

Los CIRCUITOS NEURONALES del **movimiento**

Carlos Alberto **Cuéllar Ramos**

Respirar, masticar, caminar, volar, nadar, etc., son solo algunos de los movimientos que implican la activación rítmica y estereotipada de diversos grupos de músculos. A estos movimientos musculares se les denominan “patrones motrices”, y como podemos darnos cuenta resultan fundamentales para la vida animal. Además de permitirnos realizar nuestras funciones más básicas, los patrones motrices nos proveen de la capacidad para movernos y desplazarnos a través de la activación de músculos que tienen la característica de generar alternancia entre músculos flexores y extensores de manera rítmica. Los diversos patrones motrices son generados por redes de neuronas que se denominan “Generadores Centrales de Patrones” (CPGs por sus siglas en inglés). Ahora sabemos que todos los animales, invertebrados y vertebrados realizan movimientos rítmicos que son controlados por los CPGs y que cada animal está dotado con un amplio repertorio de estos circuitos neuronales que se localizan en diferentes estructuras dentro del sistema nervioso central (Figura 1). Por otra parte, debemos tomar en cuenta que algunos de los CPGs se encuentran activos durante toda nuestra vida, como por ejemplo el de la respiración, mientras que otros se activan en respuesta a centros de comando supraespinales (es decir, que se localizan en el encéfalo), por ejemplo cuando decidimos caminar hacia algún sitio.

Estos circuitos neuronales tienen la característica de poder ejercer sus funciones aun en ausencia de retroalimentación sensitiva del sistema nervioso periférico (por ejemplo, los receptores que responden al estiramiento muscular, receptores de la piel o de las articulaciones) y de influencias supraespinales; es decir, que cada circuito neuronal (cada CPG) es capaz de producir por sí mismo las características básicas de activación de los músculos de manera rítmica. Sin embargo, la retroalimentación sensitiva y la participación e integración de los diferentes centros nerviosos que controlan los movimientos son muy importantes, como lo han mostrado numerosas investigaciones, ya que sin lo anterior, los movimientos se realizarían de manera “robotizada”. Como lo señalan Grillner y Jessell,¹ dos destacados investigadores en el campo del control motor: “...incluso, la más simple de las tareas motrices en el más primitivo de los animales, demanda la actividad integrativa de la diversidad de los circuitos neuronales”.

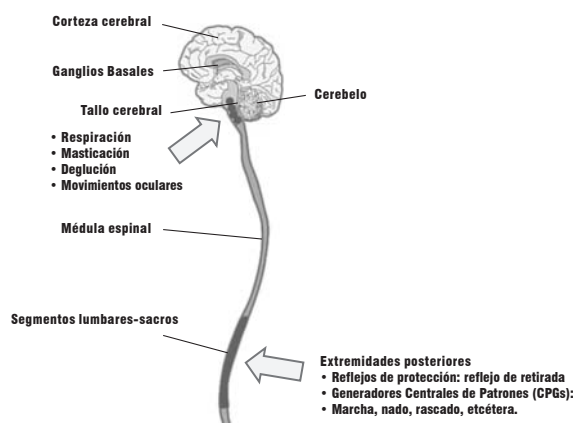


Figura 1. En el sistema nervioso central se localizan diferentes redes neuronales las cuales se encargan de ejecutar diversos patrones motrices, a estas redes neuronales se les denomina Generadores Centrales de Patrones (CPGs por sus siglas en inglés). En los segmentos lumbares y sacros de la médula espinal se encuentran los CPGs responsables de la generación de los patrones motrices que coordinan los movimientos de las extremidades posteriores; aunque existen algunas diferencias en cuanto a la localización de estos circuitos neuronales entre las especies, los principios de organización tienen muchas similitudes.

El objetivo del presente texto es describir los aspectos más importantes sobre la generación de movimientos rítmicos estereotipados que involucran la activación de los músculos de las extremidades. Como veremos más adelante, la médula espinal posee los elementos neuronales necesarios para la generación de movimientos motrices rítmicos de las extremidades como caminar, el

rascado o el nado. El conocimiento de los elementos y la organización de los CPGs, además de la integración neuronal de la información procedente del medio externo, han sentado las bases para el entendimiento de las diferencias y similitudes en el control neuronal de la generación de movimiento entre las especies. Además, las investigaciones en el campo proporcionan información valiosa para los investigadores que trabajan en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el restablecimiento de la actividad motriz para personas con algún tipo de lesión espinal.

