

HISTORIA Y DEFINICION DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Por MARISA GUADILLA* y MOISES GAVIRIA**

RESUMEN

Durante décadas se ha sugerido que factores neuroquímicos están implicados en la etiología de las enfermedades mentales. Este artículo revisa los conceptos esenciales en nuestro conocimiento actual acerca de uno de los sistemas de neuroreceptores más importantes que operan en el sistema nervioso, la 5-hidroxitriptamina, 5-HT o serotonina. Este neurotransmisor ha adquirido una importancia cada vez mayor en la etiología y tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos.

SUMMARY

In the last decades since its discovery in the central nervous system 5-hydroxytryptamine (5-HT) or serotonin, has been implicated in a number of neuropsychiatric diseases. The purpose of this paper is to review our current knowledge about one of the most widely distributed monoamine neurotransmitters in the mammalian brain .

PALABRAS-CLAVE : Serotonina, receptores, trastornos mentales.

KEY WORDS: Serotonin, receptors, mental disorders.

* Médico Interno Residente de Psiquiatría 4º año. Hospital de Basurto en Bilbao, España.

** Profesor Director de la Sección de Neuropsiquiatría del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Illinois, Chicago, USA.

ANTECEDENTES HISTORICOS

La serotonina es una indolamina que fue descrita como neurotransmisor hace 40 años. Aunque las primeras preparaciones en crudo de 5-HT, datan de 1868, cuando LUDWIG & SMITH, trabajando con sangre desfibrinada descubrieron un hipotético vasoconstrictor asociado a un papel regulador del tono y de la motilidad intestinales al actuar sobre la contractibilidad del músculo liso¹. En 1948, PAGE *et al.* identificaron químicamente la molécula 5-hidroxitriptamina en el suero y la denominaron serotonina, precisamente por la fuente de obtención *-serum-* y por el efecto vasoconstrictor que producía². Una vez aislada la serotonina, comenzaron las investigaciones para intentar identificarla en los diferentes tejidos animales por métodos histoquímicos. En 1952, se descubre la presencia de serotonina en el cerebro de un molusco (*Merccenaria*) y de un marisco (*Mytilus*), así como en el de mamíferos como perros, ratas y conejos. Si bien su función se desconocía, se especulaba que podía ser un neurotransmisor³. A partir de entonces se multiplican los trabajos sobre la serotonina.

Diferentes autores describen su localización en el núcleo del rafe, con proyecciones a otras zonas cerebrales⁴. Las primeras indicaciones acerca del papel psicoactivo de la serotonina se realizaron en los 50, cuando estudios con alucinógenos indólicos, como el ácido dietilamida lisérgico o LSD, psilocibina, y N, N dimetiltriptamina o DMT demostraron que compartían estructura molecular con la serotonina⁵. En la década de los sesen-

ta se publicaron 4411 artículos sobre serotonina. En los años setenta, ya hace falta subdividir los trabajos en varias categorías, como receptores y/o antagonistas de la serotonina. Hoy en día la cantidad es innumerable, imbricándose la serotonina en el estudio de la mayoría de los trastornos mentales incluyendo depresión⁶, ansiedad⁷ esquizofrenia⁸, trastornos de alimentación⁹, ataques de pánico¹⁰, conductas autolesivas, agresión y suicidio^{11,12,19}, trastornos del control de impulsos¹¹, alcoholismo¹³, demencia¹⁴ y trastorno obsesivo compulsivo¹⁵. Clínicamente también se ha visto la implicación de la 5-HT en trastornos orgánicos como migraña, vasoespasmo y epilepsia, aunque su papel exacto continúa siendo puramente especulativo. Además, hay que considerar el papel que se le atribuye a la serotonina en procesos fisiológicos normales como regulador del ciclo sueño-vigilia, apetito, humor, percepción, contracción de la musculatura lisa y función plaquetaria.

