

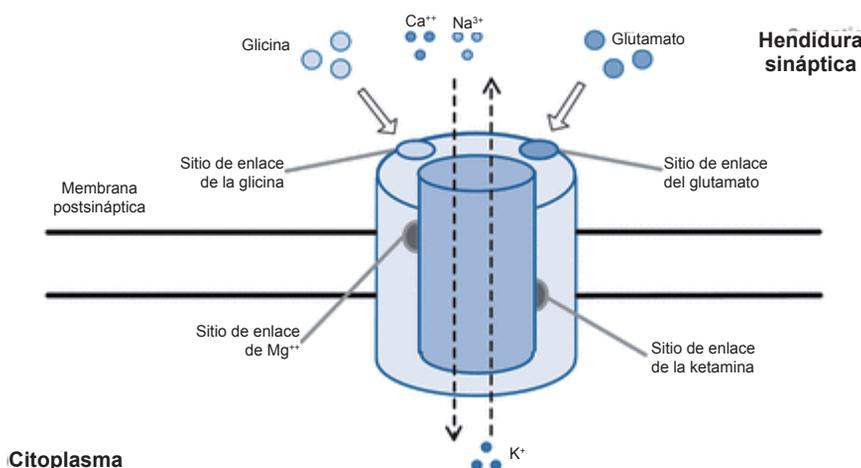
## El uso de antipsicóticos glutamatérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia

■ Para lograr sus efectos, los medicamentos antipsicóticos actúan fundamentalmente sobre el sistema de la dopamina. Sin embargo, muchos pacientes no responden completamente a los tratamientos con este grupo de fármacos por lo que ha sido un interés primordial de los investigadores clínicos el buscar otras alternativas. Los efectos antipsicóticos de la clorpromacina se descubrieron hace aproximadamente 60 años; a partir de ese momento surgió un número importante de medicamentos para tratar a las psicosis; estos compuestos, si bien diferentes en cuanto a su estructura química, sus efectos colaterales y su toxicidad, actúan todos generando un efecto antagonista sobre el receptor  $D_2$  de la dopamina. Se calcula que los antipsicóticos producen una remisión sintomática en menos del 35% de los pacientes con esquizofrenia. En aquellos que responden parcialmente a los medicamentos la persistencia de los síntomas negativos y de los problemas cognitivos representa un problema terapéutico ya que estas manifestaciones suelen no mejorar con los antipsicóticos. Esto ha llevado a considerar que los respondedores parciales tengan otro tipo de alteraciones neuroquímicas y, por consiguiente, se podrían beneficiar de otros medicamentos. Particularmente el sistema de neurotransmisión glutamatérgico ha sido foco de interés de muchos investigadores. El glutamato es el principal sistema de neurotransmisión excitatorio en el Sistema Nervioso Central. Este sistema funciona con dos tipos de receptores: los

ionotrópicos y los metabotrópicos. Dentro de los primeros, el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) es de particular interés en cuanto a su participación en las psicosis. Su representación esquemática aparece en la figura abajo.

Se ha comprobado que si a sujetos sanos se les administran sustancias antagonistas de este receptor (dizocilpina, ketamina y fenciclidina) se producen efectos que semejan a los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia, y cuando se les proporcionan a pacientes esquizofrénicos en fase de recuperación éstos reactivan sus síntomas. La actividad del receptor NMDA es crucial para el mantenimiento estable de la neurona debido a que es el principal regulador de la entrada de calcio a la célula. La acción prolongada del glutamato sobre este receptor genera una entrada desproporcionada de calcio a la neurona, lo cual produce un fenómeno de excitotoxicidad. Para la apertura del receptor NMDA se requiere la participación combinada de la unión de glutamato y de la glicina, ya que esta última modula la actividad del receptor y reduce el riesgo de excitotoxicidad. La molécula transportadora de la glicina tipo 1 ( $GlyT_1$ ) se expresa principalmente en las neuronas prefrontales y ha sido de particular interés para el desarrollo de nuevos fármacos con efecto antipsicótico. Por otra parte, los receptores metabotrópicos (mGluR) también han generado interés de los farmacólogos ya que se sabe que los  $mGluR_{2/3}$ , que son auto-receptores presinápticos, y los  $mGluR_5$ , que son postsinápticos, modulan las funciones del receptor NMDA.

