

TERAPIAS BASADAS EN EL GLUTAMATO

Diego Andrés Osorno Chica (*)

Resumen

La mayoría de ensayos clínicos de que involucran los receptores de N-metil D-aspartato de glutamato (NMDAR) se han dirigido a medicamentos antagonistas que generan cierto impacto en la fisiopatología de entidades que involucran la excitotoxicidad, como es el caso de la lesión traumática del cerebro y la demencia de tipo Alzheimer. En la demencia, la memantina ha mostrado algunos beneficios; especialmente en la Enfermedad de Alzheimer en estadios de moderado a severo y con algunos beneficios en la demencia vascular. Otras áreas terapéuticas parecen prometedoras y se exploran actualmente.

Palabras clave: Antagonistas, glutamato, NMDA.

Summary

Most of clinical rehearsals that they involve the receptors of N-metil D-aspartate of glutamate (NMDAR) they have gone to antagonistic medications that generate certain impact in the physiopathology of some entities that involve the excitotoxicity, like it is the case of the lesion of the traumatic brain and the dementia of Alzheimer´s type. In dementia, the Memantine has shown some benefits especially in the illness of Alzheimer in moderate to severe stages, and with some benefits in the vascular dementia. Other therapeutic areas seem promising and they are explored at the moment.

Key words: Antagonists, glutamate, NMDA.

Introducción

Existe una gran cantidad de evidencia que apoya un papel de la hiperactividad glutamatérgica, como consecuencia de ello la excesiva activación del receptor NMDAR de glutamato en los procesos patológicos que caracterizan a algunas enfermedades que afectan el SNC. Esto ha llevado a la síntesis de una serie de agentes que modulan algunos aspectos de la neurotransmisión por glutamato (1).

(*) Profesor Asistente Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de la Clínica de Memoria, Hospital Universitario de San Ignacio.

Correspondencia: dosorno@javeriana.edu.co

El receptor de N-metil D-aspartato (NMDAR) es el receptor que tradicionalmente ha sido estudiado como el blanco farmacológico de muchos tratamientos dirigidos a algunas enfermedades.

Objetivos farmacológicos en el NMDAR

Los agentes medicamentosos que se ligan a varios sitios moduladores en el NMDAR se han probado desde hace algunos años en muchos ensayos clínicos. Estos fármacos incluyen a antagonistas de la glicina y el glutamato y se unen a los sitios considerados obligatorios, y pueden ligarse con alta o baja afinidad a dichas estructuras, lo que explica sus efectos farmacológicos (2).

La razón para el tratamiento dirigido a dichas moléculas se basa en el concepto de excitotoxicidad que se fundamenta en el hecho de que el glutamato es tóxico para las neuronas, llevando al exceso en la entrada del calcio al neuroplasma con la resultante muerte celular por el mecanismo de apoptosis. El estímulo del glutamato, cuando se vuelve excesivo, se puede encontrar en el proceso mórbido que caracteriza a algunas enfermedades como el trauma cerebral, la Enfermedad de Parkinson, la Enfermedad de Alzheimer y otros; correspondiendo a un mecanismo potencial para la pérdida celular gradual en el proceso neurodegenerativo que las condiciona, además entidades como la Enfermedad de Huntington y otras demencias también lo involucran (3).

La activación sostenida del receptor es tóxica y sobrepasa los niveles fisiológicos tolerables, dicha activación, cuando ocurre en ciertas áreas anatómicas como en el caso del subtálamo y la vías del globus pallidus, explica en parte la disquinesia en la Enfermedad de Parkinson tratada con drogas y las coreas, de hecho algunos antagonistas de NMDA se han usado para el manejo de síntomas y para el control de estas situaciones (3).

Las áreas terapéuticas en las que drogas de tipo antagonistas de NMDAR se han probado incluyen la enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica, el trauma cerebral, las enfermedades de Parkinson, Huntington, Alzheimer y la epilepsia. Además, se desarrollaron NMDAR antagonistas como la ketamina para la analgesia y anestesia, algunos años antes de que su blanco molecular fuera caracterizado; igualmente la amantadina se ha usado durante algún tiempo para el

tratamiento sintomático de la fatiga y el dextrometorfano se ha usado como un supresor de la tos. La memantina, se introdujo junto a otros agentes más viejos y se consideró su perfil farmacológico de antagonista del NMDAR como de gran ayuda en el manejo de entidades como la Enfermedad de Alzheimer (3).

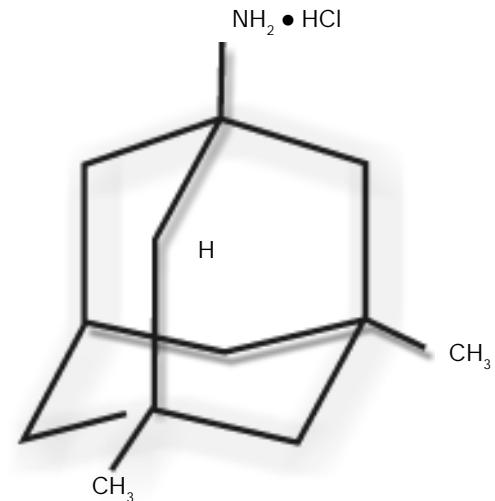


Figura 1. Memantina

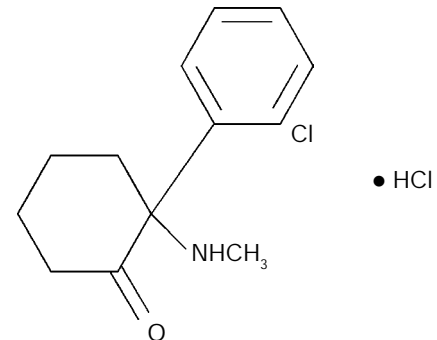


Figura 2. Ketamina

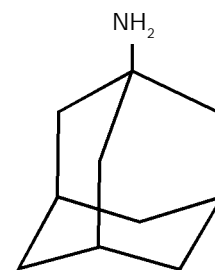


Figura 3. Amantadina

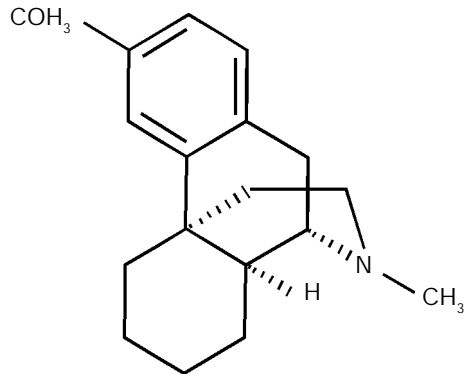


Figura 4. Dextrometorfano

Enfermedad Cerebrovascular (ECV)

Del hallazgo experimental que el antagonista no competitivo de alta afinidad conocido como dizocilpina (MK-801) causó reducciones significantes en la lesión tisular vista desde el punto de vista histológico en isquemia cerebral focal en experimentos con roedores derivó el desarrollo extendido de otros antagonistas de NMDAR para la ECV. Las características farmacológicas de estos medicamentos en esta entidad se correlacionan con el efecto neuroprotector en el cerebro infartado o isquemizado; la mayoría de los agentes son eficaces en las 2 horas después de la inducción de isquemia. Desafortunadamente ninguna de las drogas probadas para este fin mostró reducir la proporción de pacientes que fallecen como consecuencia de la ECV, especialmente en estudios realizados con medicamentos como selfotel y aptiganel (4).

Lesión Cerebral Traumática (LCT)

Se han desarrollado antagonistas de NMDA para LCT, pero desgraciadamente varios trabajos se terminaron prematuramente debido al fracaso para encontrar beneficio. Selfotel y dexanabinol mostraron mayor eficacia a pesar de que la excitotoxicidad tiene un importante papel en la fisiopatología de la entidad y se encontró que la hipotermia era más común con el tratamiento con tales medicamentos (4).