METABOLISMO Y FARMACOLOGIA SINAPTICA DE LA SEROTONINA

Los niveles de serotonina en el Sistema Nervioso Central (SNC), solamente representan alrededor del 1-2 % del total corporal. La indolamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica y, por tanto, toda la serotonina neuronal a nivel del sistema central, se sintetiza localmente. La serotonina se sintetiza en un proceso de doble paso. El L-triptófano es el aminoácido esencial precursor de la 5-HT que es hidroxilado por la triptófano hidroxilasa a 5 hidroxitriptofano (5-

HTP). Esta enzima (que es inhibida por la paraclorofenilalanina) se encuentra solamente en las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe en el SNC y constituye un paso limitante en la biosíntesis de serotonina. El siguiente paso es la descarboxilación del 5-HTP a 5-HT, para ser almacenada en las vesículas sinápticas hasta ser liberada por estimulación neuronal. Cuando ésta ocurre, la serotonina que no es utilizada es catabolizada por la monoaminoxidasa A (MAO_A) a un metabolito de vida media corta, el 5-hidroxiindolacetaldehído que es rápidamente reducido por acción de la aldehidorreductasa al ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). La concentración de este metabolito final en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es utilizado en psiquiatría como un índice de función serotoninérgica central. Estudios recientes sugieren que los niveles de 5-HIAA en LCR correlacionan positivamente con el metabolismo de la serotonina en la corteza prefrontal¹⁶.

En general, podemos distinguir dos tipos de receptores sinápticos para la serotonina: autorreceptores y receptores postsinápticos. Los primeros pueden localizarse en la terminal presináptica (autorreceptor terminal) o bien en el soma celular (autorreceptor somático). La función del autorreceptor es interrumpir la liberación de serotonina. Una vez que la serotonina es liberada, la vía de reciclaje puede hacerse por medio de dos moléculas transportadoras. Una situada en la terminal sináptica (gradiente de Na^+ dependiente y donde actúan los ISRS) y otra molécula que introduce la serotonina en el interior de la vesícula sináptica (transportador sensible a la

reserpina). Resumiendo, la 5-HT extracelular puede ser destruída por la MAO_A o rápidamente recaptada al interior del citoplasma donde es almacenada de dos maneras: en el mismo citoplasma mediante intercambio por difusión, o transportada a vesículas sinápticas. La MAO_B es la enzima que cataboliza la 5-HT intracelular, pero sólo cuando alcanza concentraciones de 10^{-3} ya que la MAO_B tiene menor afinidad por la serotonina que la MAO_A . Por otra parte, sustancias como la fenfluramina, paracloroanfetamina o metileno-dioxianfetamina favorecen la liberación de la serotonina citoplasmática y es interesante comentar que estas drogas a bajas dosis lo que hacen es inhibir la recaptación de 5-HT al igual que la cocaína o la fluoxetina.

RECEPTORES SEROTONINICOS

Como ya se ha expuesto anteriormente, en los últimos años la literatura relativa a los diferentes subtipos de receptores serotoninicos es abrumadora y sigue ampliándose. Dos grandes fuentes de investigación: la farmacología operacional, usando la técnica de radioligandos selectivos (agonistas y antagonistas) y actualmente la ingeniería genética con el desarrollo de la biología molecular, han permitido caracterizar e identificar los receptores, cerebrales para la serotonina y otros neurotransmisiones que operan en el cerebro humano. Para cada especie de receptor se conocen varias subunidades con sus distribuciones particulares en el SNC. La mayoría de los receptores han sido clonados y se tienen datos concluyentes que confirman la existencia de una

multiplicidad de receptores en el sistema serotoninérgico. Conocer la estructura molecular primaria de los mismos, así como las posibles combinaciones a partir de diversas subunidades (cada una con propiedades farmacológicas propias) supone un importante y útil avance en el estudio de la función y arquitectura de nuestro cerebro, al permitir dirigir la investigación farmacológica a un tipo concreto de receptor, en una categoría definida de neuronas, que nos hace abrigar fundadas esperanzas de encontrar tratamientos más selectivos para los diversos trastornos mentales.

