

Jorge Téllez-Vargas MD

Glutamato, bipolaridad y neuroprotección

- El sistema modulador trimonoaminérgico - TMMS
- Síntesis y actividad del glutamato
- El papel de la enzima GAD
- El papel de los oligodendrocitos
- Glutamato y estrés oxidativo
- Glutamato y plasticidad cerebral
- Glutamato y funciones cognoscitivas
- Glutamato y psicosis
- Estabilizadores del ánimo, neurogénesis y neuroprotección

EL TRASTORNO afectivo bipolar (TAB) es un trastorno caracterizado por alteraciones del humor y episodios recurrentes de depresión, hipomanía, manía o estados mixtos. Desde el punto de vista neurobiológico, LI (2002) lo considera como un trastorno producido por varios factores como desequilibrio en los neurotransmisores, alteración en la transducción de las señales, expresión anormal de genes y daño neuronal en el largo plazo.

Durante las últimas décadas los investigadores han tratado de identificar los marcadores biológicos del TAB sin obtener resultados concluyentes, que permitan considerarlos como marcadores de estado. Se han observado en los enfermos bipolares alteraciones en varios neurotransmisores, disfunción en los sistemas de señales intracelulares, alteraciones en el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral en regiones como la corteza prefrontal, disminución del volumen de la sustancia gris, aumento en el tamaño de la amígdala y de los ganglios basales.

Algunos autores consideran que el aumento de los ventrículos laterales es más frecuente en el TAB-I que en el TAB-II.

Estudios recientes han encontrado que el glutamato y el GABA juegan un papel predominante en la neurobiología del TAB, como sustrato de las manifestaciones clínicas y de la acción de los estabilizadores del estado del ánimo, como el litio, el valproato y la lamotrigina. Además, los pacientes bipolares presentan alteraciones cognitivas que persisten aun en los períodos de eutimia que pueden estar relacionados con los efectos deletéreos de las altas concentraciones de glutamato sobre el metabolismo de la neurona y los procesos de neurogénesis y sobrevivencia.

En el presente capítulo se revisan las acciones del glutamato y el GABA en la génesis del TAB y en los procesos de neurogénesis, las relaciones entre los neurotransmisores y el glutamato y las acciones neuroprotectoras de los estabilizadores del estado de ánimo.

SISTEMA MODULADOR TRIMONOAMINÉRGICO -TMMS

Los neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina, dopamina y noradrenalina) comparten vías comunes en su producción y degradación y en sus acciones a nivel celular. Por ejemplo, los receptores noradrenérgicos α_2 , serotoninérgicos $5HT_{4}$, $5HT_{5}$, $5HT_6$ y $5HT_7$ y los dopaminérgicos D_1 ,

D₅ incrementan las concentraciones de adenilciclasa, en tanto que los receptores α_2 , 5HT₁, D₂, D₃ y D₄ la inhiben.

Las estructuras del sistema límbico y de la corteza prefrontal reciben proyecciones de los tres neurotransmisores monoaminérgicos a través de fibras nerviosas originadas en el tallo cerebral. Estas fibras ejercen acciones excitatoria o inhibitorias y, con frecuencia ejercen un efecto antagonista y agonista sobre un mismo receptor.

Las investigaciones clínicas han tratado de dilucidar el papel de cada neurotransmisor pero con frecuencia existe solapamiento de las acciones, como sucede con el sueño y el apetito.

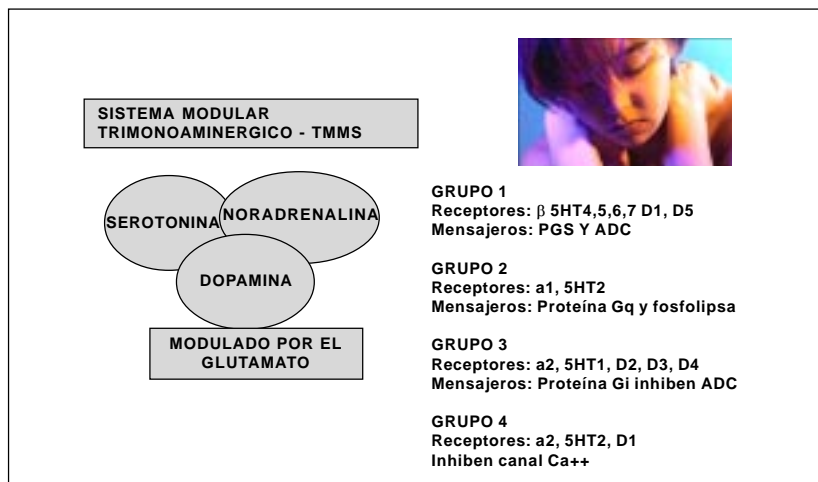
Algunos investigadores sugieren que la acción de la noradrenalina y la serotonina es modulada por el glutamato. Es bien conocido que la administración crónica de casi todos los antidepresivos disminuye los ligandos a los receptores NMDA en la corteza frontal. Se ha observado reducción de las células gliales en la corteza frontal de los pacientes deprimidos, lo cual supone un transporte inadecuado del glutamato, con el consiguiente incremento de los niveles extracelulares de este neurotransmisor. Estos hallazgos permiten suponer que los antidepresivos al bloquear la captación de noradrenalina o serotonina recuperan la modulación de los receptores NMDA que han sido activados por los niveles elevados de glutamato en la corteza frontal.