La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

El antagonista de baja afinidad no competitivo llamado memantina se ha estudiado en las demencias inclu-

yendo la Enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y también la demencia llamada mixta. En ellas se ha proclamado que el medicamento dado es parte de la premisa del retardo en la progresión de la enfermedad por la inhibición de la excitotoxicidad (5).

Con ella se ha documentado un cambio clínico sustancial en el deterioro cognoscitivo de los pacientes que la toman por periodos superiores a 28 semanas y con mejoría en los criterios de valoración de la funcionalidad de los individuos (6).

Actualmente los beneficios que genera la administración de memantina ha permitido que sea un medicamento autorizado para usar en demencias especialmente de tipo Alzheimer en estadios de moderados a severos esencialmente.

La Enfermedad de Huntington (EH)

Se han dirigido varios ensayos pequeños, usando por vía oral o endovenosa tanto el dextrometorfano como la amantadina, la memantina, y la racemida. Ningún efecto en cognición o en los síntomas Parkinsonianos se obtuvieron al usar dichos medicamentos excepto con la memantina, donde un pequeño estudio informó la posibilidad de retraso en la progresión de la enfermedad (7, 9).

Epilepsia

Remacemide es un bloqueador del influjo de sodio, pero su metabolito directo, la desglicina, se comporta como un antagonista de baja afinidad de NMDAR. Aunque se ha utilizado en estudios que tienen que ver con su aplicación en epilepsias focales, el papel de la droga en epilepsia es incierto sobre todo porque genera severos efectos sedantes en las personas que la usan (8).

Enfermedad de Parkinson (EP)

La amantadina es un antagonista no competitivo de baja afinidad del NMDAR que suele incrementar las concentraciones sinápticas de dopamina, motivo por el cual se ha usado en la terapia de la EP. Su uso se fundamenta en que existe una hiperactividad de circuitos dependientes de glutamato a nivel subtalámico y palidal que se ven implicados en la fisiopatología de las disquinesias de la Enfermedad de Parkinson tratada con medicamentos y en las reacciones adversas de

los medicamentos con efecto extrapiramidal. La amantadina se ha estudiado igualmente en el manejo de la fatiga crónica asociada a la esclerosis en placas sin evidenciar resultados impactantes (10, 11, 12).

Conclusiones

Se han probado muchos NMDAR antagonistas, generalmente se han preferido los antagonistas no competitivos de baja afinidad con el fin de evitar reacciones adversas importantes en las personas a las cuales se les administran. Pero a excepción de la memantina y la amantadina muy pocos han demostrado verdadero impacto en las entidades en las que se usan dichos medicamentos

Bibliografía

1. Lipton SA, Rosenberg PA: Mechanisms of disease: excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994, 330:613-622.
2. Muir KW, Lees KR: Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995, 26:503-513.
3. Muir KW, Lees KR: Excitatory amino acid antagonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001244.
4. Ikonomidou C, Turski L: Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol* 2002, 1:383-386.
5. Areosa SA, Sherriff F, McShane R: Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003154.
6. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:1333-1341.
7. Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, Chase TN: Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002, 59:694-699.
8. Chadwick DW, Betts TA, Boddie HG, Crawford PM, Lindstrom P, Newman PK, Soryal I, and Wroe S, Holdich TA: Remacemide hydrochloride as an add-on therapy in epilepsy: a randomized, placebo-controlled trial of three dose levels (300, 600 and 1200 mg/day) in a Q.I.D. regimen. *Seizure* 2002, 11:114-123.
9. Magnet MK, Bonelli RM, Kapfhammer HP: Amantadine in the akinetic-rigid variant of Huntington's disease. *Ann Pharmacother* 2004, 38:1194-1196.
10. Crosby N, Deane KH, Clarke CE: Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003468.
11. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE: Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003467.
12. Taus C, Giuliani G, Pucci E, D'Amico R, Solari A: Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002818.