

SEROTONINA Y CONTROL DEL MOVIMIENTO

Por CARLOS COSENTINO* y PILAR MAZZETTI *

RESUMEN

Se revisa la participación de la 5-hidroxitriptamina o serotonina en el control de la motricidad en animales y su relación con algunas patologías en el hombre.

SUMMARY

A brief review regarding the participation of serotonin in animals and humans and its relation to pathology of movement is presented.

PALABRAS-CLAVE: Serotonina, motricidad, desórdenes del movimiento.

KEY WORDS: Serotonin, motor patterns, movement disorders.

Desde la puesta en evidencia de la serotonina en el cerebro por TWAROG & PAGE en 1953, numerosos trabajos han contribuido a establecer su rol en el sistema nervioso central. Basado en estudios bioquímicos e inmunohistoquímicos obtenidos en animales, se ha podido determinar que en los mamíferos, las neuronas serotoniné-

gicas se agrupan en nueve núcleos al interior del bulbo, protuberancia y mesencéfalo, en una distribución mediano-sagital, constituyendo el sistema o núcleos del rafe. Desde un punto de vista filogenético constituye el sistema más antiguo en el cerebro. Las neuronas de los núcleos posteriores de este sistema del rafe se proyectan a

* Neurólogos Asistentes, Unidades de Movimientos Involuntarios y Neurogenética, respectivamente, Instituto de Ciencias Neurológicas, Jr. Ancash 1271, Lima 1, Perú.

través de una vía descendente hacia las astas anteriores y posteriores de la médula espinal, mientras que aquellas de los núcleos anteriores, representados por los núcleos dorsal y medial, se proyectan de manera ascendente. El núcleo dorsal inerva específicamente el estriado, *globus pálido*, amígdala y núcleo *accumbens*, mientras que el núcleo medial inerva sobre todo el hipocampo y el septum. En el hombre, la organización de esta inervación serotoninérgica central parece ser similar, dada la distribución regional de serotonina y de su principal metabolito, el ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA). Las concentraciones más altas de serotonina se encuentran a nivel de la sustancia nigra, estriado, amígdala y médula espinal. Los niveles más bajos se encuentran en el neocórtex y el hipocampo (MARCO, 1993). Desde los trabajos iniciales de GADDUM & PICARELLI en 1957, hasta la actualidad se han podido identificar hasta ocho subtipos de receptores serotoninérgicos en el sistema nervioso central. La mayor cantidad de estos receptores se encuentra en la corteza cerebral y médula espinal y su rol funcional empieza a comprenderse (MARCO, 1992; MOULIGNIER, 1994).

La serotonina actúa como neuromodulador, es decir, participa en la regulación del estado de excitabilidad neuronal más que en la transmisión de informaciones específicas en circuitos definidos. Numerosos estudios han mostrado, por ejemplo, que los sistemas serotoninérgicos ejercen una acción tónica inhibitoria sobre los sistemas dopaminérgicos. Así, estimulando directamente los núcleos anteriores del rafe, se obtiene

una disminución de la actividad de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. De manera inversa, un bloqueo de la síntesis de serotonina en la sustancia *nigra*, genera una activación de la vía dopaminérgica nigroestriada evidenciada por un aumento de la concentración estriatal del ácido homovanílico. Recíprocamente, la dopamina controla la transmisión serotoninérgica pues la aplicación de dopamina directamente en la sustancia *nigra* del gato provoca una disminución de la liberación local de serotonina (HERY, 1993).

La serotonina está implicada en el control de ciertas funciones fisiológicas tales como la alimentación, nocicepción, sueño, motricidad, regulación endocrina, e incluso ciertos comportamientos sexuales (MARCO, 1993), y en algunos estados patológicos como la depresión, migraña, trastornos obsesivo-compulsivos y en menor grado, las enfermedades de Parkinson y Alzheimer (MALOTEAUX, 1988) (GOTTFRIES, 1994). Sin embargo, el asociar ciertas alteraciones neurológicas o psiquiátricas a las modificaciones de un sólo sistema de neuromediador es ciertamente simplista, considerando las complejas interacciones entre los diferentes grupos neuronales. No obstante, existen argumentos para pensar que la serotonina *per se* tiene una acción preponderante o específica en un cierto número de afecciones del sistema nervioso central como las antes señaladas.