El estrés crónico activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) originando altas concentraciones de glucocorticoides y cortisol que son responsables de la atrofia neuronal y de la disminución de la neurogénesis en las neuronas del hipocampo, observadas en los pacientes con depresión, alteraciones que revierten con la administración de antidepresivos, al regular las señales del AMP cíclico y de las proteínas de transcripción CREB.

Tomando en cuenta estas observaciones PRALONG y colaboradores (2002) proponen la existencia de un sistema modulador trimonoaminérgico (TMMS) modulado por el glutamato (FIGURA 1).

FIGURA 1

Esquema que muestra las interacciones entre los receptores y los segundos mensajeros de la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, agrupados en el sistema modulador trimonoaminérgico, propuesto por PrALONG (2002)



La existencia de este sistema podría explicar el solapamiento de síntomas observado en pacientes con episodio depresivo mayor, esquizofrenia y TAB, en quienes se observan alteraciones en el sueño, el apetito, la actividad sexual, disfunción cognoscitiva y alteraciones en la memoria de trabajo. Por otro lado, investigaciones recientes indican que algunos genes relacionados con la esquizofrenia están involucrados en la etiología del TAB y en menor grado en los cuadros depresivos.

Los estudios de KNABLE y colaboradores (2001) parecen corroborar esta hipótesis al identificar a la enzima glutámico ácido decarboxilasa (GAD) como un marcador biológico que resulta útil para discriminar los tres cuadros clínicos.

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD DEL GLUTAMATO

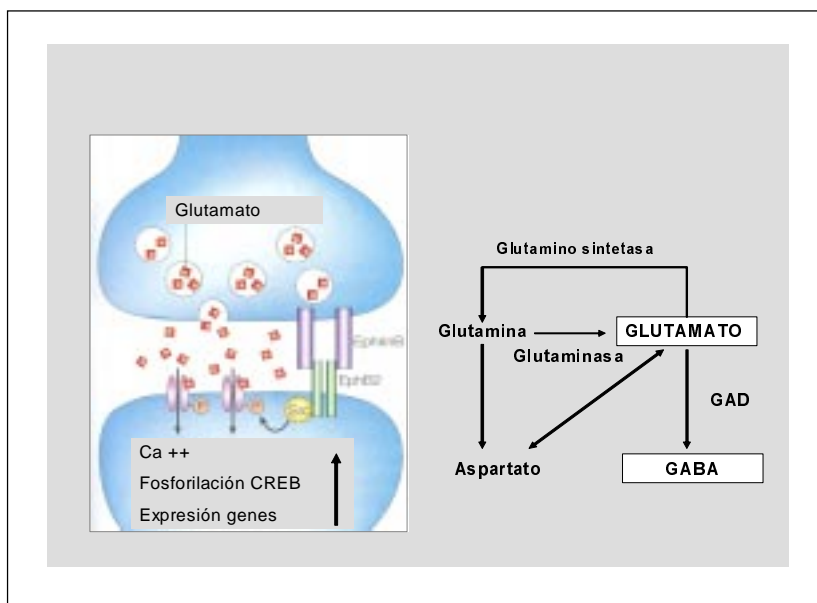
El glutamato es el neurotransmisor con mayor capacidad excitadora en el sistema nervioso central (SNC) que le permite modular diferentes funciones y formas de plasticidad en el cerebro de los mamíferos. Cerca del 80%

de la energía consumida por el cerebro es producida por el sistema de señales de neurotransmisión glutamato/glutamina.

Es sintetizado a partir de la glutamina por acción de la glutaminasa y reconvertido en glutamina, después de ser recapturado dentro de las células gliales, por acción de la glutamina sintetasa. La enzima glutamato descarboxilasa (GAD) convierte el glutamato en GABA (ácido gamma amino butírico), el neurotransmisor cerebral con mayor capacidad inhibitoria. (FIGURA 2).

FIGURA 2

Esquema que muestra las síntesis y las acciones intraneuronales del glutamato



En el SNC se expresan tres clases de receptores de tipo ionotrópico para el glutamato: los receptores AMPA, kainato y NMDA.

El receptor AMPA está conformado por la combinación de cuatro subunidades del receptor de glutamato (GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4). Actúa como mediador de la mayor parte de las transmisiones sinápticas de tipo excitatorio y de la regulación de las respuestas de las neuronas postsinápticas. El tráfico de la subunidad GluR1 es regulado por la

proteinkinasa A (PKA), la proteinkinasa II dependiente de calcio/calmodulina (CaMKII) y la proteinkinasa C (PKC).

Los resultados de investigaciones recientes sugieren que las drogas de abuso elevan las concentraciones de los receptores AMPA GluR1 en el área tegmental y producen cambios en la plasticidad de las sinapsis excitatorias de las neuronas dopaminérgicas, cambios que se relacionan con alteraciones neurales y los fenómenos de sensibilización comportamental observados en las adicciones.

Otros estudios, como los realizados por Du y colaboradores (2004) sugieren que el receptor AMPA GluR1 desempeña un papel importante en la producción de los cuadros de manía que se presentan con los psicoestimulantes, como las anfetaminas, o al prescribir antidepresivos, como la imipramina, que con frecuencia ocasionan viraje a la manía.

