

La teoría del glutamato en la esquizofrenia

■ Las investigaciones dirigidas a buscar la etiología y la patogénesis de la esquizofrenia han identificado que tanto el estímulo como el bloqueo de cierto número de receptores produce manifestaciones similares a las que se observan en la enfermedad. Como ejemplos se menciona a la administración de anfetaminas que incrementa la producción de dopamina y la ocupación de los receptores D_2 , y al uso de LSD que aumenta la transmisión dopaminérgica al bloquear al receptor $5HT_{2A}$, con lo cual se producen manifestaciones psicóticas similares a los síntomas positivos del padecimiento. Sin embargo, es claro que este tipo de compuestos no produce la totalidad de síntomas que corresponden a la esquizofrenia, lo cual es sugerente de que otro tipo de receptores también participan en ella. Se ha encontrado, por ejemplo, que la administración de antagonistas no competitivos del receptor NMDA de glutamato, tales como la ketamina, produce síntomas en los dominios positivos, negativos y cognitivos de la enfermedad. La ketamina, un anestésico utilizado en la clínica, genera distintos efectos en diversos sistemas de neurotransmisión y en diversos dominios sintomáticos.

Estos hallazgos han llevado a la postulación de la hipótesis del glutamato en la esquizofrenia. Ésta propone que la hipofunción glutamatérgica, particularmente la mediada por un sistema disfuncional del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), participa en la generación de síntomas psicóticos. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro de los mamíferos, y las alteraciones en su funcionamiento han sido propuestas como posibles factores etiológicos en distintas enfermedades neuro-psiquiátricas que incluyen a la esquizofrenia, las adicciones y los padecimientos del estado de ánimo, así como la enfermedad de Alzheimer y los trastornos del espectro autista. Como se menciona, la teoría glutamatérgica de la esquizofrenia se basa en la habilidad de los antagonistas del receptor NMDA para inducir síntomas esquizofreniformes, y por la evidencia documentada en varios trabajos de investigación que relaciona a las alteraciones de la expresión genética de este receptor con el desarrollo de la enfermedad. A partir de estos hallazgos han aparecido propuestas de opciones farmacológicas diferentes a las usadas en la actualidad para controlar la sintomatología de este padecimiento. Éstas se basan en la modulación potencial de los mecanismos pre y postsinápticos, así como de la glía, para reducir la disfunción glutamatérgica. Se sabe que la actividad reducida del receptor NMDA sobre las neuronas inhibitorias lleva a una

desinhibición de las neuronas glutamatérgicas con el concomitante incremento de la actividad sináptica del transmisor, particularmente en la corteza prefrontal. Por consiguiente, considerando este mecanismo, entonces la reducción de la actividad excesiva de glutamato podría aminorar o eliminar las manifestaciones sintomáticas. También se sabe que el receptor NMDA tiene sitios intrínsecos de modulación que podrían ser, inclusive, blancos de acción farmacológica para el desarrollo de nuevos fármacos en el tratamiento de la enfermedad.

Por lo que respecta a la participación genética, se ha demostrado que los pacientes esquizofrénicos tienen una concentración de genes de susceptibilidad dentro de las vías glutamatérgicas, que es mayor que las que tienen para las vías de la dopamina o del GABA. Por ello, la disfunción del receptor NMDA podría representar un novedoso blanco terapéutico para la esquizofrenia, incluyendo el control de los distintos dominios sintomáticos de la enfermedad. Esto estaría en oposición con los tratamientos actuales que se basan únicamente en la modulación de la actividad de la dopamina o de la serotonina.

