

Juan Gibert-Rahola¹
Abigail Villena-Rodríguez¹

Fármacos glutamatérgicos en tratamiento de la esquizofrenia

¹Dpto. de Neurociencias
Facultad de Medicina
Ciber del área de salud mental CIBERSAM

Actualmente se considera que tanto los síntomas positivos como en negativos de la esquizofrenia podrían deberse a una hipofunción glutamatérgica que tendría como consecuencia la alteración de la actividad de la neurotransmisión dopaminérgica. Concretamente, podría haber una disminución de la señalización glutamatérgica a nivel de los receptores NMDA, pero los agonistas directos de estos receptores no tienen utilidad clínica por ser inespecíficos y sus muchos efectos indeseables.

Dados los problemas de falta de eficacia o de efectos secundarios que presentan los fármacos que actúan directamente sobre los receptores ionotrópicos y mGlu2-3, se han ensayado otros que actúan por otros mecanismos, especialmente indirectos, como es la administración co-agonistas de los receptores NMDA (glicina o D-serina), inhibidores del transportador de la glicina (sarcosina, Bitopertin), AMPAkinas (CX-516) y agonistas de los receptores mGlu5. Sin embargo, a pesar de los constantes fracasos, el enfoque glutamatérgico en el tratamiento de la esquizofrenia no está agotado y es necesario revisar todos los aspectos teóricos que relacionan estos mecanismos neuroquímicos con la compleja sintomatología esta patología hasta que logremos moléculas que sean realmente eficaces y que tengan un perfil de efectos secundarios aceptable.

Palabras clave: Glutámico, Esquizofrenia, Metabotrópico, Glicina, D-serina, Inhibidores del transporte de glicina, Ampakinas

Actas Esp Psiquiatr 2014;42(5):234-41

Glutamatergic drugs for schizophrenia treatment

It is accepted that both positive and negative symptoms of schizophrenia may be due to hypofunction of glutamatergic pathways leading to altered dopaminergic neurotransmission activity. Specifically, there may be diminished glutamatergic signaling at the level of the NMDA receptors, but direct receptor agonists have no clinical utility due to their nonspecific actions and undesirable side effects.

Given the problems of ineffectiveness or side effects of drugs that act directly on ionotropic and metabotropic mGlu2-3 receptors, clinical trials have been conducted with other drugs that have other mechanisms of action, especially indirect mechanisms, such as the co-administration of NMDA agonists (glycine or D-serine), glycine transporter inhibitors (sarcosine bitopertin), ampakines (CX-516), and mGlu5 receptor agonists. However, despite repeated failures, the glutamatergic approach to the treatment of schizophrenia has not been exhausted and all theoretical aspects that relate these complex neurochemical mechanisms with symptoms of schizophrenia should be reviewed until we find truly effective molecules with an acceptable side effect profile.

Keywords: Glutamate, Schizophrenia, Metabotropic, D-serine, Glycine transporter inhibitor, Ampakines

Correspondencia:
Juan Gibert Rahola
Plaza Falla nº9, 11011 Cádiz
Correo electrónico: juan.gibert@uca.es

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han realizado grandes avances en el conocimiento de la participación de la neurotransmisión glutamatérgica en la fisiopatología de los trastornos mentales, especialmente en la depresión y la esquizofrenia¹. Por este motivo, y dadas las limitaciones de los fármacos dopaminérgicos en cuanto a eficacia y efectos secundarios, la industria farmacéutica se ha esforzado en sintetizar y comercializar fármacos que puedan ser eficaces y que, al mismo tiempo, presenten pocos efectos secundarios. Sin embargo, es extraño que ninguna de las múltiples moléculas con acción glutamatérgica que han demostrado tener acción antipsicótica a nivel preclínico hayan sido comercializadas. Muchas de ellas parecían tener un perfil prometedor e incluso estudios clínicos iniciales indicaban que podrían tener eficacia sobre un amplio abanico de síntomas presentes en los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, ninguno de los ensayos clínicos realizados ha mostrado que ofrezcan ventajas reales sobre los fármacos que ya disponemos.

En este trabajo intentaremos dar respuesta a los motivos que justifican el no haber encontrado todavía ningún fármaco con acción predominantemente glutamatérgica que sea realmente eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia o que conjunte mayor eficacia y tolerancia que las moléculas que disponemos actualmente. Sin embargo, para poder entender el complicado mecanismo de acción de estos fármacos, consideramos que antes es necesario revisar algunas de las características de la neurotransmisión glutamatérgica debido a extrema complejidad. Utilizaremos únicamente las referencias bibliográficas que pueden ser realmente útiles al lector, especialmente revisiones, ya que la literatura existente sobre el tema es abrumadora y es imposible citar todos los artículos publicados.