Cualquier acción de la serotonina sobre la motricidad, incluyendo el tono muscular periférico y los reflejos espinales, se ejerce princi-

palmente a nivel del sistema nervioso central, pues no existe inervación serotoninérgica en el músculo esquelético. Además, la función de la serotonina en el control de la motricidad se infiere fácilmente por la alta concentración en áreas como la sustancia nigra, estriado y médula espinal (WALLIS, 1994; JORDAN, 1992), y porque las lesiones a estos niveles que perturben la motricidad se acompañan de una marcada disminución de serotonina.

Las vías serotoninérgicas descienden a todos los niveles medulares y proyectan una serie de ramas colaterales, principalmente al asta posterior, zona intermedia y asta anterior en las motoneuronas somáticas. Se acepta además que existen sistemas neuronales intra o suprasegmentarios que modulan las descargas de las motoneuronas modulando la *performance* motora. Se ha propuesto que las vías serotoninérgicas, así como las noradrenérgicas, funcionan como amplificadores de las respuestas de las interneuronas y motoneuronas (JORDAN, 1992).

Experimentalmente, CAZALETS *et al.* (1992), demostraron que en la rata recién nacida la administración de serotonina en el tronco encefálico desencadena patrones claros de locomoción. En la lamprea, la vía motora descendente es regulada por la serotonina al reducir la post-hiperpolarización de las células retículoespinales hacia las motoneuronas. En esta especie, la liberación de serotonina incrementa la duración de las descargas en las raíces anteriores durante cada ciclo del nado y reduce la frecuencia locomotora.

JACOBS *et al.* (1993), poseen observaciones importantes en gatos, sobre el rol de la serotonina en modular los patrones motores. Aproximadamente 30% de las neuronas dorsales del rafe incrementan la tasa de descarga hasta cinco veces durante actividades motoras repetitivas, como masticar, morder, lamer y peinarse con la lengua. Además otras neuronas del rafe muestran un incremento de dos a tres veces en la tasa de descarga durante la marcha sobre una rueda sin fin. Las descargas pueden también incrementarse por cambios en la actividad tónica de la musculatura esquelética, como en un cambio de postura de algún segmento corporal o del tronco. JACOBS sugiere también que las neuronas serotoninérgicas pueden ser activadas en asociación con comportamientos rítmicos mediados por generadores centrales supraespinales de patrones motores.

De otro lado, se ha precisado que la inyección endovenosa de precursores serotoninérgicos incrementa la descarga de motoneuronas alfa y gamma y potencia los reflejos monosinápticos, sugiriendo un rol general facilitador de la serotonina para la motricidad. En el estudio de CAZALETS *et al.*, la serotonina inicia la generación del patrón motor posiblemente a través de los receptores 5-HT_{2a} o 5-HT_{2c} y 5-HT₁. La actividad neural responsable del nado en los renacuajos está también modulada por la serotonina. En estas especies los receptores 5-HT_{1a}, localizados en la médula espinal, incrementan la duración de la actividad motora en cada ciclo del nado. Los núcleos del rafe en el bulbo rostral participarían activa-

mente en este proceso.

En los mamíferos adultos, la región motora mesencefálica es un sitio efectivo para iniciar la locomoción. Esta región proyecta principalmente a los sistemas reticuloespinales que proceden de los núcleos reticulares y del rafe. En esta misma región, el mesencéfalo, se daría el control serotoninérgico de la deglución y masticación propuesto a partir de la existencia de terminales serotoninérgicos en ubicación pre y post-sináptica del núcleo motor del trigémino a nivel de la protuberancia, pudiendo esta actividad ser evocada en animales por la aplicación directa de serotonina en neuronas motoras trigeminales.

De manera experimental, en mamíferos con lesiones medulares, los agonistas adrenérgicos y antagonistas serotoninérgicos son potencialmente efectivos para reducir los signos clínicos de espasticidad y mejorar la función locomotora. Posiblemente actúan sobre receptores serotoninérgicos medulares modificando la actividad medular refleja y modulando la expresión del patrón locomotor, ya que la serotonina modula la actividad de las interneuronas y facilita los impulsos excitatorios de las motoneuronas de las astas anteriores (WALLIS, 1994; JORDAN, 1992).

