y en las neuronas entéricas¹⁰, principalmente en aquellas que liberan sustancia P, participando en los reflejos locales del tracto GI. Su distribución en los tejidos, junto con su modulación del GABA, apuntan a un posible papel en la transmisión de los estímulos dolorosos viscerales del tracto GI⁷⁷. Por tanto, son posibles dianas farmacológicas para modificar la hiperalgesia visceral. De hecho, podrían suponer en un futuro una pieza clave en el tratamiento de una afección de tanta prevalencia como es el síndrome de intestino irritable, ya que actúan sobre sus dos síntomas principales: el dolor abdominal y las alteraciones en los hábitos intestinales^{78,79}.

En realidad, dicho futuro no está muy lejano, y los ensayos clínicos en curso se encuentran ya en una fase avanzada y con resultados esperanzadores. Especialmente, en lo relativo a 2 moléculas antagonistas 5HT₃ clásicas, granisetron⁸⁰ y alosetron^{66,67}, eficaces en el tratamiento de la hipersensibilidad rectal que presentan estos enfermos, además de sus ya comentados efectos normalizadores del tránsito colónico. Merece la pena destacar el sorprendente perfil de actuación de alosetron, cuyas acciones sólo se dan en mujeres, careciendo de toda actividad en varones con la misma patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Hansen MB, Skadhauge E. Signal transduction pathways for serotonin as an intestinal secretagogue. *Comp Biochem Physiol* 1997; 118A: 283-290.
- Vialli M, Erspamer V. Cellule enterocromaffini e cellule basigranulose acidofile nei vertebrati. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1933; 19: 743.
- Rapport MM, Green AA, Page IH. Purification of the substance which is responsible for vasoconstrictor activity of serum. *Fed Proc* 1947; 6: 184.
- Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor (serotonin): isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948; 176: 1243-1251.
- Gaddum JH, Picarelli ZP. Two kinds of tryptamine receptors. *Br J Pharmacol Chemother* 1957; 12: 323-328.
- Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of (³H)5-HT, (³H)LSD and (³H)spiroperidol. *Mol Pharmacol* 1979; 16: 687-695.
- Lucas JJ, Hen R. New players in the 5-HT receptor field: genes and knockouts. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 246-252.
- Martin GR. 5-Hydroxytryptamine receptors. En: NC-IUPHAR subcommittee for 5-hydroxytryptamine receptors. *Br Pharmacol Soci Meeting Munich Germany* 1998; 167-185.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Harting PR, Martin GR, Mylecharane EJ et al. VII International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (serotonin). *Pharm Rev* 1994; 46: 157-203.
- Galligan JJ. Electrophysiological studies of 5-hydroxytryptamine receptors on enteric neurons. *Behav Brain Res* 1996; 73: 199-201.
- Pazos A, Hoyer D, Palacios JM. The binding of serotonergic ligands to the porcine choroid plexus: characterization of a new type of serotonin recognition site. *Eur J Pharmacol* 1984; 106: 539-546.
- Richardson BP, Engel G. The pharmacology and function of 5-HT₃ receptors. *Trends Neurosci* 1986; 9: 424-429.
- Bonhaus DW, Wong EHF, Stefanich E, Kunysz EA, Eglen RM. Pharmacological characterization of 5-hydroxytryptamine receptors in murine brain and ileum using the novel radioligand (³H)RS-42358-197: evidence for receptor heterogeneity. *J Neurochem* 1993; 61: 1927-1932.
- Grider JR, Kuemmerle JF, Jin JG. 5-HT released by mucosal stimuli initiates peristalsis by activating 5-HT₄/5-HT_{1P} receptors on sensory CGRP neurons. *Am J Physiol* 1996; 270: 778-782.
- Foxx-Orestein AE, Kuemmerle JF, Grider JR. Distinct 5-HT receptors mediate the peristaltic reflex induced by mucosal stimuli in human and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1996; 111: 1281-1290.
- Ford AP, Clarke DE. The 5HT₄ receptor. *Med Res Rev* 1993; 13: 633-662.
- Hasler WL. Serotonin receptor physiology: relation to emesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 108-113.
- Miller AD. Central mechanism of vomiting. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 39-43.
- Lang IM. Noxious stimulation of emesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 58-63.
- Mearin F, Flórez J. Farmacología de la motilidad digestiva y del vómito. En: Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, editores. *Terapéutica de las enfermedades del aparato digestivo*. EUNUSA, 1996; 4: 102-126.
- Gida JS, Evans DC, Cohen ML, Wong DT, Robertson DW, Parli CJ. Antagonism of serotonin₃ (5-HT₃) receptors within the blood-brain barrier prevents cisplatin-induced emesis in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 695-701.
- Currow DC, Noble PD, Stuartharris RC. The clinical use of ondasetron. *Med J Aust* 1995; 162: 145-149.
- Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondasetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997; 87: 1271-1273.