GLUTÁMICO COMO NEUROTRANSMISOR

El glutámico (glutamato para los anglosajones) es, junto con el aspartato, uno de los dos principales aminoácidos excitadores del SNC cuyas acciones se contraponen a las del GABA, principal neurotransmisor inhibitorio.

Se encuentra en tres compartimentos celulares diferentes: neuronas presinápticas, neuronas postsinápticas, y en la glía, lo que ha servido para caracterizar la denominada "sinapsis tripartita glutamatérgica". De forma integrada, esta sinapsis neuronal-gliar es compleja e integra la liberación, recaptación e inactivación del glutámico, sus diferentes receptores y los transportadores de aminoácidos².

Se sintetiza a partir de la desaminación de la glutamina, proveniente de las células gliales, mediante la glutaminasa o por la transaminación de alfa cetoácidos del ciclo de Krebs, como el alfa cetoglutarato, que es aminado a partir del aspartato, para convertirse en glutámico. El esqueleto

carbonado del aspartato, una vez desaminado, es convertido en oxalacetato, reacción mediada por una transaminasa. Una tercera vía de producción de glutámico se debe a la afinación directa del alfa cetoglutarato, reacción catalizada por la ácido glutámico deshidrogenasa. El ácido glutámico se almacena en vesículas que se liberan, posteriormente, al espacio intercelular para actuar sobre receptores específicos³:

Hay dos tipos de receptores para el glutámico: receptores metabotrópicos (RmGlu) y receptores ionotrópicos. Los RmGlu se subdividen en tres grupos (I-III) que se distinguen por su homología de secuencia, farmacología y sistemas de segundos mensajeros. El grupo I (RmGlu1 y RmGlu5) son predominantemente postsinápticos en zonas somatodendríticas y se acoplan través de Gq/G11 a la fosfolipasa C, mientras que el grupo II (RmGlu2 y RmGlu3) y III (RmGlu4, RmGlu6, RmGlu7 y RmGlu8) están acoplados a través de la de Gi/GO inhibiendo la adenilciclase y son principalmente presinápticos en terminales y axones donde modulan la liberación de neurotransmisores⁴.

Se ha especulado mucho sobre las posibles funciones de los receptores metabotrópicos, pero es posible que pudieran ser las siguientes:

- RmGlu2: modularían preferentemente la vía tálamo-cortical relacionada con la atención y la activación.
- RmGlu2 y RmGlu3: situados en la corteza prefrontal y el hipocampo podrían desempeñar un importante papel en la plasticidad que subyace en los procesos de aprendizaje y memoria.
- RmGlu5: modularían las corrientes acopladas al receptor NMDA.

Los receptores ionotrópicos se dividen también en tres grupos: AMPA, kainato y NMDA correspondiéndose a canales de iones heteroméricos formados por múltiples subunidades proteicas. Al ser activados, producen un aumento de la conductancia de los cationes y a una permeabilidad diferencial para el Na⁺ y el Ca²⁺ dependiendo del tipo de receptor y la composición de las subunidades. La activación de los receptores de NMDA en el cerebro adulto generalmente se traduce en un aumento de la conductancia de Ca²⁺, mientras que la activación de los de kainato produce un aumento en la conductancia de Na⁺. Los receptores de AMPA expresados en interneuronas GABAérgicas del hipocampo y amígdala parecen carecer de subunidad RGlú2 y muestran preferencia por la conductancia al Ca²⁺, mientras que los situados en las neuronas piramidales no son permeables al Ca²⁺.^{3,5,6}

El glutámico tras actuar sobre los receptores específicos, es recaptado mediante varios tipos de transportadores, situados incluso en neuronas no glutamatérgicas, y puede ser liberado desde neuronas monoaminérgicas. Se ha identificado dos tipos de recaptación:

- Recaptación glial: vuelve a formar glutamina en la glía y se almacena como reserva en las mitocondrias de la primera neurona. Desde allí, el ácido alfa cetoglutárico atraviesa la membrana mitocondrial y constituye el ciclo de la glutamina que tiene como función la energía neuronal. En las células gliales, el glutámico es metabolizado a glutamina mediante la glutamina sintasa. El aspartato se forma por una transaminasa en la que el oxalacetato es aminado por transaminación del grupo amino del glutámico (otra forma de degradación del glutámico). El esqueleto carbonado del glutámico se convierte en α -cetoglutarato.
- Recaptación presináptica: mediante una bomba Na/K reingresa a la célula, pero una porción de lo recaptado, por proceso de recaptación inversa y acción de una bomba K/Na, vuelve a salir a la hendidura con gran liberación de radicales libres.