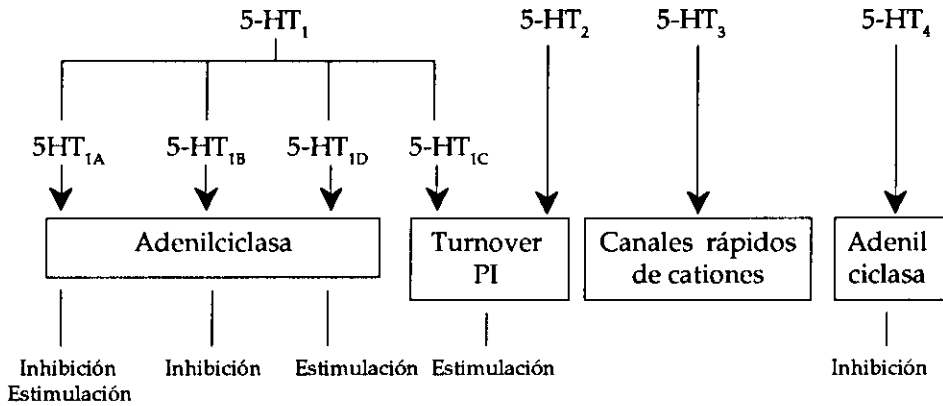
Los primeros intentos de clasificar los receptores serotoninérgicos datan de 1957, cuando GADDUM y PICARELLI describieron dos tipos de receptores: D y M, según que la actividad contráctil de músculo liso fuera bloqueada por la fenoxibenzamina (receptor D) o por la morfina (receptor M)⁵. Años más tarde, en 1979, PEROUTKA & SNYDER por medio de estudios farmacológicos con la técnica de los radioligandos, identificaron dos tipos de receptores 5-HT: 5-HT₁ y 5-HT₂. A su vez describieron los subtipos 5HT_{1a,1b,1c,1d'} y 1e'. Los radioligandos que utilizaron fueron la ³H, la ³H-espiperona y el ³H-LSD¹⁷. Posteriormente, se identificó un nuevo receptor: el 5-HT₃. Para organizar la proliferante nomenclatura de receptores 5-HT, se sugirieron definiciones y criterios más específicos. Así, BRADLEY *et al.*, en 1986, hablan de receptores 5-HT_{1-like} (definido por su susceptibilidad al antagonismo con metiotepina, resistencia a los antagonistas 5-HT, y potente agonismo por la 5-carboxamido-triptamina), el 5-HT₂

(antiguo receptor D) y el 5-HT₃ (antiguo receptor M). Esta nomenclatura está basada en la especificidad de ligando de cada receptor individual.⁽¹⁸⁾ Aunque muchos de estos criterios farmacológicos se aplican actualmente, los avances en biología molecular han hecho que aparezcan modificaciones en la nomenclatura de los receptores 5-HT, tanto en los ya conocidos como en los que siguen en fase de identificación.

La biología molecular ha determinado por clonación dos tipos de receptores serotoninérgicos: aquellos ligados a la llamada familia de la proteína G y aquellos ligados a un canal iónico. Con la excepción de los receptores 5-HT₃ que funcionan ligados a un canal iónico, el resto de receptores 5-HT, pertenecen a la familia de la proteína G. Estructuralmente, cada receptor posee, siete dominios o regiones helicoidales que expande sobre la membrana celular (intra y extracelularmente) de manera que las drogas psicoactivas se unen al receptor en los dominios localizados en la transmembrana, mientras que los bucles intracelulares serían las zonas de unión al sistema de segundos mensajeros (figura 1).

GOYER *et al.*, en 1994 proponen un sistema clasificatorio basado en el aprobado por el llamado Club de la Serotonina (*Serotonin Nomenclature Committee*, Houston, 1992). Utilizan tres criterios: operacional, estructural y transduccional; clasificando los receptores 5-HT como: 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1d}, 5-HT_{1e}, 5-HT_{1f} que están ligados a la proteína G e inhiben la adenilatoclasa; 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b}, 5-HT_{2c} ligados a la proteína G y producen una activación de la fosfolipasa C;

FIGURA 1. Las principales uniones efectoras entre los puntos de ligazón para 5-HT y la respuesta neuronal.