- Currow DC, Coughan M, Fardell B, Cooney NJ. Use of ondasetron in palliative medicine. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 302-307.
- Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT₃ antagonist ondasetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996; 72: 688-689.
- Tonini M, Candura SM, Messori E, Rizzi CA. Therapeutic potential of drugs with mixed 5-HT₄ agonist/5-HT₃ antagonist action in the control of emesis. *Pharmacol Res* 1995; 31: 257-260.
- Gebauer A, Merger M, Killbinger H. Modulation by 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors of the release of 5-hydroxytryptamine from the guinea-pig small intestine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1993; 347: 137-140.
- Okada F, Saito H, Matsuki N. Blockade of motion and cisplatin-induced emesis by a 5-HT₃ receptor agonist in *Suncus murinus*. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 931-934.
- Rederich G, Rappoport A, Cutler N, Hazeltig R, Jamerson B. Oral sumatriptan for the long-term treatment of migraine: clinical findings. *Neurology* 1995; 45: 15-20.
- Huang S, Lavine JL. Efficacy of sumatriptan in aborting attacks of cyclic vomiting. *Gastroenterology* 1997; 112: A751.
- Pascual AJ, Del Arco C, Aromon T, Del Olmo E, Castro E, Pazos A. Autoradiographic distribution of (³H)-sumatriptan-binding sites in post-mortem human brain. *Cephalalgia* 1996; 16: 287-288.
- Okada F, Torii Y, Saito H, Matsuki N. Antiemetic effects of serotonergic 5-HT_{1A} receptor agonists in *Suncus murinus*. *Jpn J Pharmacol* 1994; 64: 109-114.
- Van Vliet IM, Westenberg HGM, Den Boer JA. Effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist flesinoxam in the panic disorder. *Psychopharmacol* 1996; 127: 174-180.
- Wolf MC, Leander JD. Comparison of the antiemetic effects of 5-HT_{1A} agonist LY228729, and 5-HT₃ antagonists in the pigeon. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52: 571-575.
- Grider JR, Foxx-Orestein AE, Jin JG. 5-Hydroxytryptamine 4 receptor antagonist initiates peristaltic reflex in human, rat, and

- guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998; 115: 370-380.
36. Jin JG, Foxx-Orestein AE, Grider JR. Propulsion in guinea pig colon induced by 5-hydroxytryptamine (HT) via 5-HT₄ and 5-HT₃ receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 93-97.
 37. Briejer MR, Akkermans LM, Schuurkes JAJ. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 631-651.
 38. Schulze-Delrieu K. Metoclopramide. *Gastroenterology* 1979; 77: 768-779.
 39. Kilbinger H, Kruehl R, Pfeuffer-Friederich I, Wessler I. The effects of metoclopramide on acetylcholine release and on smooth muscle response in the isolated guinea-pig ileum. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1982; 319: 231-238.
 40. Sanger GJ. Effects of metoclopramide and domperidone on cholinergically mediated contractions of human isolated stomach muscle. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 661-664.
 41. Monkovic I, Willner D, Adam MA, Brown M, Crenshaw RR, Fuller CE et al. Substituted benzamides: potential non-dopaminergic antagonists of chemotherapy-induced nausea and emesis. *J Med Chem* 1988; 31: 311-315.
 42. Johnson AG. Controlled trial of metoclopramide in the treatment of flatulent dyspepsia. *Br Med J* 1971; 2: 25-26.
 43. Snape WJ, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus. A double-blind controlled trial. *Ann Intern Med* 1982; 96: 444-446.
 44. Rizzi CA, Manzo L, Onori L. Novel enteric 5-HT₄ receptors and gastrointestinal prokinetic action. *Pharmacol Res* 1991; 24: 5-14.
 45. Hedge SS, Wong AG, Perry MR, Ku P, Moy TM, Loeb M et al. 5HT₄ receptor mediated stimulation of gastric emptying in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1995; 351: 589-595.
 46. Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1585-1591.
 47. Wiseman LR, Faulds D. Cisapride. An update review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1994; 47: 116-152.
 48. Tonini M, Ciccocioppo R, Onori L. Prokinetic drugs: a new approach to the treatment of functional disorders of the large bowel. *Riv It Colonproctol* 1992; 11: 172-180.
 49. Müller-Lissner SA. Cisapride in chronic idiopathic constipation: can the colon be re-educated? Bavarian constipation study group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 69-73.
 50. Schutze K, Brandstatter G, Dragosics B et al. Double-blind study of the effect of cisapride on constipation and abdominal discomfort as components of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 387-394.
 51. Tam FS, Hillier K, Buce KT. Characterization of the 5-hydroxytryptamine receptor type involved in inhibition of spontaneous activity of human isolated colonic circular muscle. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 143-150.
 52. Borman RA, Burleigh DE. Evidence for the involvement of a 5-HT₄ receptor in the secretory response of human small intestine to 5-HT. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 927-928.