Los receptores de ionotrópicos y metabotrópicos regulan la neurotransmisión excitatoria en las sinapsis y modulan diversas funciones fisiológicas del cerebro tales como la plasticidad sináptica, aprendizaje y la memoria. Diversos estudios clínicos apoyan la participación del sistema glutamatérgico en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo. El sistema glutamatérgico regula los mecanismos relacionados con el estrés y la neuroplasticidad y estos tienen una importante relación con el trastorno depresivo mayor³.

En las sinapsis excitadoras, el glutámico liberado por las neuronas es captado por las células gliales y se convierte en glutamina, con lo que se completa el ciclo. Concretamente, la actividad fisiológica del ciclo glial-neuronal glutámico-glutamina finaliza en la inactivación de ésta una vez que su función específica como neurotransmisor ha terminado para proteger las neuronas y células gliales de la toxicidad que producen los niveles elevados de glutámico. Estos mecanismos incluyen diversos receptores, segundos mensajeros y otros efectores, y los cambios en este circuito podrían participar en los trastornos afectivos^{7,8}.

Aunque todos los receptores del glutámico se expresan en la corteza y en el tálamo, además de otras zonas cerebrales como es el hipocampo, se han descrito cinco vías principales de NT glutamatérgica³.

1. Las vías que, desde CPF, van al tronco cerebral (rafe, LC, ATV, SN) donde se regula la liberación de diversos NT (5HT, NA y DA).
2. Vías del CPF al estriado (vía córtico-estriatal glutamatérgica) y al N. Acc (vía córtico-accumbens) que constituyen la parte del bucle córtico-estriado-talámico.
3. Las vías tálamo-corticales que ascienden desde el tálamo e inervan las neuronas piramidales de la corteza.

4. Las vías córtico-talámicas que descienden desde el CPF hasta el tálamo.
5. Vías glutamatérgicas córtico-corticales.

Es importante destacar la neurotransmisión glutamatérgica del hipocampo. El hipocampo está formado por una abundante red de neuronas colinérgicas y glutamatérgicas y depende de la acción glutamatérgica para producir la potenciación a largo plazo, que es una conexión sináptica duradera.

El hipocampo y la corteza prefrontal son las áreas cerebrales más directamente involucradas en las funciones cognitivas, como puede ser la memoria de trabajo que precisa que el hipocampo funcione correctamente, funciones que están alteradas en la esquizofrenia.

GLUTÁMICO Y ESQUIZOFRENIA

En la actualidad, la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia tiene un fuerte competidor está cuestionada en el sentido de que sería consecuente con una hipofunción de los receptores NMDA del glutámico. Esta hipofunción podría ser la responsable inicial de la alteración de la actividad de las vías dopaminérgicas implicadas tanto en los síntomas positivos como en los negativos.

Recordemos que la hipótesis dopaminérgica ha sido la principal hipótesis utilizada durante décadas para explicar la fisiopatología de los síntomas de esquizofrenia. No está claro si el exceso en la actividad dopaminérgica es la causa primaria de la fisiopatología de las psicosis o si este exceso de dopamina se debe a alteraciones previas, posteriores o del neurodesarrollo. Actualmente se postula que el sistema glutamatérgico pueden estar involucrado en la patogénesis de la esquizofrenia, y que la disfunción de dicho sistema puede tener como consecuencia un aumento de actividad dopaminérgica a nivel mesolímbico y una disminución a nivel mesocortical.^{3,6,9,10}

Pero la historia de la relación entre glutámico y esquizofrenia es muy antigua. Tal como cuenta Javitt¹¹, a mediados del siglo 20 se produjeron importantes avances en el campo de la psicofarmacología. Los antipsicóticos se desarrollaron basándose en las observaciones clínicas de Delay y Deniker y se relacionaron con el antagonismo D2. Posteriormente, en 1971, se comercializó la clozapina, el actual "estándar de oro" para el tratamiento de la esquizofrenia. Los antidepresivos se desarrollaron en la década de 1950 basándose en datos clínicos observacionales con isoniazida, las benzodiazepinas fueron desarrolladas de acuerdo con la fijación a receptores GABA en la década de 1960, y los estudios definitivos demostrando la eficacia de litio se realizaron a principios de 1970.