LOS TRABAJOS PIONEROS A PRINCIPIOS DEL SIGLO XIX Y HASTA NUESTROS DÍAS

A principios del siglo pasado, Graham Brown² determinó que la médula espinal posee la capacidad intrínseca de generar movimiento en las extremidades. A través de sus experimentos, llevados a cabo en perros espinalizados,³ Brown postuló que los movimientos coordinados que resultan en la alternancia de los músculos flexores y extensores, son producidos por neuronas espinales que pueden producir patrones motrices como la marcha, aun en ausencia de señales de comando de centros supraespinales o de retroalimentación sensitiva periférica. Unos años más tarde, el fisiólogo inglés Charles Sherrington⁴ propuso que los patrones motrices rítmicos de las extremidades posteriores, como el rascado y la marcha, eran generados mediante acción refleja por la médula espinal; es decir, por la respuesta en cadena de los grupos de neuronas presentes en la médula espinal lumbar-sacra. Estos dos trabajos han sido fundamentales en las investigaciones posteriores sobre los circuitos neuronales que generan la actividad motriz. Por ejemplo, Sten Grillner⁵ describió que en gatos a los que se les realizó una sección completa de la médula espinal a nivel torácico pocos días después del nacimiento, podían caminar y galopar con sus extremidades posteriores cuando se les colocaba sobre una banda sin fin, al mismo tiempo que las extremidades superiores se mantuvieron sobre una plataforma. La misma situación ocurre en gatos adultos espinalizados, aunque en estos animales la marcha es más bien desorganizada y requiere de varios meses de entrenamiento⁶ e incluso la ayuda de algunos fármacos a fin de mejorar la capacidad motriz.⁷

Además de los estudios anteriores, se han realizado experimentos en gatos a los cuales se les han retirado o lesionado sistemáticamente diversas áreas del sistema nervioso central, como la corteza cerebral y otras áreas adyacentes como los ganglios basales y el tálamo, preservando el resto del sistema nervioso central (mesencéfalo o cerebro medio, bulbo raquídeo y la médula espinal), con lo cual ha sido posible estudiar las áreas del sistema nervioso central que participan en la generación de diversos patrones motrices en conjunto con los hallazgos previos sobre la importancia de la médula espinal.⁸ Bajo las condiciones antes mencionadas, se concluye que existen áreas importantes para el inicio y ejecución de la marcha, por ejemplo, Shik y colaboradores⁹ describieron la región locomotora mesencefálica (MLR, por sus siglas en inglés) la cual se localiza en el tallo cerebral (Figura 1).

Cuando esta área es estimulada eléctricamente mediante un electrodo (de tungsteno, por ejemplo) es posible inducir marcha en los animales; incluso, si se aumenta la intensidad del estímulo se puede producir galope. Sin embargo, en trabajos más recientes se ha demostrado que la médula espinal lumbar-sacra puede generar por sí misma los patrones motrices rítmicos. Por ejemplo, Jankowska y cols.^{10,11} y Forssberg y Grillner¹² reportaron que es posible generar marcha mediante la aplicación de L-DOPA (precursor de la dopamina y noradrenalina) y la estimulación eléctrica de vías reflejas en gatos a los que se les ha seccionado la médula espinal. Por otra parte, en las últimas décadas se han desarrollado preparaciones *in vitro* en la que se han empleado diversas especies como ratas o ratones neonatos, tortugas adultas, lampreas, etc., las cuales ofrecen algunas ventajas sobre las preparaciones en animales íntegros. En estas preparaciones es posible aislar la médula espinal junto con las raíces nerviosas dorsales y ventrales, las cuales conducen la información procedente del la periferia, y de las motoneuronas hacia los músculos, respectivamente. De esta manera y mediante la estimulación eléctrica y/o la aplicación de diversos fármacos que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores en el sistema nervioso central, es posible generar actividad motriz; por ejemplo, en la rata neonata,^{13,14} en la lamprea¹⁵ y en la tortuga.¹⁶ Como vemos, los avances en el estudio de la generación de movimiento han sido numerosos durante los últimos cien