Hace ya varios años un grupo de investigadores propuso la teoría de la hipofunción del receptor NMDA en la esquizofrenia. Basaron su teoría en un modelo experimental en roedores en el cual demostraron que los antagonistas NMDA no competitivos producen un fenómeno de neurotoxicidad que es semejante a los cambios de pérdida de vo-



lumen neuronal observado en los estudios *post-mortem* de pacientes con esquizofrenia. Postularon que estos efectos se generaban debido a una liberación excesiva de glutamato en la corteza, lo cual a su vez producía una inhibición de las interneuronas gabaérgicas. Con estos datos propusieron entonces que los sujetos esquizofrénicos podrían tener un estado disfuncional de los receptores NMDA o de las interneuronas gabaérgicas, lo cual generaría efectos similares a los observados en el modelo animal. Esta hipótesis se reforzó posteriormente con otros hallazgos: los estudios de asociación del genoma ampliado han encontrado que muchos genes implicados en la esquizofrenia convergen en la regulación de la señalización del receptor de glutamato. Se ha demostrado que los esquizofrénicos muestran una reducida capacidad de unión a los receptores NMDA activados en el hipocampo izquierdo y, además, aquellos que cursan con un primer episodio tienen una actividad incrementada del glutamato cortical. Finalmente se ha demostrado que, en comparación con los pacientes que responden a los antipsicóticos, aquellos que no responden tienen niveles más elevados de glutamato en la corteza.

Debido a que los agonistas del receptor NMDA<sub>2/3</sub> de glutamato producen toxicidad, se han estado desarrollando nuevas moléculas que activen a estos receptores, bien sea actuando como agonistas a nivel del sitio de unión de la glicina<sub>B</sub> o bien incrementando las concentraciones de la glicina en la sinapsis al inhibir a la molécula GlyT<sub>1</sub>. Ya existían fármacos que actúan sobre el receptor de glicina<sub>B</sub> y se han probado como medicación adicional en la esquizofrenia. Entre estos están la D-alanina, la D-serina y la glicina (que son agonistas del sitio) y la D-cicloserina (que es un agonista parcial). Si bien los resultados de algunos estudios muestran que estos compuestos tienen un efecto modesto, han demostrado mejorar los síntomas negativos y cognitivos en los pacientes refractarios. A pesar de lo limitado de estos resultados, esta información ha motivado el interés de las compañías farmacéuticas para desarrollar fármacos que activen al receptor de glicina<sub>B</sub>. Es importante considerar que las sustancias que se han probado en los ensayos clínicos se administran a dosis mayores de lo que ha-

bitualmente se requiere, con la finalidad de que una buena proporción del fármaco cruce la barrera hemato-encefálica y llegue al cerebro en cantidad suficiente. Por esta razón se han estado desarrollando moléculas que puedan superar la barrera y que lleguen a impactar la transmisión modulada por el receptor de la glicina. Un cierto número de estas moléculas están siendo estudiadas en la actualidad en ensayos clínicos de fases I, II y III.

Otros grupos de investigación están desarrollando fármacos que actúen como moduladores positivos de los receptores metabotrópicos de glutamato. Por ejemplo, un compuesto altamente selectivo para actuar como agonista del receptor mGluR<sub>2/3</sub> está actualmente probándose en ensayos clínicos en fase II en combinación con olanzapina en pacientes esquizofrénicos. Los resultados preliminares muestran mejoría en síntomas positivos y negativos sin generar más efectos colaterales. Un problema con estos estudios es que están incluyendo a pacientes esquizofrénicos crónicos ya que la evidencia actual sugiere que las anomalías glutamatérgicas que en teoría deberían modificarse con los agonistas del receptor mGluR<sub>2/3</sub> ocurren en los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad. Si bien los resultados de estos estudios en curso son todavía preliminares, abren una nueva alternativa que deberá evaluarse con mayor amplitud en los estudios futuros.

Este tipo de trabajos nos muestra que aun hoy en día es poco comprensible la etiología de las psicosis. No obstante, el enfoque terapéutico actual es mucho más amplio de lo que venía sucediendo en años anteriores. De manera particular se hace énfasis en buscar soluciones para mejorar la respuesta terapéutica de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, manifestaciones sobre las que los antipsicóticos tienen poco efecto. Una de las áreas más promisorias es la del sistema glutamatérgico, particularmente la inhibición del GlyT<sub>1</sub>.

## Bibliografía

PAPANASTASIOU E, STONE JM, SHERGILL S: When the drugs don't work: the potential of glutamatergic antipsychotics in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 202; 91-93, 2013.