EL PAPEL DE LA ENZIMA GAD

La enzima GAD es responsable de la conversión de glutamato en GABA y sus niveles de concentración limitan la tasa de producción del GABA. Se han identificado dos isoformas: la GAD65, responsable de la mayor parte de la síntesis de GABA en roedores, regulada por un gen localizado en el cromosoma 2 y la GAD67, que es la forma predominante en el cerebro humano y está regulada por un gen del cromosoma 10.

La acción de la GAD65 se realiza en los axones terminales en donde se produce la síntesis, regulada en forma fásica, de las vesículas de GABA que es utilizado en la transmisión sináptica. La acción de la GAD67 es llevada a cabo en neuronas e interneuronas, la síntesis regulada en forma tónica y el GABA empleado en la actividad metabólica general.

Las interneuronas gabaérgicas producen GAD65 y reelina, una proteína de la matriz extracelular, pero otras como las células granulosas del cerebelo sintetizan solamente reelina, en tanto que las células de PURKINJE producen GAD65 y GAD 67. Como se ha mencionado, la producción de las isoenzimas y de la reelina está alterada en los pacientes con trastornos del humor y esquizofrenia.

La disminución de las concentraciones de la GAD está relacionada con la psicosis. Se ha observado disminución de las concentraciones de la enzima y del RNA mensajero en los cerebros de pacientes con esquizofrenia

y TAB y otros autores, como HECKERS han observado disminución del RNA mensajero de ambas isoenzimas en el hipocampo de los enfermos con TAB pero no en los pacientes esquizofrénicos. FATEMI y su grupo de colaboradores han encontrado disminución de las concentraciones de ambas enzimas en las cortezas parietal y cerebelosa de pacientes con autismo.

FATEMI y colaboradores (2005) encontraron reducción de los niveles de las enzimas GAD65 y GAD67 en el cerebelo de pacientes con esquizofrenia, TAB y depresión mayor, que sugiere una menor biodisponibilidad del GABA en esas áreas. La baja disponibilidad de GABA en el SNC altera funciones como la actividad motora, el aprendizaje, la reproducción y los ritmos circadianos.

Los niveles de expresión de la enzima GAD pueden ser modificados por transcripción por el mismo GABA. El glutamato puede estimular la liberación GABA mediante el incremento de los niveles de GAD67. Del mismo modo, los agonistas y antagonistas del glutamato pueden modificar la liberación del GABA al alterar la expresión de los niveles de la GAD67.

La anfetamina produce *down regulation* de GAD 67 y del GABA extracelular; desde el punto de vista clínico, incrementa los síntomas de manía pero no el *firing* de dopamina. Este hecho hace suponer que los episodios de manía pueden ser producidos por el *down regulation* de la GAD.

La expresión de la GAD es modulada por vía glutamato NMDA. Se ha observado que los antipsicóticos que actúan sobre el receptor D₂ incrementan los niveles de la isoenzima, situación que no se observa con la fenelzina y la imipramina, antidepresivos que con frecuencia producen virajes de la depresión a la manía.

Si se tiene en cuenta que la inervación dopaminérgica de las áreas corticales termina en la pubertad, es dado pensar que el déficit en las concentraciones de la GAD 67 observado en pacientes bipolares o en esquizofrénicos puede estar presente aun antes de la pubertad.

EL PAPEL DE LOS OLIGODENDROCITOS

En los pacientes con esquizofrenia o trastornos del humor se han observado cambios en la corteza prefrontal como disminución del volumen de la materia gris, disminución del tamaño de las neuronas piramidales y de

la densidad de la glia, que se acompañan de cambios en el metabolismo de la glucosa o del flujo sanguíneo cerebral.

Los estudios con microscopía electrónica realizados por URANOVA y colaboradores (2004) mostraron cambios distróficos severos con signos de apoptosis y de necrosis en los oligodendrocitos y alteración de las fibras de mielina en la capa VI de la corteza prefrontal en pacientes con esquizofrenia o con TAB.

Los oligodendrocitos proveen los factores tróficos y participan en el metabolismo energético de la neurona, razón por la cual la su disminución ocasiona reducción de la actividad metabólica y del ingreso de glucosa en la neurona, como se observa en los estudios con neuroimágenes funcionales. Capturan el glutamato y lo convierten en glutamina y utilizan el lactato como fuente de energía y precursor en la síntesis de lípidos y fosfolípidos.

La maduración de los oligodendrocitos y la mielinización continúan durante la adolescencia y aun en la adultez, pero noxas como la hipoxia, la isquemia, las infecciones y el estrés alteran estos procesos. Los factores genéticos y ambientales pueden producir apoptosis y necrosis de las células de la glia, con la consiguiente reducción de la densidad de las células gliales en las capas VI y III de la corteza prefrontal. TKACHEV y colaboradores (2003) encontraron alteraciones en las concentraciones de la MOG (*myelin oligodendrocyte maturation*) que es mayor en los pacientes con TAB que en los esquizofrénicos.

En un estudio reciente (2004) URANOVA y colaboradores observaron disminución de la densidad de los oligodendrocitos en la capa VI de la corteza prefrontal de pacientes con TAB (29%), esquizofrenia (25%) y episodio depresivo mayor (19%), alteración que no mostró relación con la edad, el género o el tipo de medicación.

Los cambios en los oligodendrocitos se han observado en la sustancia gris exclusivamente, lo que hace suponer la existencia de dos tipos de oligodendrocitos: los situados en la sustancia gris que sirven como “neuronas satélites” a las neuronas piramidales y los localizados en la sustancia blanca que son los formadores de las capas de mielina.