años; particularmente, en las últimas décadas han surgido hallazgos notorios gracias al desarrollo de nuevas técnicas de investigación y de análisis, incluso ahora es posible realizar experimentos no invasivos en humanos,¹⁷ los cuales darán la oportunidad de responder a numerosas preguntas sobre el posible automatismo locomotriz en el ser humano, a la par de que los resultados obtenidos pueden emplearse en estrategias terapéuticas para personas que han sufrido algún tipo de daño espinal.

GENERADORES CENTRALES DE PATRONES (CPGS)

Con base en los hallazgos descritos anteriormente resulta indudable la capacidad ritmogénica de la médula espinal a través de los circuitos neuronales conocidos como los Generadores Centrales de Patrones, concepto que por cierto se definió gracias a los trabajos en invertebrados en los años sesenta, pero, ¿qué implica este concepto? El primer intento para explicar la organización neuronal de los circuitos espinales que median la activación rítmica y estereotipada de los músculos fue propuesto por Graham Brown,² quien propuso el “modelo de los hemicentros” (Figura 2A), el cual consiste en dos grupos de neuronas: un hemicentro flexor y un hemicentro extensor los cuales están acoplados por conexiones mutuas inhibitorias.

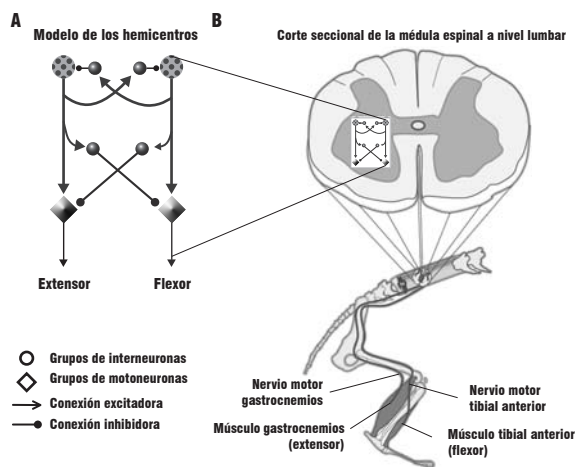


Figura 2. A) Graham Brown propuso que el circuito neuronal básico para la generación de actividad rítmica estereotipada y alternada entre los músculos flexores y extensores de las extremidades está formado por dos grupos de neuronas, los denominados hemicentros, que comandan a su vez a las motoneuronas flexoras y extensoras (hemicentro flexor y hemicentro extensor respectivamente). **B)** El modelo de los hemicentros supone que las características básicas de actividad motriz rítmica para cada extremidad están controladas por uno de estos circuitos neuronales. En el esquema se ilustra el caso del hemicentro que comandaría a un músculo extensor (gastrocnemios) y uno flexor (tibial anterior) de una de las extremidades posteriores del gato.



© Enrique Soto, *Kinder Sorpresa*, México, D.F., 2006.

Estos grupos de neuronas comandan a su vez a los grupos de motoneuronas (las neuronas que se encargan de activar a los músculos) que realizan, respectivamente, los movimientos de flexión y extensión. De tal manera que un CPG controlaría los movimientos rítmicos de una extremidad (figura 2B).

Sin embargo, los movimientos rítmicos que son producidos por los músculos de las extremidades difieren de la simple activación alternante estereotipada entre la flexión y la extensión, ya que hay músculos bifuncionales (músculos que se activan tanto durante la fase de flexión como en la de extensión). Por lo tanto, los investigadores han propuesto diferentes modelos para explicar la activación de los músculos, por ejemplo, durante la marcha y el rascado (en el gato) o el nado (en la lamprea).