5-HT₃, ligados a un canal iónico; 5-HT₄, ligados a la proteína G y estimulan la adenilciclase; 5-HT_{5a}, 5-HT_{5b}, ligados a la proteína G y 5-HT₆ y 5-HT₇, ligados a la proteína G y estimulan a la adenilciclase²⁰. En resumen, cada grupo de receptores 5-HT, es operacional y estructuralmente distinto, teniendo cada subgrupo de receptores su propio sistema transduccional. Sin embargo, hay que aclarar que son los tres primeros grupos de receptores 5-HT (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃) los que parecen ser los mediadores de la mayoría de las acciones del neurotransmisor serotonina en los mamíferos. Al resto todavía es prematuro incorporarlos como nuevos grupos, al no disponer de datos concluyentes en las características operacionales y transduccionales de los mismos (Tabla 1).

ANATOMIA, BIOLOGIA CELULAR, PLASTICIDAD NEURONAL Y EL SISTEMA SEROTONINERGICO

El propósito de este párrafo es enfatizar los dos importantes papeles que parece jugar la serotonina en el cerebro de los mamíferos: como neurotransmisor y como neurotrófico. Ambas acciones son realizadas en el cerebro, durante toda la vida. Vamos a intentar resumir la anatomía y la biología celular del sistema nervioso serotoninérgico así como su papel en el desarrollo madurativo y plasticidad neuronal.

1. Anatomía y Biología Celular.

Desde la descripción inicial de las vías serotoninérgicas, mediante

fluorescencia histoquímica, el estudio anatómico del sistema serotoninérgico, ha avanzado enormemente. Las neuronas serotoninérgicas y sus axones terminales, constituyen un sistema muy primitivo que ya se encuentra en el cerebro de los vertebrados inferiores y permanece, notablemente conservado, a través de la filogenia. Estudios inmuno-citoquímicos han revelado la existencia de una heterogeneidad estructural en las terminaciones axonales que van desde el rafe dorsal al medial. Tal diversidad morfológica unida a la diversidad de receptores descrita anteriormente, puede ser importante en la comprensión del papel de la serotonina en el control de la conducta emocional. La red de neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso representa el circuito más grande de todos los neurotransmisores. Las terminales serotoninérgicas pueden influir en diferentes áreas del cerebro, controlar diversas funciones fisiológicas como el estado de ánimo, comportamiento, movimiento, dolor, actividad sexual, sueño, apetito, secreciones endocrinas, función vascular y respiratoria.

A. Núcleos y proyecciones serotoninérgicas

Según WALLACE & LAUDER²¹ al comienzo del desarrollo prenatal ya son visibles, dos grupos de neuronas serotoninérgicas: A) Un grupo superior situado en el límite entre el cerebro medio y la protuberancia. Este grupo durante su migración ya expresa serotonina y comienza a desarrollar finas proyecciones. Se han descrito dos agrupaciones de neuronas: una *rostral* y otra *caudal*. La primera da

lugar al núcleo lineal caudal y al núcleo dorsal del rafe. El núcleo dorsal del rafe en el hombre, representa el núcleo serotoninérgico más grande e importante con 235.000 neuronas inmuno-rrreactivas. La agrupación caudal desciende por el canal ependimario en dos ramificaciones para encontrarse en la línea media y formar el núcleo central superior (núcleo medial del rafe y porción interfascicular del núcleo dorsal del rafe). B) Un grupo inferior que se estira desde la parte caudal de la protuberancia hasta nivel medular cervical.

En resumen, el sistema serotoninérgico estaría formado por cuatro núcleos que de más rostral a más caudal serían: núcleo lineal caudal (con proyecciones a tálamo y córtex); núcleo dorsal del rafe (n. medial, n.lateral, n. caudal); núcleo medial del rafe; y núcleo supralemniscal. Desde estos núcleos partirían fibras ascendentes al prosencéfalo, córtex, hipocampo, ganglios basales, septum, bulbo olfatorio, tálamo e hipotálamo y fibras descendentes tanto a las astas dorsal y ventral como a la columna intermediolateral de la médula espinal.

B. Inervación serotoninérgica:

Numerosos estudios han mostrado que las proyecciones serotoninérgicas hacia el prosencéfalo, tienen su origen en los cuerpos neuronales situados en los núcleos del rafe del tallo encefálico apical: principalmente los núcleos del rafe medio y dorsal. Las proyecciones de estos dos núcleos no se superponen de forma total, presentando cada una de ellas una inervación relativamente específica de

RECEPTORES SEROTONINERGICOS (clonados en el hombre).