La disminución del número de oligodendrocitos en la sustancia gris supone cambios en la relación glia/neuronas que sería responsable de la

atrofia de las neuronas piramidales observada en los cerebros de los enfermos bipolares o con esquizofrenia. Sin embargo, se ignora por qué estos cambios se circunscriben exclusivamente a la capa VI de la corteza prefrontal en los pacientes con TAB o esquizofrenia y a la capa III en los esquizofrénicos.

GLUTAMATO Y ESTRÉS OXIDATIVO

Durante la fase de disparos rápidos (*firing*) de las neuronas, ocasionado por el incremento del glutamato extracelular, aproximadamente una tercera parte de la energía gastada se obtiene por glicólisis que produce aumento de los niveles de lactato. Es válido pensar que los disparos rápidos neuronales reflejan la neurotoxicidad ocasionada por el glutamato, el aumento de las concentraciones de lactato en la sustancia blanca y la presencia de áreas de hipoperfusión observadas en los enfermos bipolares.

Las concentraciones elevadas de lactato reflejan alteraciones en el metabolismo mitocondrial y en el estrés oxidativo. Las altas concentraciones de lactato se observan también en los pacientes afectados por el síndrome de MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidente cerebro vascular), en quienes, además, hay disminución de los niveles de N-Acetil-aspartato (NAA). Es posible que las alteraciones en los fosfolípidos de la membrana celular observada en algunos pacientes bipolares altere el metabolismo de las mitocondrias, que a su vez altera el metabolismo de los fosfolípidos.

DAGER y colaboradores (2004) estudiaron una muestra de 32 pacientes con TAB-I y TAB-II sin medicación y 26 controles con la técnica PEPSI (*proton echoplanar spectroscopic imaging*) para analizar las concentraciones de creatinina, fosfocreatina, NAA, mioinositol, glutamato y lactato. Los resultados mostraron que el incremento en las concentraciones del glutamato y lactato son predictores de alteraciones en la sustancia gris, en tanto que las concentraciones de creatinina en la sustancia blanca mostraron una asociación negativa con las puntuaciones en la escala HAM-D. Los altos niveles de lactato fueron interpretados como el resultado del metabolismo anaeróbico, originado por posibles alteraciones en el mecanismo de estrés oxidativo de las neuronas

y la utilización de mecanismos de glicogénesis, para mantener la homeostasis.

YIDIZ y colaboradores (2001) observaron en pacientes deprimidos aalteración de los fosfolípidos de las membranas, aumento de los fosfomonoésteres, disminución de la fosfocreatina y del betanucleótido trifosfato, una de las fuentes del ATP.

RENSHAW y colaboradores (2003) observaron que los niveles de lactato, que son un marcador de la alteración de la función de las mitocondrias, se encuentran elevados en el primer episodio psicótico y disminuyen con la administración de olanzapina.

El espectro de las manifestaciones clínicas y de la disfunción del metabolismo mitocondrial parece reflejar una carga genética de expresión variable en los pacientes bipolares que muestran diferentes rangos de respuesta al estrés oxidativo.

Algunos antirrecurrenciales como el litio, el valproato y posiblemente la lamotrigina, incrementan las concentraciones de la proteína bcl-2 (*neuroprotective B cell lymphoma protein-2*), proteína que además de tener acciones neuroprotectoras estabiliza la membrana de la mitocondria.

GLUTAMATO Y PLASTICIDAD CEREBRAL

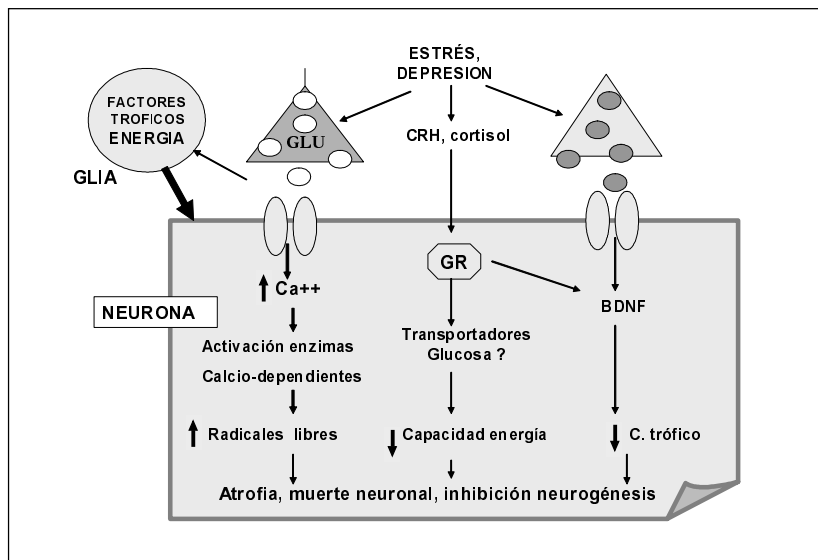
Los glucocorticoides afectan la maduración y el metabolismo de las neuronas y la glia y disminuyen la proliferación de los precursores de los oligodendrocitos.