Estos modelos han surgido con base en los experimentos sobre la activación de los músculos o de los nervios motores que los inervan, y de la activación de las neuronas espinales, principalmente de las neuronas motoras. Es así que se han propuesto diversos modelos sobre la estructura de los CPGs, que si bien parten del principio de los “hemicentros” propuesto por Brown, se ha propuesto que la organización de estos circuitos po-

dría involucrar un grupo de neuronas adicional que tendría la función de producir la ritmicidad en el circuito neuronal, y comandar a un segundo grupo de neuronas que darían el perfil de activación adecuado a las neuronas motoras.¹⁸

Este circuito neuronal denominado “de doble capa” permitiría tener un mayor control sobre la actividad locomotriz, además de que de esta manera sería posible realizar ajustes y correcciones en la activación de los músculos de manera particular, sin perder la activación rítmica general, por ejemplo, cuando caminamos sobre una superficie resbalosa o sobre una superficie irregular como pudiera ser un camino pedregoso. Si bien es cierto que los modelos anteriores describen algunas de las características de los CPGs, aún se desconoce cuáles son las neuronas que forman parte de estos circuitos, sus conexiones sinápticas y sus propiedades electrofisiológicas.

Identificar a las neuronas involucradas en la generación de movimiento resulta de un arduo trabajo por parte de los investigadores. Hasta el momento no se ha identificado a un tipo celular particular que sea el responsable directo de la generación del movimiento, sino que se sabe que la red neuronal que genera y coordina el movimiento está formada por una mezcla heterogénea de interneuronas que se localizan en los segmentos lumbares-sacros, principalmente en el área conocida co-



© Enrique Soto, *Optimismo injustificado*, 2007.

mo núcleo intermedio y en el asta ventral de la médula espinal como veremos en la siguiente sección.

¿EN DÓNDE SE LOCALIZAN, CÓMO SE DISTRIBUYEN?

Entre las primeras preguntas que se hicieron los investigadores fueron las de determinar la localización espinal de los CPGs, su extensión y las neuronas que forman parte de estos circuitos.

Con base en diversos estudios, principalmente mediante lesiones y la aplicación de drogas que inducen locomoción en segmentos espinales específicos, se ha determinado que la médula espinal lumbar-sacra contiene los elementos neuronales necesarios para la realización de movimientos rítmicos de las extremidades posteriores, si bien existen algunas diferencias entre las especies estudiadas¹⁴ en cuanto a los segmentos espinales clave; por ejemplo, en el gato (lumbar 4-sacro 1), rata neonata (torácico 11-13 y lumbar 1-6) y tortuga (D8-D10).

Por otra parte, Kjaerulff y Kiehn,¹⁹ usando seccionamientos en el plano longitudinal y horizontal, demostraron que en la parte ventromedial de la médula espinal se encuentran las neuronas relacionadas con la actividad locomotora, particularmente las que participan en la alternancia de los músculos de una misma extremidad.

LA NATURALEZA HA PRESERVADO A LOS CPGS EN DIVERSAS ESPECIES, ¿INCLUIDO EL HUMANO?

Si bien los diversos CPGs poseen algunas características semejantes en cuanto a sus principios de organización, tipos de neurotransmisores involucrados y propiedades intrínsecas de las neuronas que forman estos circuitos, existen diferencias importantes que aún no han sido del todo descritas.

Más aún, existen numerosas interrogantes en cuanto a la generación de movimientos rítmicos, por ejemplo: ¿qué tan distintos son entre sí la marcha con el rascado o el nado?, ¿cómo son reclutados los diferentes elementos neuronales que forman estos circuitos motores?, ¿cómo interactúan los diversos CPGs? y, finalmente, ¿cuáles son los mecanismos celulares que hacen posible la generación de movimientos rítmicos? Las preguntas anteriores no solo se plantean en cuanto a los principios generales de organización neuronal, sino también entre las diferentes especies que se emplean para el estudio de estas redes neuronales, ya que se han realizado estudios en este campo en diversas especies de invertebrados como en el género *Aplysia*, en sanguijuelas, cucarachas,

langostas y numerosas especies de vertebrados, como la lamprea (*Petromyzon marinus*), diversas especies de anfibios (como el renacuajo *Xenopus laevis*) y mamíferos (véase la sección anterior) incluyendo humanos.