RECEPTOR	LOCALIZACION CEREBRAL	PRE-POST SINAPTICO	USO CLINICO	DROGA PROTOTIPO	SEÑAL DE TRANSDUCCION
5HT1					
5HT1A	HIPOCAMPO, NUCLEO DEL RAPE, CORTEX (CAPAS SUPERFICIALES)	AUTORECEPTOR SOMATODENDRITICO	ANSIOLITICO ANTIAGRESIVIDAD	BUSPIRONA	PROTEINA G
5HT1D	GANGLIOS BASALES CORTEX.	AUTORECEPTOR TERMINAL	ANTIDEPRESIVO MIGRAÑA ANTIAGRESIVIDAD	SUMATRIPTAN	PROTEINA G
5HT2A	CORTEX (LOCALIZACION EXTENSA)	POSTSINAPTICO	DESCONOCIDO EN PSIQUIATRIA		PROTEINA G
5HT2					
5HT4	CAPAS PROFUNDAS DE CORTEZA CEREBRAL (CORTEX FRONTAL)	POSTSINAPTICO INTERNEURONAS GABA	ALUCINOGENO ANTIPSICOTICO	LSD (AGONISTAS) CLOZAPINA / RISPERIDONA (ANTAGONISTAS)	PROTEINA G
5HT3					
5HT2C	PLEXO COROIDEO REGIONES LIMBICAS.		ANSIOLITICO	LSD CLOZAPINA / RISPERIDONA	PROTEINA G
5HT4	NUCLEO ACCUMBENS AREA POSTREMA REGIONES LIMBICAS NUCLEO DEL TRACTO SOLITARIO		ANTIEMETICO CONDUCTAS ADICTIVAS ANSIOLITICO	ONDANSETRON	CANAL IONICO.
5HT5					
NO CLONADO	COLLICULO (ratón)		TRASTORNOS COGNITIVOS (?) (ASOCIADOS AL SISTEMA COLINERGICO)	SULPIRIDE METOCLOPRAMIDA.	PROTEINA G
5HT5A 5HT5B	CORTEX HIPOCAMPO TALAMO		ANSIOLITICO ANTI-DEPRESIVO DESARROLLO Y MADURACION CEREBRAL	LSD	PROTEINA G
5HT7	GANGLIOS BASALES		ANTIDEPRESIVO ANTI-PSICOTICO	OLANZAPINA CLOZAPINA	PROTEINA G
	HIPOTALAMO		ANTI-DEPRESIVO ANTI-PSICOTICO SUEÑO-VIGILIA	PIMOZIDA CLOZAPINA	PROTEINA G

determinadas áreas del prosencéfalo. Mientras que las proyecciones hacia el hipocampo proceden del rafe medio, aquellas que van hacia el estriado vienen del rafe dorsal, pero ambos núcleos envían proyecciones serotoninérgicas hacia el córtex. En el cerebro adulto se ha descrito una alta innervación serotoninérgica, en el N. supraquiasmático, sustancia negra, circuito de Papez y regiones límbicas relacionadas con éste, y en la zona ventricular. En el córtex abundan en el área límbica y en las áreas asociativas y sensitiva primaria. Hay que señalar que el patrón de innervación no es ni ubicuo, ni inespecífico. Dentro de una región diana, algunas células pueden recibir una alta descarga serotoninérgica, mientras que las células vecinas apenas son innervadas. Además ciertas regiones cerebrales carecen de innervación serotoninérgica o la poseen en baja proporción, como el córtex motor frontal, donde la 5-HT tendría un efecto excitatorio de las motoneuronas, y un efecto inhibitorio de las neuronas sensoriales primarias. Lo anteriormente expuesto, así como la escasa innervación serotoninérgica al cerebelo, explicaría que la función motora de la serotonina esté más fuertemente relacionada con la musculatura esquelética, y sea una descarga de tipo tónico y/o repetitivo grosero, más que de movimientos finos. La descarga de las fibras serotoninérgicas se realiza o bien por sinapsis clásica (conectando con neurona diana específica), o secretando serotonina directamente dentro de la neurofibra sin realizar un contacto específico celular. Estas fibras serotoninérgicas son el sistema aferente de neurotransmisión que primero llega a la corteza cerebral y las

últimas en terminar su patrón de innervación (innervación difusa en todas las capas corticales si bien es la capa granular -capa IV- la que recibe mayor innervación, que por otra parte es la capa celular dominante en el córtex asociativo y sensorial). Lo mismo ocurre con las proyecciones serotoninérgicas al hipocampo. Según esto último algunos autores han propuesto que la innervación serotoninérgica marca la terminación en la maduración de varios circuitos neuronales y por tanto que la 5-HT estaría envuelta en la verificación y consolidación de las sinapsis interneuronales²².

2. Papel de la 5-HT en el desarrollo cerebral y plasticidad neuronal.

El papel de la serotonina en la regulación de la maduración del cerebro durante la primera etapa del desarrollo y de nuevo en el periodo adulto, ha sido discutido por AZMITIA *et al.*²³, siendo la más novedosa acción atribuida a la 5-HT en la actualidad. En los últimos años están en auge líneas de investigación en este campo, acerca de la posibilidad de la existencia de anomalías estructurales en el cerebro de pacientes esquizofrénicos (esquizofrenias refractarias), así como en pacientes depresivos (trastorno unipolar y bipolar), en el trastorno crónico de ansiedad y en el trastorno obsesivo compulsivo. Alteraciones en la regulación serotoninérgica de la maduración neuronal, ocasionarían un desarrollo patológico de las mismas, con las consecuentes alteraciones en el sistema serotoninérgico.

Las neuronas serotoninérgicas aparecen tempranamente en el perio-

do gestacional. Los somas neuronales y las primeras proyecciones se establecen en el primer trimestre en el primate y hacia el día 14 de gestación en la rata. Encontrándose elevados niveles de serotonina en el interior de las células, ya en la fase previa al crecimiento neuronal. Este hallazgo sugiere la posibilidad de que este neurotransmisor juegue un papel modulador en el desarrollo del cerebro adulto.

Estudios recientes han implicado al sistema serotoninérgico central en la patología de las alteraciones cognitivas, encontrándose severos fallos mnésicos cuando a alteraciones en este sistema se suman cambios en el sistema colinérgico central. Se han descubierto interacciones celulares y funcionales de este sistema con el sistema colinérgico, concretamente, en el papel modulador del metabolismo celular de los astrocitos para producir y secretar diversos factores de crecimiento neuronal como el S-100 β . Por otra parte, interacciones funcionales con el sistema catecolaminérgico, también han sido descritas. Estas interacciones entre los distintos sistemas de neurotransmisores, no pueden obviarse al intentar entender el desarrollo, plasticidad y envejecimiento del SNC. Las investigaciones en los últimos años muestran evidencia clara que para el adecuado funcionamiento del cerebro adulto, es crucial la interrelación entre neuronas y células gliales de soporte. En este sentido, la neurona serotoninérgica actuaría sobre el astrocito favoreciendo la producción del factor proteico neurotrófico S-100 β . Los receptores 5-HT_{1A} se encuentran en elevada densidad en astrocitos y células gliales cere-

brales, células ricas en factor neurotrófico S-100 β . La mayoría de la liberación cortical de este factor proteico se hace a través de la estimulación de receptores 5-HT_{1A} del astrocito con lo que cualquier modificación en los niveles de serotonina puede provocar profundas alteraciones en el desarrollo cortical. En el hombre, la más alta densidad de receptores 5-HT_{1A} se alcanza durante la gestación, disminuyendo con la edad. La expresión celular de estos receptores puede ser regulada por agonistas 5-HT_{1A} (disminuyendo su número) y por dexametasona y paraclorofenilalanina (aumentando su número).