En este período aparecieron unas moléculas denominadas "anestésicos disociativos" entre las que destacaban la fenciclidina (PCP, "polvo de ángel") y la ketamina. En monos, estas sustancias producen comportamientos y síntomas muy parecidos a los de la esquizofrenia. Aunque en la década de 1960 se realizaron muchos estudios y se obtuvieron muchos datos sobre los efectos clínicos de PCP, tuvieron que transcurrir otros 20 años para caracterizar estos efectos a nivel molecular. Como describe Coyle¹², se produjeron varios hitos importantes, como fueron la identificación farmacológica del receptor PCP en 1979, la demostración de las interacciones electrofisiológicas entre el PCP y el receptor NMDA en la década de 1980, seguida poco después por su confirmación farmacológica, identificación del sitio modulador de glicina del receptor de NMDA en 1987 y la confirmación de los efectos psicoticomiméticos de la ketamina en la década de 1990. Aunque hay investigadores que todavía no están de acuerdo en la relación que existe entre el antagonismo de los receptores NMDA y los síntomas psicóticos, pocos discuten actualmente el concepto de que el receptor NMDA pueda considerarse como la diana molecular de la PCP, ketamina, dizocilpina (MK-801), así como de otros psicoticomiméticos.

El conocimiento del mecanismo de acción de la PCP ha servido como herramienta farmacológica para el avance en el estudio de la fisiopatología de la esquizofrenia y el estudio de nuevas moléculas de posible utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia¹³, aunque, desgraciadamente y hasta la fecha, ninguna haya sido comercializada.

Si la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia se basa fundamentalmente en una hipofunción del receptor NMDA, es importante conocer los mecanismos relacionados con dicho receptor¹². El receptor de NMDA fue identificado hace 30 años y diferenciado de los receptores AMPA y kainato. Se observó que la glicina potencia la respuestas de los receptores NMDA de manera que es necesaria la presencia de glicina/D-serina para la apertura del canal iónico asociado. Dado de que los niveles extracelulares de glicina en el cerebro son aproximadamente 7 μM , niveles que prácticamente saturan el sitio modulador de glicina (SMG), aspecto que parecía irrelevante como objetivo para moduladores del receptor de NMDA hasta que se demostró que el transportador de glicina, GlyT1, mantiene concentraciones de subsaturación de glicina en la hendidura sináptica. Luego veremos la importancia que tiene dicho transportador en el diseño de posible fármacos antipsicóticos.

Visto de una forma muy simple, los paradigmas glutamatérgicos predecirían que las moléculas agonistas de los receptores NMDA podrían ser eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia. Dentro de los posibles mecanismos de acción estarían los fármacos que actuaran a nivel del receptor de la glicina/d-serina y zonas redox del receptor NMDA así como las vías que regulan el glutámico o la síntesis y/o liberación de glicina/d-serina y glutatión. La d-cicloserina, un

agonista parcial del receptor de la glicina, puede aumentar el aprendizaje y la plasticidad neuronal en diversos trastornos incluida la esquizofrenia.

El concepto término "hipofunción del receptor NMDA" se introdujo tras la observación de vacuolización y la neurodegeneración en regiones específicas del cerebro tras la administración de dosis elevadas de antagonistas de este receptor. En paradigmas de experimentación con animales, los efectos neurotóxicos de la PCP se pueden antagonizar con la administración, entre otros, de benzodiazepinas y agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos pero que no fueron eficaces cuando se ensayaron en humanos. Sin embargo, este modelo puede explicar el déficit neurocognitivo frontotemporal persistente observado en algunos pacientes adictos a la ketamina. Otros modelos posteriores de hiperglutamatergia se centraron en el exceso de liberación de glutámico inducida por antagonistas NMDA, especialmente en la corteza prefrontal y se realizaron estudios con lamotrigina o agonistas de los receptores metabotrópicos 2/3 que inhiben la liberación de glutámico. Lo más importante es que los antagonistas NMDA, como la ketamina, puede ser terapéuticamente beneficiosos en la depresión resistente al tratamiento o en el autismo¹¹.

Por otra parte, la observación de alteraciones de la neurotransmisión glutamatérgica en el hipocampo, corteza entorrinal, cingular, orbital y prefrontal en pacientes esquizofrénicos junto con el hecho de que el glutámico juega un papel fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria y que el exceso de este neurotransmisor tiene un efecto neurotóxico, apoyan la participación de este neurotransmisor en la esquizofrenia.

En la esquizofrenia habría un déficit de glutámico de manera que en los síntomas positivos habría un fallo en la vía inhibitoria córtico-estriatal (los antagonistas NMDA producen síntomas psicóticos y agravan la esquizofrenia) y en los negativos un fallo en la vía excitadora (eficacia de la D-cicloserina, agonista indirecto NMDA, en los síntomas negativos y en los procesos cognoscitivos).