De tal manera que en los últimos años han ocurrido avances notables en la comprensión de la localización, funcionamiento y, recientemente, sobre la organización de los CPGs, principalmente en invertebrados; sin embargo, los estudios en primates (incluyendo el humano) no han arrojado resultados concluyentes en cuanto a la existencia de un circuito neuronal similar a los CPGs estudiados en especies inferiores; lo anterior puede deberse a la “encefalización” de los procesos motores, es decir, a la mayor dependencia de las estructuras cerebrales como la corteza, entre otras. En años recientes se ha discutido sobre la posibilidad de que aún pueda existir algún tipo de actividad locomotriz posterior a una lesión de la médula espinal, pero en todos los casos aún se mantienen las entradas aferentes sensoriales, por lo que no es posible hablar, por el momento, de un CPG en los humanos. Por ejemplo, en un estudio por Dimitrijevic y cols.²⁰ se probó que es posible inducir movimientos rítmicos en las piernas, mediante estimulación eléctrica epidural, en pacientes que sufrieron una lesión de la médula espinal con sección completa; sin embargo, estos movimientos produjeron actividad sensorial rítmica.

Por otra parte, movimientos espontáneos e involuntarios de las piernas también han sido reportados después de lesiones completas^{21,22} y parciales²³ de la médula espinal en humanos. En conclusión, podemos mencionar que en el caso de los humanos, el CPG podría depender de otras estructuras supraespinales para su activación y no ser tan importante para la generación de la actividad locomotriz *per se*. Otra posibilidad es que su activación puede resultar más difícil debido a la dificultad obvia de tener un acceso directo a la médula espinal del humano. Cabe destacar que las estadísticas indican que tan solo en los EEUU existen 1,275,000 de personas que han sufrido algún tipo de lesión en la médula espinal, más de cinco veces el número previamente estimado en 2007 (255,702).²⁴

Un caso conocido fue el de el actor estadounidense Christopher Reeve (famoso por su interpretación del su-

perhéroe “Superman”), quien en 1995 sufrió una lesión espinal, después de la cual solo pudo mover, con dificultad, algunos dedos de la mano. Actualmente la fundación que creó junto a su esposa (Christopher and Dana Reeve Foundation)²⁵ está dedicada al financiamiento de proyectos de investigación sobre la lesión de la médula espinal, así como a brindar información a los pacientes a fin de mejorar su calidad de vida.

CONCLUSIONES

El sistema nervioso es capaz de generar una gran variedad de movimientos rítmicos estereotipados, como caminar, nadar, volar, el rascado etc., cuya principal característica es la alternancia entre los músculos flexores y extensores, además de que algunos músculos pueden activarse en ambas fases (músculos bifuncionales). Las numerosas evidencias experimentales han mostrado que la médula espinal lumbar-sacra es capaz de generar los movimientos rítmicos de las extremidades posteriores en los animales cuadrúpedos aun cuando se prescindiera de estructuras superiores del sistema nervioso central.

En el presente artículo se han descrito de manera general importantes conceptos sobre la generación de actividad rítmica, particularmente de las extremidades posteriores en los animales cuadrúpedos, e inferiores en el humano. Finalmente, debemos destacar los siguientes conceptos: 1) el control de la información sensorial, en el caso de la marcha, es muy similar entre los humanos y otros mamíferos; 2) la corteza motora juega un papel muy importante en los humanos para generar la actividad locomotriz, por ejemplo, cuando caminamos; 3) La recuperación de la actividad locomotriz después de una lesión espinal en el caso de los humanos, depende del grado de lesión y de la prontitud en la terapia de rehabilitación; además de que este proceso requiere de la participación de la corteza motora.

REFERENCIAS

- 1 Grillner S and Jessell T. “Measured motion: searching for simplicity in spinal locomotor networks”. *Curr. Opin. Neurobiol.* 19(6) (2009) 572-586.
- 2 Brown G. “The intrinsic factors in the act of progression in the mammal”. *Proc. R. Soc. London* 84 (1911) 309-319.
- 3 La espinalización es un procedimiento que consiste en seccionar transversalmente la médula espinal alrededor de un segmento, con el objetivo de “desconectar” la región caudal al corte del resto del sistema nervioso. Este



© Enrique Soto, *Desias que no y hasta la trompita alsabas*, Puebla, Pue., 2005.

proceso se ha empleado también como modelo de estudio en experimentos de lesión espinal como los que han sufrido las personas y que presentan algún tipo de parálisis motora.