Los oligodendrocitos expresan los receptores AMPA y kainato del glutamato y son muy sensibles al daño excitotóxico producido por el exceso de glutamato. Son sensibles al estrés oxidativo, razón por la cual se observa degeneración de estas células gliales en los accidentes cerebro vasculares isquémicos (ACV) y en las enfermedades desmielinizantes.

La sensibilidad de los oligodendrocitos es regulada por factores tróficos, que desafortunadamente están alterados o disminuidos cuando las concentraciones de glutamato están aumentadas (FIGURA 3).

FIGURA 3

Diagrama que muestra el papel del glutamato en el estrés, en los trastornos afectivos y en la neuroplasticidad



Los cambios en el metabolismo neuronal producidos por el incremento en las concentraciones del glutamato extracelular originan atrofia y necrosis en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal y del hipocampo y alteraciones en la síntesis de proteínas de la matriz celular y aumento del estrés oxidativo.

Atrofia neuronal

BENES y colaboradores (2001) encontraron un menor número y densidad de las neuronas no piramidales de la capa CA2 del hipocampo en pacientes bipolares y en esquizofrenia. Estos cambios se acompañaban de otros hallazgos como un aumento en la densidad (*Up regulation*) de los receptores GABA-A, que correlacionó en forma positiva con la exposición a los neurolépticos y la inmunoreactividad de la enzima GAD65; reducción en la inmunoreactividad de la tirosina hidroxilasa que correlación negativamente con la exposición a los antipsicóticos y, por último, una reducción

en la densidad de las subunidades 5, 6 y 7 de los receptores de glutamato y de los receptores de kainato en las dendritas apicales de las neuronas piramidales.

Estos cambios sugieren un déficit celular en las interneuronas inhibitorias que se observa, con frecuencia, en las enfermedades mentales graves, y que es compensado en la terapia con antipsicóticos.

Alteración de las proteínas cerebrales

KNABLE y colaboradores (2004) observaron disminución de la densidad de parvalbúmina, una proteína de unión al calcio, que protege de la hiperactividad del glutamato, en la capa CA2 del hipocampo en los cerebros de pacientes con TAB y esquizofrenia y de las concentraciones de reelina, proteína de la matriz extracelular relacionada con la localización y migración de las células durante el desarrollo cerebral, en la capa molecular el giro dentado y en la capa CA4 en los pacientes bipolares y en los esquizofrénicos. Otros autores consideran que la disminución de la densidad de la parvalbúmina en la capa CA1 se observa exclusivamente en pacientes con TAB.

La reelina es una proteína de la matriz extracelular, responsable de la laminación correcta del SNC durante el período embriogénico. En los ratones se ha observado que la proteína alcanza niveles máximos en el período posnatal pero su producción persiste con menores niveles en la adolescencia y la adultez. Su gen se ha localizado en el cromosoma 7q22, gen que en los análisis de ligaje ha mostrado asociación con la esquizofrenia y el TAB.

El déficit de reelina afecta los procesos de cognoscitivos y de memoria, el aprendizaje y la organización sináptica.

En el cerebro de los enfermos con esquizofrenia o TAB hay disminución del receptor de la tirosinkinasa A (trkA) en las capas CA2 y CA4 del hipocampo y de su ligando el factor de crecimiento neural (NGF). Además se ha observado disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Las similitudes en los fenotipos entre los individuos con TAB y esquizofrenia pueden explicar el solapamiento de la neuropatología a nivel molecular que se observa en los dos trastornos.

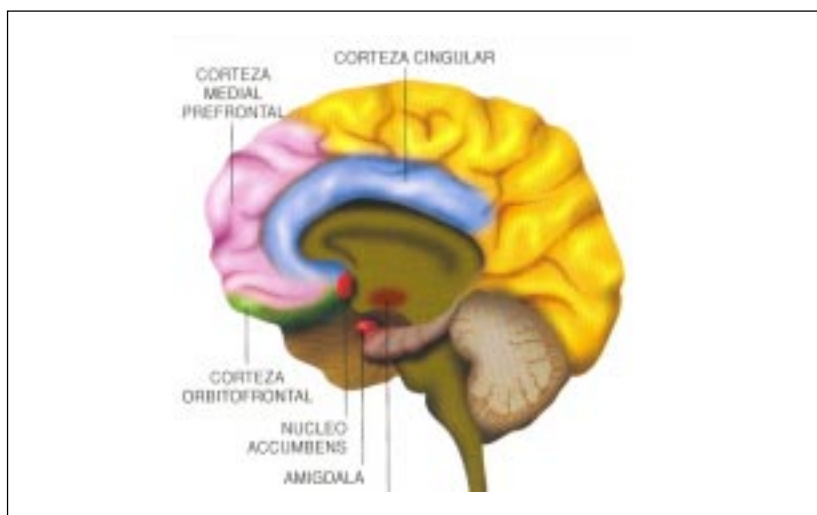
La lamotrigina reduce los niveles de glutamato extracelular al bloquear los canales de sodio y potasio.

GLUTAMATO Y FUNCIONES COGNOSCITIVAS

La corteza del cíngulo anterior (CCA), área 24 de BRODMANN, posee conexiones con el sistema límbico, la corteza prefrontal dorsolateral (CDLP) y la corteza motora y premotora. Participa en la regulación del afecto, la motivación, la atención selectiva, el control ejecutivo y la planeación motora, mediante su capacidad de detectar el error y monitorear el conflicto (FIGURA 4).

FIGURA 4

Diagrama que muestra la localización de la corteza del cíngulo anterior.