En el hombre existen ciertas afecciones del sistema nervioso central en relación al control del movimiento y en donde una perturbación de la serotonina estaría involucrada. Así por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson (EP), se considera que existe una afectación moderada y heterogénea de las vías serotoni-

nérgicas ascendentes y descendentes ya que se encuentran concentraciones reducidas de serotonina en muchas áreas del encéfalo como el estriado, *globus pálido*, hipotálamo, hipocampo, corteza cerebral y en algunos núcleos del rafe. En el núcleo caudado y la corteza frontal, los niveles del metabolito 5-HIAA, índice del metabolismo de serotonina, disminuyen en grado menor a la serotonina misma. El incremento resultante en la relación 5-HIAA/serotonina traduciría un incremento en el metabolismo de las terminaciones sobrevivientes, indicador indirecto de cierta plasticidad neuronal de este tipo de células. Este déficit serotoninérgico, que no excede al 50 % de los valores normales de acuerdo a las estimaciones bioquímicas, puede no ser lo suficientemente severo para alterar los niveles de receptores serotoninérgicos postsinápticos. Hasta el momento no existe evidencia clara de una relación entre los síntomas motores parkinsonianos y esta afectación de los sistemas serotoninérgicos ascendentes o descendentes (MALOTEAUX, 1988; AGID, 1987).

En la enfermedad de Alzheimer, se ha observado una disminución de los receptores serotoninérgicos en la corteza cerebral, sugiriendo que ellos pueden estar involucrados en el proceso degenerativo. La enfermedad de Alzheimer al igual que la EP, presenta anomalías de la transmisión serotoninérgica, que incluyen disminución cortical de serotonina y 5-HIAA, disminución en la recaptación de serotonina en el estriado y córtex frontal (MALOTEAUX, 1988; GOTTFRIES, 1994). En la enfermedad de Huntington

se evidencia una disminución de algunos neurotransmisores, fundamentalmente el GABA; sin embargo, algunos autores han reportado una disminución de la densidad de receptores 5-HT_{1a} en el estriado y la sustancia *nigra* cuya significancia es poco clara. En el síndrome de Gilles de la Tourette existen múltiples argumentos bioquímicos y clínico-farmacológicos en favor de una disminución de la actividad serotoninérgica subcortical, y particularmente en aquellos asociados a trastornos obsesivo-compulsivos (KING, 1992). En relación a las mioclonías, estas pueden originarse en diversos

lugares del sistema nervioso central pero están especialmente relacionadas a la formación reticular del tronco cerebral y como se mencionó anteriormente, estas neuronas tienen gran influencia sobre las motoneuronas medulares involucradas en la expresión de las mioclonías.

En conclusión, el control del movimiento y su patología estarían influenciadas también por la serotonina, a través de múltiples sistemas centrales ascendentes y descendentes y de los diferentes subtipos de receptores, los cuales podrían modificarse con agentes farmacológicos específicos.

RESUME

La participation de la sérotonine en rapport avec le mouvent volontaire et involontaire chez l'animal et l'homme, est revise.

BIBLIOGRAFIA

1. MARCO IGUAL, M.(1993): "El Mundo de la serotonina y sus receptores. Aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos". *Medicina Clínica*; 101:145-153.-
2. MOULIGNIER, A. (1994): "Recepteurs centraux de la serotonine. Principaux aspects fondamentaux et fonctionnels. Applications therapeutiques" *Rev Neurol (Paris)*;150: 3-15.-
3. HERY, F., HAMON, N. (1993). "Neuroleptiques et serotonine" *L'Encephale*; 19:525-532.-
4. MALOTEAUX, J., LATERRE, E. LADURON, P. *et al.* (1998): "Decrease of serotonin-52 receptors in temporal cortex of patients with Parkinson's disease and Progressive supranuclear palsy" *Mov Disord*; 3:255-262.-
5. AGID, Y., JAVOY-AGID, F., RUBERG, M.(1987): "Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease". En *Movement Disorders 2*, editado por CDMarsden ySFahn, Butterworths: 166-230.-
6. GOTTFRIES C. (1994). "Serotonergic mechanisms in age-related cognitive impairment and in dementias". En: *Recent advances in the treatment of neurodegenerative disorders and cognitive dysfunction*, editado por Racagni G, Brunello N, Langer S; 7:82-88.-
7. WALLIS D. (1994): "5-HT receptors involved in initiation or modulation of motor patterns: opportunities for drug development". *Trends Pharm Sci*; 115: 288-292.-
8. JORDAN, L, BROWNSTONE, NOGA, B (1992) "Control of functional systems in the brainstem and spinal cord". *Curr Op Neurobiol*; 2:794-798.-
9. KING, R., RIDDLE, M., GOODMAN, W. (1992): "Psychopharmacology of obsessive compulsive disorder in Tourette syndrome". En: *Tourette syndrome: genetics, neurobiology and treatment*. Editado por Cgase T, Friedhoff A, Cohen D, Raven Press: 283-291.-
10. WALLIS, D., CRICK, H (1992): 5-HT in the control of peripheral muscle tone and reflexes. En: *Hydroxytrypt-tamine-Mechanisms in pprimary headaches*. Editado por Olesen J.