Sin embargo, estos mecanismos merecen una explicación más detallada. La vía glutamatérgica que se proyecta desde la corteza al tronco cerebral se comunica con la vía DA mesolímbica mediante una interneurona GABAérgica en el ATV. Cuando se activa esta vía, se produce la liberación de GABA el cual, a su vez, inhibe la liberación de DA en la vía mesolímbica, por lo que se considera que la vía ascendente glutamatérgica actúa como un freno de la vía mesolímbica. Si hay una hipoactividad glutamatérgica de la vía descendente o falla el freno GABAérgico, se producirá una hiperactividad DA mesolímbica que será la causa de los síntomas positivos de la psicosis³.

Por otra parte, esta vía glutamatérgica descendente también regula la actividad DA de la vía mesocortical en el ATV mediante la estimulación tónica. Si se produce un fallo

en esta vía, tendrá como consecuencia una hipoactividad de la vía mesocortical que podría explicar los síntomas cognoscitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia³.

Sin embargo, las cosas no están tan claras, ya que se considera que podrían existir mecanismos excitotóxicos glutamatérgicos en las fases del neurodesarrollo, posiblemente debido a procesos de estrés oxidativo, con una interrupción de la potenciación a largo plazo así como de la plasticidad sináptica regulada por el glutámico.

POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS CON FÁRMACOS QUE ACTÚAN A TRAVÉS DEL GLUTÁMICO

Últimamente se ha prestado mucha atención a los receptores metabotrópicos y a las posibilidades terapéuticas de sus agonistas y, de todos los receptores metabotrópicos, los pertenecientes al grupo II, los receptores mGlu 2 y 3 parecen ser los más implicados en la etiopatogenia de la esquizofrenia.

Pero, ¿cuál sería el papel de estos receptores metabotrópicos en la esquizofrenia?; pues bien, los resultados obtenidos en estudios postmortem son bastante contradictorios ya que hay estudios que han encontrado aumentos, otros disminuciones y otros ninguna variación en zonas específicas del CPFDL (área de Brodmann 46, AB46). Únicamente cabría destacar las diferencias en la distribución laminar del ARNm de estos receptores en la materia blanca de la zona BA46 de los esquizofrénicos en los que se observó un aumento de aproximadamente el 53% para el ARNm del receptor mGlu2 en el CPFDL. Otros estudios indicarían que la intensidad de receptores mGlu3 en el AB10 no difiere de los sujetos normales.

A nivel hipocampal, no hay diferencias en la distribución del ARNm del receptor mGlu3. Sin embargo, en el hipocampo anterior de los esquizofrénicos no existe relación positiva entre el ARN de la enzima GCPII (glutámico carboxipeptidasa II) que metaboliza al NAAG, agonista endógeno de los receptores mGlu3, y el ARNm del receptor mGlu3 observados en los cerebros de los sujetos control.

Por todo esto, y aunque en la esquizofrenia pueda haber una disminución de la señalización glutamatérgica a nivel de los receptores NMDA, los agonistas directos de estos receptores no tienen utilidad clínica por ser inespecíficos y sus muchos efectos indeseables. Sin embargo, los agonistas indirectos, al modular los receptores NMDA, podrían ser, teóricamente, eficaces.

Los agonistas mGlu2 y mGlu3 revierten los efectos del estrés y tienen acciones ansiolíticas y efectos antipsicóticos en diversos paradigmas experimentales in vivo en roedores. La administración de diversos agonistas del receptor mGlu3, antagonizan los efectos de la PCP y de la anfetamina, lo que

indicaría su potencial en el tratamiento de la esquizofrenia. El mecanismo por el que suceden todas estas acciones sería el siguiente:

- Regulación de la liberación de glutámico: el aumento de la liberación de glutámico en la CPF (hiperfrontalidad) causada por la disfunción de los receptores NMDA afectan a la memoria de trabajo y la transmisión deficiente a través de estos receptores en el CPF afecta a la función ejecutiva. Otra explicación sería que la hipofunción del receptor NMDA en las proyecciones neuronales mesencefálicas GABAérgicas tenga como consecuencia la desinhibición de las entradas glutamatérgicas tálamo-corticales en las neuronas piramidales en el CPF, lo que aumentaría la liberación de glutámico en esta zona.
- Regulación de la liberación de DA: una de las bases de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia es la hiperactividad dopaminérgica del núcleo accumbens (la corteza de este núcleo recibe la mayoría de terminaciones glutamatérgicas procedentes del CPF, hipocampo y amígdala); por tanto, el efecto selectivo sobre la liberación de DA en esta región podría explicar los efectos antipsicóticos de los agonistas de los receptores mGlu2/3. Además, si las proyecciones límbicas a la corteza del núcleo accumbens ejercen un control facilitador sobre los terminales DA, la estimulación de los receptores mGlu2/3 podría disminuir tanto la liberación de DA basal como evocada mediante un efecto autorregulador sobre la transmisión glutamatérgica. Por el contrario, y en contraste con la hiperactividad dopaminérgica en el núcleo accumbens, se ha relacionado un déficit de la actividad DA en CPF con el deterioro de la memoria de trabajo y los síntomas negativos de la esquizofrenia.
- Interacción con receptores 5-HT_{2A}: el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} es uno de los posibles mecanismos responsables del efecto clínico de los nuevos antipsicóticos. Hay datos que sugieren que este receptor interactúa funcional y anatómicamente con el receptor mGlu2 en la corteza frontal. Funcionalmente los receptores mGlu2/3 regularían negativamente las respuestas mediadas por los receptores 5-HT_{2A} para estimular la liberación de glutámico, presumiblemente desde las aferencias tálamo-corticales a la corteza prefrontal.

Por otro lado, el efecto de los mGluR5 amplifica las respuestas mediadas por los receptores NMDA lo que sugiere que su activación puede ser útil para compensar supuesta hipofunción NMDA en la esquizofrenia. Sin embargo, la activación directa del mGluR5 produce la rápida desensibilización del receptor.

Los moduladores alostéricos positivos (también conocidos como PAM) del mGluR5 no son agonistas directos pero facilitan la activación del receptor por su agonista endógeno.

no. Los PAM producirían un aumento de la función NMDA sin inducir desensibilización del receptor (ADX47273).

De todos los agonistas de los receptores metabotrópicos hay varios en perspectiva para su utilización en clínica y uno de ellos, el LY2140023, es un profármaco que mejora la baja biosensibilidad oral del LY404039, un agonista mGlu2/3 de los receptores. Los recientes estudios en fase 2 mostraron mejoría tanto en síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia, lo que indica que los antipsicóticos pueden tener como diana a los receptores del glutámico y obviar al sistema DA. Es importante destacar que los pacientes que tomaron LY2140023 no mostraron los efectos secundarios característicos de los antipsicóticos actuales (como síndromes extrapiramidales, niveles elevados de prolactina y/o aumento de peso). Por lo tanto, los agonistas de los receptores mGlu2/3 podrían ser superiores a los antipsicóticos actuales para el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, se necesitan más estudios ya que, por una parte, el LY2140023 no fue tan eficaz como la olanzapina para el tratamiento de los síntomas positivos y negativos, y en este estudio no se examinaron las funciones cognitivas, que son fundamentales en el tratamiento de la esquizofrenia.

FÁRMACOS GLUTAMATÉRGICOS EN LA REALIDAD CLÍNICA: O SON DEMASIADO POTENTES O SON INEFICACES

A pesar de todos estos avances en la búsqueda de nuevos fármacos que actúen a través de los mecanismos glutamatérgicos, los resultados obtenidos en diferentes estudios clínicos no son concluyentes, ya que, se ha observado que agonistas-antagonistas de los receptores NMDA o AMPA glutamatérgicos producen un efecto demasiado brusco (los cuadros psicóticos se producen con una dosis única de antagonistas NMDA como la fenciclidina o la ketamina). Y por otra parte, los agonistas o antagonistas de los receptores metabotrópicos glutamatérgicos producen un efecto insuficiente.

Con todo lo explicado anteriormente nos podríamos preguntar si los mecanismos glutamatérgicos pueden ser o no eficaces clínicamente en la esquizofrenia.

MECANISMOS INDIRECTOS: A TRAVÉS DE LA GLICINA

La hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia propone que la disminución de la función del receptor NMDA está asociada con la fisiopatología de la esquizofrenia por lo que los potenciadores de la función de estos receptores se han convertido en una estrategia terapéutica para esta enfermedad.

La apertura del complejo del ionóforo NMDA requiere que el glutámico o un agonista se unan a su receptor y la glicina o D-serina al suyo. El receptor de la glicina es una diana más atractiva para aumentar la función del receptor NMDA que receptor del glutámico, ya que el riesgo de neurotoxicidad y convulsiones son más bajos. La sarcosina y otros inhibidores del transportador GlyT1 pueden aumentar la concentración de glicina disponible para activar estos receptores.

Este transportador se encuentra principalmente en las células gliales y ayuda a modular la amplitud y la cinética de las corrientes postsinápticas mediada por el receptor así como la potenciación a largo plazo NMDA-dependiente. Los efectos antipsicóticos de la sarcosina pueden deberse tanto de su inhibición de la GlyT1 como de su similitud estructural con la glicina y se plantea la posibilidad de que la sarcosina en sí sea un co-agonista del receptor de NMDA. Están en estudio varios inhibidores de este transportador como el Bitopertin con la posible indicación de esquizofrenia con predominio de síntomas negativos.¹⁵

AMPAKINAS: POSIBLE DIANA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Las Ampakinas son moduladores alostéricos de los receptores AMPA que aumentan el pico y la duración de la fase de apertura del ionóforo¹⁴. Se ha postulado que los receptores AMPA desempeñan un papel en el inicio de los procesos responsables de la plasticidad sináptica, como la potenciación a largo plazo mediada por la activación del receptor NMDA¹⁶. En el potencial de membrana en reposo, los receptores NMDA están bloqueados por Mg²⁺, que penetran en el canal del receptor por el gradiente electroquímico desde el exterior. La salida del Mg²⁺ se produce por la despolarización de la membrana consiguiente a la activación de los receptores AMPA. Por esto, podríamos pensar en que la modulación positiva de los receptores AMPA por ampakinas (CX-516) aumentaría la transmisión glutamatérgica, mejoraría la potenciación a largo plazo y la plasticidad sináptica mediada por NMDA, y en última instancia, las funciones cognitivas¹⁷.

NUEVOS ANTIPSICÓTICOS QUE ACTÚAN A TRAVÉS DE MECANISMOS GLUTAMATÉRGICOS

A pesar de los avances realizados en el tratamiento de la esquizofrenia, los síntomas negativos y cognitivos continúan representando un importante problema y, frecuentemente, se convierten en síntomas residuales y pueden empeorar tras la administración de los antipsicóticos debido a sus efectos secundarios¹⁸. Los antipsicóticos atípicos parecen tener una eficacia mayor sobre estos síntomas y disminuir los efectos extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos

clásicos, aunque la eficacia sobre los síntomas negativos de cualquiera de los antipsicóticos que disponemos en la actualidad está muy discutida¹⁹. Una forma de incrementar la eficacia del tratamiento antipsicótico es potenciar la acción de los antipsicóticos con estrategias denominadas de "aumentación"²⁰.

Como hemos estado señalando hasta ahora, el sistema glutamatérgico parece estar implicado en la fisiopatología de las psicosis. Debido a su complejidad neuroquímica, este sistema ofrece varias posibilidades de neuromodulación y se ha convertido en la diana de recientes estrategias de aumentación²¹ mediante dos mecanismos farmacológicos diferentes: modulación de la activación del receptor o inhibición de la liberación de glutámico. La inhibición de la liberación se supone que disminuye el daño neurotóxico debido a un aumento de la liberación como consecuencia de una hipofunción NMDA, mecanismo que participaría en fisiopatología de las psicosis. Por otra parte, la modulación de la actividad del receptor facilitaría la señalización glutamatérgica que se supone que está alterada en la psicosis a través de diferentes mecanismos y sustancias como co-agonistas de los receptores NMDA (glicina o D-serina), inhibidores del transportador de la glicina (sarcosina), AMPAkinas (CX-516) y agonistas de los receptores mGlu5. También ha despertado interés la memantina, agonista parcial de los receptores NMDA²².

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados con D-cicloserina no han sido muy alentadores. Por su parte, la glicina puede mejorar los síntomas negativos y quizás los síntomas cognitivos cuando se asocia a antipsicóticos, tanto clásicos como atípicos, exceptuando la clozapina. Con la D-serina se han obtenido resultados inconsistentes, aunque estos resultados podrían sesgados por la utilización de dosis demasiado bajas de los componentes de la asociación. Un estudio reciente en el que se emplearon dosis altas de D-serina ha renovado el interés por esta sustancia. La asociación de D-cicloserina con Clozapina produjo un empeoramiento de los síntomas tanto positivos como negativos; por el contrario la asociación con otros antipsicóticos produjo la reducción de los síntomas negativos y si la asociación fue con antipsicóticos clásicos se observó una mejoría del rendimiento global²².

Se han realizado estudios muy prometedores con inhibidores del transportador de la glicina, sugiriendo que estas moléculas pueden ser efectivas tanto en monoterapia como asociadas a otras sustancias potenciadoras. Sin embargo, estos datos preliminares necesitan ser confirmados por nuevos estudios y, nuevamente la asociación con clozapina no ha mostrado ninguna mejoría clínica e incluso ha empeorado los síntomas psicóticos. No parece posible la utilización de las AMPAkinas como antipsicóticos, incluso en asociación con fármacos convencionales. Estos moléculas pueden tener un papel como potenciadores cognitivos, inclusive en conjunción con la clozapina, mientras que su eficacia como

molécula para asociar con el resto de antipsicóticos parece cuestionable.

Los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5 no han sido probados en humanos pero tienen un potencial prometedor y pueden representar una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de la esquizofrenia con diferentes mecanismos de acción.

La utilización de la memantina en la esquizofrenia ha producido resultados inconstantes. Sin embargo, parece ser que la memantina puede actuar sinérgicamente con la clozapina y mejora los resultados clínicos con estos antipsicóticos. Esta divergencia que observamos con los agonistas directos e indirectos de los receptores NMDA, podrían representar un importante avance en el tratamiento de las formas resistentes de esquizofrenia.

CONCLUSIONES

Sin embargo, a pesar de los constantes fracasos, el enfoque glutamatérgico en el tratamiento de la esquizofrenia no está agotado y es necesario revisar todos los aspectos teóricos que relacionan estos mecanismos neuroquímicos con la compleja sintomatología esta patología hasta que logremos moléculas que sean realmente eficaces en clínica y que tengan un perfil de efectos secundarios aceptable.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hovelsø N, Sotty F, Montezinho LP, Pinheiro PS, Herrik KF, Mørk A. Therapeutic potential of metabotropic glutamate receptor modulators. *Curr Neuropharmacol*. 2012 Mar;10(1):12-48.
2. Zarate C Jr, Machado-Vieira R, Henter I, Ibrahim L, Diazgranados N, Salvadore G. Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? *Harv Rev Psychiatry*. 2010;18(5):293-303.
3. Gibert Rahola J, Alvarez E, Baca E, Bobes J, Casais L, Cuenca E, et al. Lo que siempre quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar. 4ª edición. Ed. J. Gibert. Madrid: Aula Médica, 2011.
4. Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:295-322.
5. McCullumsmith RE, Hammond J, Funk A, Meador-Woodruff JH. Recent advances in targeting the ionotropic glutamate receptors in treating schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun;13(8):1535-42.
6. Stone JM. Glutamatergic antipsychotic drugs: a new dawn in the treatment of schizophrenia? *Ther Adv Psychopharmacol*. 2011;1(1):5-18.
7. Öngür D, Jensen JE, Prescott AP, Stork C, Lundy M, Cohen BM, et al. Abnormal glutamatergic neurotransmission and neuronal-glia interactions in acute mania. *Biol Psychiatry*. 2008;64(8):718-26.
8. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of the tripartite

- glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. *Neuroscientist*. 2009;15(5):525-39.
9. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectr*. 2007 Apr;12(4):265-8.
 10. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2012;3:195.
 11. Javitt DC. Twenty-five years of glutamate in schizophrenia: are we there yet? *Schizophr Bull*. 2012 Sep;38(5):911-3.
 12. Coyle JT. NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. *Schizophr Bull*. 2012 Sep;38(5):920-6.
 13. Moghaddam B, Krystal JH. Capturing the angel in "angel dust": twenty years of translational neuroscience studies of NMDA receptor antagonists in animals and humans. *Schizophr Bull*. 2012 Sep;38(5):942-9.
 14. Suppiramaniam V, Bahr BA, Sinnarajah S, Owens K, Rogers G, Yilma S, et al. Member of the Ampakine class of memory enhancers prolongs the single channel open time of reconstituted AMPA receptors. *Synapse*. 2001;40:154-8.
 15. Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Mar 1.
 16. Dozmorov M, Li R, Abbas AK, Hellberg F, Farre C, Huang FS, et al. Contribution of AMPA and NMDA receptors to early and late phases of LTP in hippocampal slices. *Neurosci Res*. 2006;55:182-8.
 17. Johnson SA, Luu NT, Herbst TA, Knapp R, Lutz D, Arai A, et al. Synergistic interactions between ampakines and antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:392-7.
 18. Lindenmayer JP. Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q* 2000;71:373-84.
 19. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2003;361:1581-9.
 20. Leucht, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:269-84.
 21. Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169:215-33.
 22. de Bartolomeis A, Sarappa C, Magara S, Iasevoli F. Targeting glutamate system for novel antipsychotic approaches: relevance for residual psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. *Eur J Pharmacol*. 2012 May 5;682(1-3):1-11.