Las interneuronas gabaérgicas juegan un papel primordial en el procesamiento de la información en la corteza cerebral. Su actividad es modulada por vía de retroalimentación y *feedforward* por los impulsos glutamatérgicos de las neuronas piramidales situadas en las áreas corticales y subcorticales. Este mecanismo permite regular el flujo de la información en la corteza cerebral mediante el ajuste temporoespacial de la arquitectura de la transmisión gabaérgica.

Los estudios con neuroimágenes y *post mortem* han mostrado alteraciones en la CCA en los pacientes con esquizofrenia y TAB. Investigaciones recientes sugieren que la función gabaérgica está alterada en los pacientes con TAB, alteración que es mayor en estos pacientes que en quienes presentan esquizofrenia.

Los investigadores han observado que la densidad de las células no piramidales de la CAA, que son gabaérgicas, y sus terminaciones sinápticas están disminuidas en los pacientes con TAB y esquizofrenia, alteración que es más extensa en los enfermos bipolares. También se ha observado disminución de las concentraciones de GAD65 en la CCA de los bipolares pero no en los esquizofrénicos.

WOOD y colaboradores (2004) observaron que el déficit de las concentraciones de GAD67 es mayor en la capa II que en las otras capas de la CCA en pacientes con TAB o esquizofrenia, reducción que es más intensa en los esquizofrénicos. Las neuronas de la capa II de la CCA reciben proyecciones corticocorticales provenientes de la corteza prefrontal, las áreas subcorticales y el sistema límbico, incluyendo la amígdala, conexiones que son indispensables para el procesamiento de la información que proviene de los dominios cognoscitivo y emocional.

La reducción de las concentraciones de GAD67 sugiere la pérdida de neuronas, que al parecer es mayor en pacientes bipolares que en esquizofrénicos. La pérdida de neuronas y las alteraciones en estos circuitos neurales contribuye a la presentación de los síntomas cognoscitivos y afectivos que se observan en los pacientes con TAB y esquizofrenia, síntomas que se observan aun en los períodos intercríticos de la enfermedad.

GLUTAMATO Y PSICOSIS

Durante décadas la teoría dopaminérgica ha explicado la patofisiología de los trastornos psicóticos pero recientemente ha retomado importancia la llamada teoría glutamatérgica.

Es bien conocido que el bloqueo de los receptores NMDA por sustancias como la fenciclidina o la ketamina produce síntomas psicóticos. Estudios posteriores han demostrado que el déficit en la actividad del GABA ocasiona hiperactividad de los circuitos dopaminérgicos, especialmente

en los receptores D_2 , hiperactividad que es responsable de la aparición de los síntomas positivos del trastorno esquizofrénico.

El disparo de la dopamina (*firing*) en las neuronas dopaminérgicas es regulado por el GABA. La activación de los receptores GABA-B reduce la liberación de dopamina y que la disminución de la enzima a GAD67 estimula su liberación.

Como se comentó anteriormente, se ha encontrado disminución de la expresión de la GAD67 en la CDLP y el hipocampo de pacientes con esquizofrenia o en la CPF de bipolares pero no el cerebro de depresivos unipolares sin psicosis.

Las concentraciones de la GAD67 pueden ser modificadas por diferentes fármacos. La amfetamina, un estimulante de la liberación de dopamina, disminuye los niveles de GAD67 y las concentraciones de GABA dentro de la neurona. Iguales resultados se han observado con la administración crónica de quinpirole, un agonista del receptor D_2 . Por el contrario, los antagonistas de este receptor incrementan los niveles de GAD67 después de la depleción de las concentraciones de dopamina. La administración crónica a ratas de haloperidol, sertindol u olanzapina incrementa los niveles del RNA mensajero de la GAD67 en los núcleos estriados, en el tálamo y en la corteza entorrinal.

Estos resultados indican que el glutamato y la dopamina actúan sobre los niveles de la GAD67, de forma distinta: la estimulación de los receptores D_2 y el bloqueo de los receptores NMDA disminuyen la expresión de la GAD67, mientras que si se bloquea el receptor D_2 se estimula la expresión de la enzima.

Los cuadros psicóticos se producen con una sola dosis del agente que bloquea los receptores NMDA en tanto que los síntomas psicóticos observados al bloquear los receptores D_2 , son debidos a la administración crónica de sustancias como la amfetamina.

Si se tienen en cuenta estos hechos, que no implican causalidad, se puede correlacionar la disminución de la GAD67 con la aparición de las psicosis, que puede ser explicada de la siguiente manera: el *firing* de la dopamina en el cerebro medio es regulado por las neuronas gabaérgicas del núcleo estriado y la activación de los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ reduce este *firing* y, por ende, la liberación de dopamina. Si existe reduc-