En cuanto a la plasticidad neuronal, sabemos que una lesión en una determinada población neuronal serotoninérgica en el cerebro adulto, es acompañada de una respuesta proliferativa compensatoria por las neuronas vecinas sanas²³. Estudios en animales describen una reducción significativa de los niveles de S-100 β en el hipocampo, al mes siguiente a la ablación de fibras serotoninérgicas en el hipocampo de un cerebro de rata adulto observándose una recuperación de los niveles de dicho factor cuando se inyecta un agonista 5-HT_{A1} como la ipsapirona. Sin embargo, cuando se inyecta este mismo agente al cerebro adulto normal de la rata no hay alteraciones en los niveles de S-100 β . Estos resultados sugieren que el papel en el desarrollo cerebral de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{A1} expresados en los astrocitos permanece latente en el cerebro adulto normal, mientras que una lesión de las fibras serotoninérgicas -como por ejemplo, la inyección de la neurotoxina 5,7-

dihidroxitriptamina (5,7-DHT)-reactivaría los receptores de la astrogliá. Así como la presencia de estos receptores es mayor en el cerebro inmaduro que en el cerebro adulto, la capacidad de plasticidad neuronal va disminuyendo a medida que el cerebro madura. El efecto de los receptores 5-HT_{1A} en las células gliales (regulando los niveles de factor de crecimiento que organiza la microestructura cerebral) es un paso más allá en la investigación de la esquizofrenia²⁴, el suicidio o el síndrome de Down, donde se ha encontrado un aumento de la expresión de estos receptores en dichas células cerebrales.

CONCLUSIONES

De todo lo expuesto queda claro que el sistema serotoninérgico cerebral, muestra una notable diversidad, en particular, una variedad estructural en términos de características morfológicas de inervación de estructuras corticales, y una diversidad de receptores serotoninérgicos y sus ligazones bioquímicas y funcionales. Esta diversidad nos servirá para comprender cómo un sistema neurotransmisor derivado de diferentes grupos celulares nerviosos en los núcleos del rafe del cerebro medio, pero que aporta una amplia inervación de áreas del prosencéfalo, se encuentra implicado en el control de aspectos de la conducta, tales como estado de ánimo, función motora, función cognitiva, alimentación, agresividad y sexo. Y, por consiguiente, la serotonina parece ser el neurotransmisor universal, omnipresente e implicado en diversas patologías psiquiátricas. En los últi-

mos años ha sido motivo de investigación el papel de la serotonina en la maduración y plasticidad del cerebro (implicando a los receptores 5-HT_{1A}).

Como hemos referido a lo largo de este artículo, los actuales avances en la investigación de los múltiples receptores y el descubrimiento de nuevos agentes agonistas y antagonistas serotoninérgicos, nos han permitido conocer la neurobiología de este neurotransmisor y a partir de aquí, la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos. Los datos proporcionados por estudios *postmortem*, niveles del metabolito 5-HIAA en LCR, respuesta neuroendocrina por inducción farmacológica, y estudios plaquetarios, son ahora corroborados y ampliados con técnicas de neuroimagen, tomografía por emisión de positrones (PET), usando radioligandos que permiten identificar los lugares de captación del neurotransmisor, receptores pre y postsinápticos y una más exacta cuantificación del metabolismo serotoninérgico. Aún así, hace ya más de 40 años que la serotonina fue identificada como neurotransmisor. Desde entonces numerosos estudios, han relacionado alteraciones en el sistema serotoninérgico con la mayoría de los trastornos psiquiátricos. Esta inespecificidad de acción abre una puerta a la idea que la serotonina tendría una función primaria en la neuromodulación del SNC que explicaría, por una parte, la complejidad de su funcionamiento (multiplicidad de receptores) y por otra lo primitivo de la aparición y persistencia en la filogenia del sistema serotoninérgico central (apenas inmodificable en las distintas especies comparándolo con otros circuitos neuronales).

BIBLIOGRAFIA

1. KEPPEL, JM. "The history of serotonin". En Stahl SM, GASTPAR M, KEPPEL JM & TRABER J. *Serotonin 1A receptors in depression and anxiety*, 1992. Raven Press, Ltd. New York.- 2. RAPPORT, MM., GREEN, AA. & PAGE IH: "Crystalline serotonin". *Science* 1948;108:329.- 3. TWAROG, BH. & PAGE JH "Serotonin content of some mammalian tissues and urine and method for its determination". *Am. J. Physiol.* 1953; 1754:157-61.- 4. FUXE, K. "The distribution of monoamine terminals in the central nervous system". *Acta Physiol. Scand.* 1965;64 (Suppl)247.- 5. GADDUM, JH. & PICARELLI, ZP: "Two kinds of tryptamine receptors". *Br. J. Pharmacol* 1957;12:323-8.- 6. MAES M. & MELTZER HY.: "The serotonin hypothesis of depression". In: KUPFER DJ. & BLOOM FE, eds., *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995, pags 933-944.- 7. CHARNEY, DS., WOODS, SW., GOODMAN, WK., & HENINGER, GK.: "Serotonin function in anxiety". *Psychopharmacology* 1987;92:14-24.- 8. ROTH, BL., & MELTZER, HY.: "The role of serotonin in schizophrenia". In KUPFER DJ & BLOOM FE, eds, *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York. Raven Press, 1995 págs. 1215-1233.- 9. KAYE, WH. & WELTZIN, TE.: "Serotonin activity in anorexia and bulimia nervosa: Relationship to the modulation of feeding and mood". *J. Clin Psychiatry* 1991; 52:41-48.- 10. KALUS, O., KANH, RS. & WELTZER, S., et al.: "Hypersensitivity to m-chlorophenylpiperazine in a subject with subclinical panic attacks". *Biol Psychiatry* 1990; 28:1053-1057.- 11. MARKOVITZ, PJ., CALABRESE, JR., SCHULZ, SC., & MELTZER, HY.: "Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders". *Am J Psychiatry* 1991; 148:1064-1067.- 12. STANLEY, M. & MANN, JJ: "Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims". *Lancet* 1984;1:214-216.- 13. VIRKKUNEN, M & LINNOILA, M.: "Brain Serotonin, Type II Alcoholism and Impulsive violence". *J Stud Alcohol* 1993 Suppl 11:163-169.- 14. CROSS, AJ., CROW, TJ., FERRIER, IN., et al: "Serotonin receptor changes in dementia of the Alzheimer's type". *J Neurochem* 1984; 43:1574-1581.- 15. BASTANI, B., NASH, JF. & MELTZER, HY.: "Prolactin and cortisol response to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder". *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:833-839.- 16. WEINBERGER, DR., BERMAN, KF. & ILLOWSKY, BP.: "Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia III A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism". *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:609-615.- 17. PEROUTKA, SJ. & SNYDER, SH. "Multiple serotonin receptor: differential binding of [³H]5-HT, [³H]LSD and [³H]spiroperidol". *Mol. Pharmacol.* 1979;16: 687-99.- 18. BRADLEY PB. "Serotonin: receptors and subtypes". En Idzikowski C and Cowen PJ. *Serotonin, sleep and mental disorder*. 1991. Wrigton Biomedical Publishing Ltd. Guilford.- 19. MATSUBARA, S., ARORA, RC., & MELTZER, HY.: "Serotonergic measures in suicide brain: 5-HT_{1A} binding sites in frontal cortex of suicide victims". *J. Neural. Trans* 1991;85:181-194.- 20. ROTH, BL.: "Multiple serotonin receptors: clinical and experimental aspects". *Ann Clin Psych* 6 (2):67-78.- 21. WALLACE, JA., LAUDER, JM.: "Development of the serotonergic system in the rat embryo: an immunocytochemical study". *Brain Res Bull* 1993;10:459-479.- 22. LIDOV, HIGW., MOLLIVER, ME. "An immunohistochemical study of serotonin neuron development in the rat ascending pathways and terminal fields". *Brain Res Bull*. 1992, 8:389-430.- 23. AZMITIA, EC. & WHITAKER-AZMITIA, PM.: "Awakening the sleeping giant: anatomy and plasticity of the brain serotonergic system". *J. Clin Psychiatry* 1991, 52 (12,suppl):4-16.- 24. JOYCE, JN., SHANE, A., LEXOW, N., et al.: "Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics". *Neuropsychopharmacology* 1993, 8(4):315.