- 4 Sherrington CS. "Further observations on the production of reflex stepping by combination of reflex excitation with reflex inhibition". *J. Physiol. (London)* 47 (1913) 196-214.
- 5 Grillner S. "Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction". *Physiol. Rev.* 55, (1975) 247-304.
- 6 Barbeau H and Rossignol S. "Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat". *Brain Res.* 412(1) (1987) 84-95.
- 7 Pearson K and Rossignol S. "Fictive motor patterns in chronic spinal cats". *J Neurophysiol* 66, (1991) 1874-87.
- 8 Como lo señaló V. Edgerton, investigador del campo del control motor: "La médula espinal actúa en conjunto con el resto del cerebro, no como esclavo".
- 9 Shik ML, Severin FV and Orlovsky GN. "Control of walking and running by means of electric stimulation of the midbrain". *Biofizika* 11(4) (1966) 659-66.
- 10 Jankowska E, Jukes MG, Lund S and Lundberg A. "The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors". *Acta Physiol. Scand.* 70 (1967a) 369-388.
- 11 Jankowska E, Jukes MG, Lund S and Lundberg A. "The effect of DOPA on the spinal cord. 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents". *Acta Physiol. Scand* 70 (1967b) 389-402.
- 12 Forsberg H and Grillner S. "The locomotion of the acute spinal cat injected with clonidine iv" *Brain Res.* 50, (1973) 184-186.
- 13 Cazalets JR, Sqalli-Houssaino Y y Clarac F. "Activation of the central pattern generators for locomotion by serotonin and excitatory amino acids in neonatal rat". *J Physiol.* 455 (1992) 187-204.
- 14 Kiehn O and Kjaerulff O. "Distribution of central pattern generators for rhythmic motor outputs in the spinal cord of limbed vertebrates". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 860 (1998) 110-29.
- 15 Grillner S. "Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish" en V.B. Brooks (ed.) *Handbook of Physiology, The Nervous System* American Physiological Society, Bethesda, MD, USA., (1981) 1179-1236.
- 16 Currie SN and Lee S. "Sensory-evoked pocket scratch motor patterns in the in vitro turtle spinal cord: reduction of excitability by an N-methyl-D-aspartate antagonist". *J Neurophysiol.* 76(1) (1996) 81-92.
- 17 Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Machueva E, Pivovarova, Semyenov D, Savochin A, Roy RR and Edgerton VR. "Novel and Direct Access to the Human Locomotor Spinal Circuitry". *J Neurosci.* 30(10) (2010) 3700-8.
- 18 McCrea DA and Rybak IA. "Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation". *Brain Res. Rev.* 57 (2008) 134-146.
- 19 Kjaerulff O and Kiehn O. "Distribution of networks generating and coordinating locomotor activity in the neonatal rat spinal cord in vitro: A lesion study". *J Neurosci* 16 (1996) 5777-5794.
- 20 Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y and Pinter MM. "Evidence for a spinal central pattern generator in humans". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 860 (1998) 360-376.
- 21 Holmes G. "Spinal injuries of warfare". *Brit. Med. J.* 2 (1915) 815-21.
- 22 Kuhn RA. "Functional capacity of the isolated human spinal cord". *Brain* 73 (1950) 1-51.
- 23 Calancie B, Needham-Shropshire B, Jacobs P, Willer K, Zych G and Green BA. "Involuntary stepping after chronic spinal cord injury. Evidence for a central rhythm, generator for locomotion in man". *Brain* 117 (1994) 1143-59.
- 24 National Spinal Cord Institute Injury Statistical Center. Universidad de Alabama en Birmingham, EEUU. <https://www.nscisc.uab.edu>
- 25 <https://www.christopherreeve.org>

Carlos Alberto Cuéllar Ramos
Departamento de Fisiología, Biofísica y
Neurociencias, Centro de Investigación y de
Estudios Avanzados del IPN.
carloscuellarr@gmail.com



© Enrique Soto, *El gober precioso*, Puebla, Pue., 2006.