 53. Kato S, Fujiwara I, Yoshida N. Nitrogen-containing heteroalicycles with serotonin receptor binding affinity: development of gastroprokinetic and antiemetic agents. *Med Res Rev* 1999; 19: 25-73.
 54. Ruth M, Hamelin B, Rohss K, Lundell L. The effect of mosapride, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 35-40.
 55. Yoshida N. Pharmacological effects of the gastroprokinetic agent mosapride citrate. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1999; 113: 299-307.
 56. Briejer MR, Van Deale P, Bosmans JP, Ghoois E, Eelen J, Schuurkes JA. Dose-dependent effects after oral and intravenous administration of RO-93877 on colonic motility in conscious dogs. *Gastroenterology* 1997; 112: A704.
 57. Emmanuel AV, Kamm MA, Roy AJ, Antonelli K. Effect of a novel prokinetic drug, RO93877, on gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Gut* 1998; 42: 511-516.
 58. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, McKinzie S. Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5HT₄ agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut* 1999; 44: 682-686.
 59. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, McKinzie S, Thorforde G. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 463-468.
 60. Scott LJ, Perry CM. Tegaserod. *Drugs* 1999; 58: 491-496.
 61. Gullkinson GW, Loeffler RF, Viriña MA. Relationship of serotonin-3 receptor antagonist activity to gastric emptying and motor-stimulating actions of prokinetic drugs in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258: 103-110.
 62. Talley NJ, Phillips SF, Haddad A, Miller LJ, Twomey C, Zinsmeister AR et al. GR 38032F (ondasetron), a selective 5HT₃ receptor antagonist, slows colonic transit in healthy man. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 477-480.
 63. Delvaux M, Maisin JM, Arany Y, Atlan P, Cabanis MJ, Canal M et al. Effect of the 5-HT₃ antagonist/5-HT₄ agonist linitopride on esophageal motility in healthy volunteers. Manometric study. *Gastroenterology* 1993; 104: 496.
 64. Von der Ohe MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses. *Gut* 1994; 35: 536-541.
 65. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, Popovic W et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondasetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncology* 1998; 16: 1568-1573.
 66. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel syndrome with alosetron, a 5HT₃-receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 610-620.
 67. Mangel AW, Northcutt AR. The safety and efficacy of alosetron, a 5HT₃ receptor antagonist, in female irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Supl 2): 77-82.
 68. Maxton DG, Morris J, Whorwell PJ. Selective 5-hydroxytryptamine antagonists: a role in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 595-599.
 69. Houghton LA, Jackson NA, Whorwell PJ et al. 5HT₄ antagonism in irritable bowel syndrome (IBS): effect of SB-207266A on rectal sensitivity and small bowel transit. *Gut* 1997; 4 (Supl 3): 26.
 70. Hansen MB. Serotonin, an intestinal secretagogue, receptor subtypes and intracellular mediators. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77 (Supl 1): 3-39.
 71. Brown DR. Studies of intestinal neurotransmitter and hormone receptors. En: *Gaginella TS, editor. Methods in gastrointestinal pharmacology*. Boca Raton: CRC Press, 1995; 1-42.
 72. Hansen MB, Skadhauge E. Ketanserin and granisetron reduce cholera toxin-induced hypersecretion in pig jejunum. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 908-915.
 73. Beubler E, Schirgi-Degen A. Serotonin antagonists inhibits sensor-induced fluid secretion and diarrhea. *Pharmacology* 1993; 47 (Supl): 64-69.
 74. Jensen GM, Grondahl ML, Olsen JE, Nielsen CG, Skadhauge E, Hansen MB. Effect of ondasetron on *Salmonella typhimurium*-induced net fluid accumulation in pig jejunum in vivo. *Comp Biochem Physiol* 1997; 118A: 297-299.
 75. Schwörer H, Münke H, Stöckmann F, Ramadori G. Treatment of diarrhea in carcinoid syndrome with ondasetron, tropisetron, and clonidine. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 645-648.
 76. Kellum JM, Budhoo MR, Siriwardena AK, Smith EP, Jebaili SA. Serotonin induces Cl⁻ secretion in human jejunal mucosa *in vitro* via nonneuronal pathway at a 5-HT(4) receptor. *Am J Physiol* 1994; 267: 357-363.
 77. Farthing MJG. New drugs in the management of the irritable bowel syndrome. *Drugs* 1998; 56: 11-21.
 78. Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GI. Spinal 5-HT₃ receptors-mediated antinociception: possible release of GABA. *J Neurosci* 1991; 11: 1881-1888.
 79. Farthing MJG. Irritable bowel, irritable body, irritable brain? *BMJ* 1995; 310: 171-175.
 80. Camilleri M. Therapeutic approach to the patient with irritable bowel syndrome. *Am J Med* 1999; 107: 27-32.
 81. Prior A, Read NW. Reduction of rectal sensitivity and postprandial motility by granisetron, 5-HT₃-receptor antagonist, in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7(2):175-180.