Durante las etapas de maduración y particularmente en las denominadas “ventanas críticas del desarrollo”, los receptores NMDA son más vulnerables a los factores de riesgo genéticos y ambientales. Ambos pueden generar una reducción funcional de estos receptores. Como resultado, su hipofunción derivaría en la generación de déficits sensoriales y cognocitivos generalizados, así como afectaciones en la memoria, el aprendizaje, en síntomas negativos y positivos y en disfunciones ejecutivas. Todas estas alteraciones participan en el desarrollo de la esquizofrenia. Para que los receptores funcionen de manera adecuada se necesita que se lleven a cabo sin alteraciones los eventos en la pre y en la post-sinapsis. Este tipo de receptores son permeables al sodio y al calcio, pero a su vez son bloqueados por el magnesio el cual evita que estos iones atraviesen por el canal del receptor. Para que estos iones pasen se requiere de un potencial de acción que libere al glutamato hacia la sinapsis. El glutamato se une al receptor AMPA con lo que se abre y permite el flujo de sodio en la neurona post-sináptica, facilitando así que la célula se despolarice. La despolarización desplaza al magnesio del receptor NMDA por medio de un proceso denominado repulsión electrostática. De manera simultánea, el glutamato también se une al receptor NMDA y para que éste se abra se requiere la participación de un co-agonista tal como la glicina o la d-serina que se unen a un sitio alostérico específico del receptor. Una vez abierto el receptor y el magnesio desplazado, los iones de calcio y sodio pueden fluir por el canal hacia dentro del receptor mientras que el potasio fluye hacia fuera. El calcio funciona

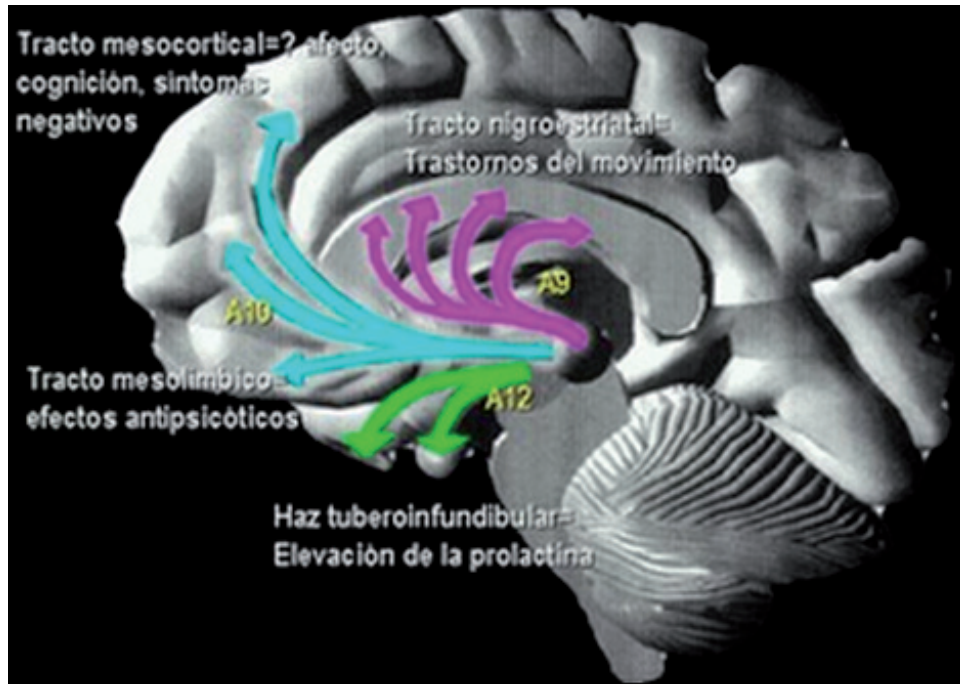


Figura 1

como un mensajero secundario que activa a varias cascadas intracelulares afectando los procesos neurobiológicos subyacentes. Igualmente, los receptores NMDA también regulan la liberación de dopamina y de otros neurotransmisores. Estas interconexiones se pueden observar en la figura 1 en la que se describe la interacción entre el sistema glutamatergico y el dopaminérgico en los distintos tractos, con las manifestaciones funcionales que regulan (figura 1).

Cualquier alteración en algún punto de este proceso podría entonces llevar a alteraciones de la actividad neurotransmisora mediada por NMDA, tal como se ha comprobado que sucede en la esquizofrenia.

Se concluye entonces que la hipofuncionalidad de los receptores NMDA corresponde a una explicación posible del desarrollo de la constelación sintomática de la esquizofrenia, incluyendo a los síntomas positivos, negativos y cognitivos. Por esta razón las más recientes investigaciones en el campo del tratamiento farmacológico de esta enfermedad se han dirigido a reinstalar la actividad de este receptor y de este sistema de neurotransmisión.

Bibliografía

Frohlich J, Van Horn JD: Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 28:287-302, 2014.