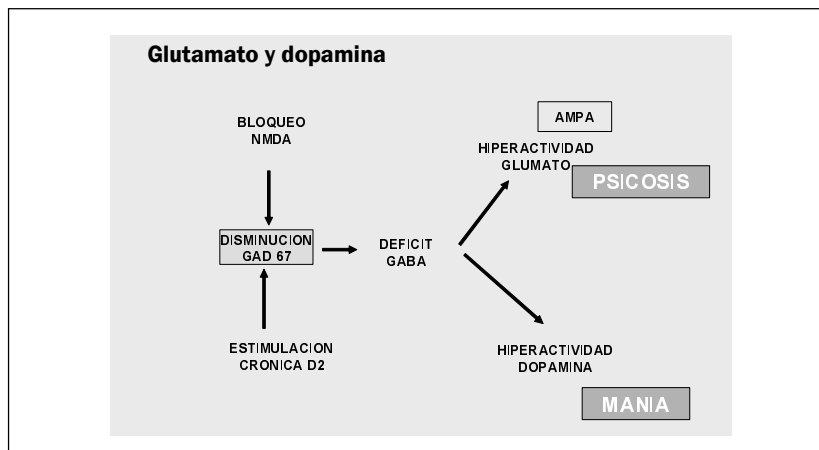
ción de la GAD67 disminuye la concentración extracelular de GABA y por consiguiente, se inhiben los disparos de dopamina, lo cual produce hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio y la aparición del cuadro psicótico.

El GABA también influye sobre las neuronas no dopaminérgicas. Cuando los receptores NMDA son bloqueados se elevan los niveles extracelulares de glutamato produciéndose neurotoxicidad, hiperactividad motora y activación los receptores glutamatérgicos no NMDA, como el receptor AMPA. La estimulación del receptor AMPA por agonistas del receptor 5HT2A (como la psilocibina o el LSD) produce alucinaciones visuales.

En circunstancias normales la actividad del GABA y del glutamato está equilibrada por el mutuo control que ejercen entre sí los dos neurotransmisores, pero si disminuye la expresión de la GAD67 el control inhibitorio sobre las células piramidales se torna insuficiente, a tal punto que la hiperactividad de las neuronas piramidales produce exceso de glutamato en la áreas corticales, activación de los receptores AMPA y aparición de síntomas psicóticos, como alucinaciones y delirios (FIGURA 5).

FIGURA 5

Esquema que muestra la interacción entre el glutamato y la dopamina en la producción de los cuadros clínicos de manía y psicosis, de acuerdo con las observaciones de Kalkman y Loetscher (2003)



Glutamato y manía

Es sorprendente que poseamos tan escasos conocimientos sobre la patofisiología de las crisis maníacas, comparados con el acervo de información que se tiene sobre el trastorno depresivo.

Las investigaciones clínicas relacionan a la CDLP izquierda y a la hiperestimulación glutamatérgica con las crisis de manía.

En estudios *post mortem* se ha observado disminución del número de neuronas y células gliales en la CDLP izquierda, anomalías en los marcadores de la neurotransmisión glutamatérgica y zonas de hiperactividad metabólica con los estudios funcionales de neuroimágenes, que según DREVETS y colaboradores (1997) reflejan un aumento del flujo del glutamato.

MICHAEL y colaboradores (2003) analizaron los niveles de la relación glutamato/glutamina, creatina/fosfocreatina y NAA en la CDLP izquierda de ocho pacientes con manía comparados con un grupo control de individuos sanos sin antecedentes de enfermedad mental. Los investigadores encontraron incremento de la relación glutamato/glutamina que fue estadísticamente significativa, que refleja la presencia de hiperactividad del sistema glutamatérgico.

ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO, NEUROGÉNESIS Y NEUROPROTECCIÓN

Las altas concentraciones de glutamato producen atrofia neuronal e inhiben los procesos de neurogénesis.

Los estudios con neuroimágenes y *post mortem* han puesto en evidencia cambios en los cerebros de los pacientes con TAB como disminución del volumen de la sustancia gris y dilatación de los ventrículos laterales, cambios que se asocian con el número de episodios maníacos y la severidad de la enfermedad.

En la corteza cerebral prefrontal se ha observado disminución del número de neuronas piramidales, especialmente de las gabaérgicas. En el hipocampo las neuronas de la capa CA2 contienen menor cantidad del RNA mensajero relacionado con la transcripción de las enzimas GAD65 y GAD67, y como se expuso anteriormente, hay disminución de la reelina, proteína que se expresa específicamente en las interneuronas gabaérgicas.

Estos cambios sugieren que hay atrofia y pérdida neuronal como consecuencia del TAB.

Las dosis de los estabilizadores del ánimo, tipo litio y valproato, deben ser suministradas durante varios días para lograr cambios adaptativos en los sistemas de señales intracelulares y en la fisiología de la neurona, que son indispensables para ejercer su efecto terapéutico.

Estos fármacos atenúan la distribución de la subunidad GluR1 de los receptores AMPA en la sinapsis, especialmente en el hipocampo, acción que es contraria a la ejercida por los antidepresivos, que como la imipramina, que pueden originar cuadros de manía (viraje o *switching*) y los psicoestimulantes, como las anfetaminas.

Estos cambios, como lo han observado Du y colaboradores (2004) se producen únicamente con la administración crónica de los antirrecurrentes y son producto de la fosforilación de los sitios de la PKA y la CaMKII que son los sitios clave para la distribución de la subunidad GluR1 en las sinapsis.

Carbonato de litio

El litio actúa sobre la transducción de señales, regula la expresión genética y modula la función de los neurotransmisores excitadores. En forma aguda aumenta las concentraciones de glutamato y en forma crónica produce *up-regulation* de la actividad del transportador del glutamato. Utiliza la vía del fosfoinositol y en forma crónica ocasiona supresión de la producción del inositol fosfato y del calcio e inhibe el receptor acoplado a la proteína G y la proteinkinasa C.

El litio disminuye la atrofia celular y posee efecto neurotrófico. Regula factores de transcripción como el AMP cíclico y los factores CREB y estimula la actividad de la proteína activadora -1 (PA-1) al inhibir la enzima GSK-3 β (Glycogen sintetasa quinasa), factores que son responsables de la expresión genética de proteínas neuronales como la bcl-2 y el NLRG (*novel lithium regulated gene*).

El litio protege a la neurona de la neurotoxicidad excitatoria y de la muerte celular al inhibir al receptor NMDA y evitar el ingreso de calcio al espacio intracelular.

Estudios recientes como los llevados a cabo por SASSI y colaboradores (2002) han encontrado que en los pacientes tratados con litio no se observa atrofia celular e, inclusive se pueden observar zonas con aumento de la densidad celular. Aunque no se conoce el mecanismo de estos cambios, se supone que son debidos a un incremento en la neurogénesis. El litio incrementa la proliferación de células madre en el hipocampo de ratas y estimula la proliferación de células *nestinpositivas* en cultivos de neuronas.

Ácido valpróico

En un principio se consideró al ácido valpróico como potencializador de la respuesta gabaérgica de las neuronas pero hoy se sabe que incrementa las concentraciones del GABA en plasma, LCR y cerebro al inducir la GAD e inhibir la GABA aminotransferasa.

El valproato de sodio incrementa las concentraciones de glutamato en cultivos de neuronas mediante la regulación de la glutaminasa y la glutamina sintetasa. También estimula la liberación de glutamato en la corteza cerebral de ratones. El valproato al incrementar las concentraciones de glutamato induce, en forma crónica, mecanismos que permiten mantener el balance glutamato/Gaba en la sinapsis y modular la respuesta de los receptores glutamatérgicos.

LAENG y colaboradores (2004) estudiaron la acción neurogénica del valproato de sodio en cultivos de neuronas del neocortex de ratas y observaron que el fármaco produce aumento en la proliferación y diferenciación de las neuronas a expensas de los astrocitos al estimular *el up-regulation* del mRNA y la ciclina D2, proteína que estimula la producción de neuroblastos.

Además, estimula la expresión de la prostaglandina E, producida por acción de la prostaglandina E-sintetasa durante el sueño, como respuesta inflamatoria o en el proceso de plasticidad sináptica en el hipocampo e incrementa los niveles del factor BDNF y de la neurotrofina-3.

También se ha observado que el valproato de sodio disminuye las concentraciones de calcio intracelular y la neurotoxicidad producidas por la proteína beta amiloide y el glutamato y que posee acción antiapoptosis al inducir el gen de la bcl-2.

BENES FM, TODTENKOPF MS, KOSTOULAKOS P.

GluR5,6,7 subunit reactivity on apical pyramidal cell dendrites in hippocampus of schizophrenics and manic depressives. *Hippocampus*, 2001; 11: 482-491.

DAGER SR, FRIEDMAN SD, PAROW A, DEMOPPULOS C, ET. AL.

Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2004; 61:450-458.

DREVETS WC, PRICE JL, SIMPSON JR, TODD RD, REICH T, ET. AL.

Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-827.

DU J, GRAY NA, FALKE CA, CHEN W, YUAN P, ET. AL.

Modulation of synaptic plasticity by antimanic agents: The role of AMPA glutamate receptor sbunit 1 synaptic expression. *J Neurosci*, 2004; 24 (29) 65-78-6589.

FATEMI SH, STARY JM, EARLE JA, ARAGHI-NIKMAN M, EAGAN E.

GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected levels of glutamic decarboxilase 65 and 67 kDa and reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res*, 2005; 72: 109-122.

HAMIDI M, DREVETS W, PRICE J.

Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry*, 2004; 55: 563-569.

KALKMAN H, LOETSCHER E.

GAD67: The link between the GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic-and glutamatergic theories of psychosis. *J Neural Trans*, 2003; 110: 803-812.

KNABLE MB, BARCI BM, WEBSTER MJ, MEADOR-WOODRUFF J, ET. AL.

Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neurophatology consortium. *Mol Psychiatry*, 2004; 9: 609-620.

LAENG P, PITTS R, LEMIRE A, DRABIK C, WEINER A, ET. AL.

The mood stabilizer valproic acid stimulates GABA neurogenesis from rat forebrain stem cells. *J Neurochem*, 2004; 91: 238-251.

LI X, KETTER TA, FRYE MA.

Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanism of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *J Affect Disord*, 2002; 69: 1-14.

MICHAEL N, ERFURTH A, OHRMANN P, GÖSSLING M, AROLT V, ET. AL.

Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. *Psychopharmacol*, 2003; 168: 344-346.

SASSI RB, NICOLETTI M, BRAMBILLA P, MALLINGER AG, FRANK E, ET. AL.

Increased gray matter volumen in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett*, 2002; 329: 243-245.

SOARES JC, MANN JJ.

The anatomy of mood disorders: Review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*, 1997;41: 86-106.

TKACHEV D, MIMMACK M, RYAN M, WAYLAND M, FREEMAN T, ET. AL.

Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, 2003; 362: 798-805.

WOO T, WALSH JP, BENES F.

Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-Methyl-D-Aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2004; 61: 649-657.

URANOVA NA, VOSTRIKOV VM, ORLOVSKAYA DD, RACHMANOVA VI.

Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res*, 2004; 67: 269-275.

