

Interacción glutamato-dopamina en la psicosis: Uróboros debe soltar su cola

Hazael Avila Rojas¹, Hugo Sandoval-Zamora², Iván Pérez-Neri^{1*}.

¹Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, Tlalpan, 14269. Ciudad de México. México.

²Dirección de investigación. Instituto Nacional de Rehabilitación. Calzada México-Xochimilco 289; Arenal de Guadalupe, 14389. Ciudad de México. México.

*Correspondencia: Iván Pérez Neri. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, Tlalpan, 14269. Ciudad de México. Email: ivanperezneri@hotmail.com

La sobreactivación del sistema dopaminérgico y la hipofunción del glutamatérgico representan las dos principales explicaciones para la fisiopatología de la psicosis. Hasta el momento, los hallazgos permiten afirmar que la principal anomalía es dopaminérgica, ya que está presente al inicio de la enfermedad y se relaciona con la aparición de la psicosis¹. Existe, asimismo, soporte empírico para la hipótesis del glutamato, con varias evidencias convergentes que involucran una anormalidad glutamatérgica en este padecimiento.

En un principio, ambas teorías encontraron respaldo en estudios farmacológicos apoyados en hallazgos post mortem. Desde entonces, se ha avanzado sustancialmente obteniendo nuevas evidencias in vivo en estudios de neuroimagen. Esto ha permitido refinar ambas teorías con una mayor especificidad anatómica y funcional, mientras complementan la evidencia preclínica que muestra cómo ciertos factores de riesgo impactan sobre ambos sistemas.

La evidencia apunta ahora hacia la elaboración de un modelo integrado de interacción entre los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico tanto en modelos animales como en humanos².

El glutamato y la dopamina juegan un papel importante en los procesos cognitivos y las funciones de la memoria, estableciendo un equilibrio entre ambos³.

Se ha propuesto que el déficit dopaminérgico en la psicosis no se debe a una alteración en las neuronas dopaminérgicas sino que deriva de una modulación anormal de las influencias glutamatérgicas corticales, límbicas y prefrontales⁴.

Tal propuesta se ha respaldado en trabajos que mostraron que la administración de antagonistas no competitivos del receptor NMDA (MK-801, ketamina) potencian la liberación de dopamina inducida por anfetaminas⁵. Asimismo, otros autores reportaron una reducción de la actividad dopaminérgica mesocortical y un incremento en la reactividad subcortical, lo cual concuerda con los postulados del desbalance dopaminérgico en la esquizofrenia⁶.

Aceptado: 2 Junio 2016

Se ha planteado que la corteza prefrontal modula la actividad de las neuronas dopaminérgicas, tanto por una vía de activación como por una de inhibición, generando así una fina sincronización de la actividad dopaminérgica.

La vía de activación implica proyecciones glutamatérgicas directas sobre las neuronas dopaminérgicas. En contraste, la vía de inhibición está compuesta por eferencias glutamatérgicas de la corteza prefrontal hacia las interneuronas GABAérgicas⁷.

Dentro de estas vías, las entradas glutamatérgicas juegan un papel crítico en el control del disparo de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral⁸. Estas neuronas se proyectan a diferentes estructuras que incluyen el núcleo accumbens y la corteza prefrontal. La estimulación de las aferencias glutamatérgicas del núcleo subtalámico o de la corteza prefrontal produce un aumento en el disparo de las neuronas dopaminérgicas, aumentando la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

Esta evidencias sugieren que el déficit en glutamatérgico altera a la neurotransmisión dopaminérgica y, a su vez, ésta exacerba el déficit glutamatérgico.

A partir de esto surgió la paradoja del incremento en la liberación de dopamina en el estriado a partir de la administración tanto de agonistas como de antagonistas glutamatérgicos. No obstante, el modelo desarrollado por Carlsson define un sistema de activación e inhibición para la comprensión de dicha paradoja^{4,9}.

Existen al menos dos posibles explicaciones sobre la participación en la psicosis tanto

de la dopamina como del glutamato. Una es que dichos neurotransmisores subyacen diferentes subtipos de la enfermedad. La otra es una hipótesis integral que podría explicar los síntomas positivos en términos de la dopamina, y los síntomas negativos en términos del glutamato¹. Por supuesto, estas explicaciones no son mutuamente excluyentes y requieren de más pruebas en los estudios clínicos. En todo caso, una mejor comprensión de la neurobiología de la psicosis no solo mejorará el uso de los medicamentos existentes y el desarrollo de nuevos fármacos, también permitirá mejorar la estrategia preventiva a seguir, con el propósito de reducir los altos costos asociados con su tratamiento.

Resumen

El glutamato y la dopamina forman en la psicosis un dragón de Uróboros que debe soltar su cola. Es un símbolo que ha aparecido desde la alquimia hasta la psicología de Jung; en la primera, representaba el infinito, y en la segunda, una infancia indiferenciada. Soñar una formación como esa llevó a August Kekulé a descubrir de la estructura del benceno; con un poco de suerte, imaginar que se rompe aportará algún avance al estudio de la psicosis.

Agradecimientos

Este manuscrito fue escrito como parte de la tesis de licenciatura de H. Avila-Rojas para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo por la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los autores agradecen a Mauricio Soltero por su revisión del manuscrito.

Referencias

1. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2015;29(2):97-115.
2. Lorenz RC, Gleich T, Buchert R, Schlagenhaut F, Kühn S, Gallinat J. Interactions between glutamate, dopamine, and the neuronal signature of response inhibition in the human striatum. *Hum Brain Mapp* 2015;36(10):4031-40.
3. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia—therapeutic implications. *Biol Psychiatr* 1999;46(10):1388-95.
4. Smith Y. Glutamatergic Pathways: their relevance for psychiatric diseases. In: Schmidt WJ, Reith MEA, editors. Dopamine and glutamate in psychiatric disorders. Totowa, N.J.: Humana Press 2005 pp. 65 -77.
5. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatr* 2000;48(7):627-40.
6. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(3):201-25.
7. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:69-108.
8. Meltzer LT, Christoffersen CL, Serpa KA. Modulation of dopamine neuronal activity by glutamate receptor subtypes. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21(4):511-8.
9. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann NY Acad Sci* 2003;1003:138-58.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias