ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710
REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER AÑO 12 - N°72 - Febrero 2012

SCIENS EDITORIAL

# psicofarmacología 72

ISSN 1666 6690

PSICOFARMACOLOGÍA

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. Frecuencia bimensual. Año 12, número 72, Febrero 2012.

**Una aproximación al uso racional de los psicofármacos.**

SCIENS EDITORIAL

J. F. Seguí 3569 2do "C" - CABA - Argentina // Tel/Fax. (54 11) 4524 9129 - Buenos Aires - Argentina - www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

DIRECTOR

**Prof. Dr. Luis María Zieher**

Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM.

Indexada en Lilacs

EDITORES

**Dra. María Cristina Brió**

Médica Psiquiatra Infantil. Médica Pediatra. Master Psiconeurofarmacología. Docente Postgrado Universidad Favaloro. Médica psiquiatra del Hospital de Día Infantil "La Cigarra". CESAN Y AC Nº 1. Htal. Gral. de Agudos Ignacio Pirovano. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

**Dra. Edith Mirta Serfaty**

Doctora en Ciencias Médicas (UBA), Médica Psiquiatra (UBA), Investigadora del Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Integrante Comité Técnico Asesor (SEDRONAR), Miembro fundador del Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología, Miembro del Collegiun Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Integrante Comité Ejecutivo, Federación Internacional de Epidemiología Psiquiátrica, Secretaria de Task Force for Adolescent Psychiatry-World Federation of Biological Soc.

**Dra. María Zorrilla Zubilete**

Bióloga. Doctora de la UBA. Docente Autorizada en Farmacología. Investigadora Asociada UBA-CEFyBO-CONICET. Jefa de TP y Docente del Curso de Psiconeurofarmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro.

CONSEJO CIENTÍFICO INTERNACIONAL

**Dr. Mohammed Amin (Pakistan)** - Universidad de Karachi
**Dr. Erminio Costa (USA)** - Universidad de Illinois
**Dr. Enrique Galli Silva (Perú)** - Universidad de Lima
**Dr. Peter Gaszner (Hungria)** - Universidad de Budapest
**Dr. Sergio Gloger (Chile)** - Universidad de Santiago de Chile
**Dr. David Healy (Inglaterra)** - Universidad de Gales del Norte
**Dr. Gerardo Heinze (México)** - Universidad Nacional Autónoma de México
**Dr. Yul Iskandar (Indonesia)** - Universidad de Yakarta
**Prof. Dr. Iván Izquierdo (Brasil)** - Universidad de Rio Grande do Sul, Porto Alegre
**Dra. Verónica Larach Walters (Chile)** - Universidad de Santiago de Chile
**Dr. Brian Leonard (Irlanda)** - Universidad de Galway
**Dr. Francisco López Muñoz (España)** - Universidad de Alcalá de Henares, Madrid
**Dr. Elizaldo Luiz de Araujo Carlini (Brasil)** - Universidad de San Pablo
**Dr. Driss Moussaoui (Marruecos)** - Universidad de Casablanca
**Dr. Alfred Pletscher (Suiza)** - Universidad de Basilea
**Dr. Stephen Sthal (USA)** - Universidad de San Diego
**Dr. Pedro Téllez Carrasco (Venezuela)** - Universidad de Carabobo
**Dr. Herman Van Praag (Holanda)** - Universidad de Maastrich

CONSEJO CIENTÍFICO NACIONAL

**Dr. Sebastián Alejandro Alvano**

Médico Psiquiatra Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro (UF). Profesor a cargo de Terapéutica I, Carrera de Médico Especialista Universitario en Psiquiatría (UBA), Unidad Académica Hospital Moyano. Supervisor y Docente, Servicio de Psicopatología del Hospital Ramos Mejía. Senior Member, WPA Educational Liaisons Network (WPA ELN) for Argentina, World Psychiatric Association (WPA). Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente, Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA).

**Dra. Paula Antúnez**

Médica especialista en Endocrinología y en Medicina Interna. Docente de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Coordinadora del Módulo de Farmacología Endocrinológica de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

**Dr. Héctor Bertera**

Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Prof. de Terapéuticas biológicas, Carrera de Especialista en Psiquiatría, Universidad del Salvador.

**Dr. Diego Cohen**

Doctor en Medicina. Docente Investigador (UBA). Docente Adscripto, Facultad de Medicina, Depto. de Salud Mental. Especialista en Psiquiatría (UBA). Integrante del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología. Miembro Titular de la Asociación Psicoanálitica Argentina.

**Dra. Luciana D´Alessio**

Doctora en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Jefa de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Médica del Centro de Epilepsias, Hospital Municipal Ramos Mejía.

**Dr. Flavio Devoto**

Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Docente del Curso Superior de Médicos Especialistas en Farmacología.

**Dr. Daniel Fadel**

Jefe de estudio de TP, 1ª Cátedra de Farmacología. Miembro del Grupo de Dolor. Miembro del Grupo de Psicofarmacología.

**Dr. Natalio Fejerman**

Consultor Honorario, Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "JP Garrahan", Buenos Aires.

**Dra. Victoria Fernández Pinto**

Médica Psiquiatra UBA. Miembro del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología de la 1ª Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina, UBA. Magister en Neuropsicofarmacología, Universidad Favaloro.

**Dr. Gustavo Finvarb**

Médico Especialista en Psiquiatría Infanto-Juvenil. Jefe de la Unidad de Psicopatología y Salud Mental, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

**Dra. Ana María Genaro**

Doctora en Bioquímica, Especializada en Psiconeuroimmunología. Jefa de TP de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigadora Independiente del CONICET en el Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CEFYBO.

**Dr. Fernando Martín Gómez**

Médico Especialista en Pediatría y Psiquiatría. Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Médico del Servicio de Psicopatología Infantil, Hospital Alemán de Buenos Aires.

**Dr. Rafael Groisman**

Médico especialista en Psiquiatría. Miembro titular de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA)

**Dra. Laura Guelman**

Bióloga. Doctora de la UBA. Investigadora del CONICET. Jefa de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

**Dr. Rubén Iannantuono**

Profesor Adjunto Interino y Subdirector del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

**Dr. Eduardo Leiderman**

Médico Especialista en Psiquiatría. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

**Dr. Juan José López-Costa**

Investigador Adjunto- CONICET
Profesor Regular Adjunto. 1era Cátedra de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética. Facultad de Medicina. UBA. Docente Autorizado. Facultad de Medicina. UBA.

**Prof. Dr. Jorge Medina**

Profesor Adjunto, Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Superior del CONICET, Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Prof. E. de Robertis".

**Dra. Mariana Moncaut**

Médica Psiquiatra Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Coordinadora y Docente, Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (UF).

**Dra. Adriana Sánchez Toranzo**

Médica psiquiatra. Docente Adscripta en Farmacología UBA, 1° Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA. Miembro activo de la American Society of Psychiatry (APA).

**Dr. Héctor Alejandro Serra**

Médico Especialista en Farmacología. Jefe de TP, Docente del Curso de Médico Especialista en Farmacología y Miembro del Grupo de Dolor, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

**Dr. Juan Cristóbal Tenconi**

Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina, Universidad Favaloro. Subdirector de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Docente Adscrito al Departamento de Salud Mental, Universidad de Buenos Aires (UBA).

**Dr. Norberto Zelaschi**

Médico. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Alejandro Korn".

SECCIÓN ÉTICA

**Prof. Dr. Luis Allegro**

Presidente de la Sociedad de Ética en Medicina, Asociación Médica Argentina. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Miembro del Comité Nacional de Ética Biomédica, Ministerio de Salud Pública de la Nación. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. Full Member of the International. Psychoanalytic Association.

**Esta publicación es realizada con la colaboración de: Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFYM).**

**Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.**

Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista.

La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto.

Registro de propiedad intelectual N° 4988284 Ley 11.723.

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

# Sumario

# Summary


**Sección de ética**

07 **Ética de la investigación médica**
Prof. Dr. Luis Allegro

**Artículos y revisiones**

09 **Bipolaridad: Monitoreo terapéutico de drogas antiepilépticas**
Dra. Andrea C. Cipolla

Si bien el litio continúa siendo un fármaco de primera línea en el tratamiento de la enfermedad bipolar, la necesidad de utilizar otros fármacos es un hecho frecuente debido a intolerancia, remisión sintomática insuficiente o porque son más eficaces para determinado subtipo o fase. Se realizó una revisión bibliográfica sobre el monitoreo de antiepilépticos: valproato, lamotrigina y carbamacepina. Se destacan, por su interés clínico los eventos adversos en general y particularmente los del sistema nervioso, dentro de los cuales se incluyen las alteraciones cognitivas vinculadas a la hiperamoniemia producida por el valproato. También las principales interacciones y los fundamentos de la necesidad o no de hacer monitoreo plasmático.

19 **Trastornos neurocognitivos en la hiperamonemia inducida por ácido valproico**
Dr. Alejandro Sayús

La hiperamonemia causada por ácido valproico puede originar encefalopatías graves en pocos casos y producir trastornos neurocognitivos más frecuentemente. Se realiza una revisión de las causas de la hiperamonemia, un análisis de su fisiopatología, de la evaluación clínica y de las conductas a seguir. Se trata de diferenciar esos trastornos de los déficits cognitivos propios del trastorno bipolar, aún en eutimia.

29 **Disfunción del transportador de glutamato**
Dra. Olga Bondolfi

El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio, está involucrado en mecanismos de plasticidad sináptica, memoria y muerte neuronal o glial, y el adecuado mantenimiento de sus niveles extracelulares es esencial para evitar la excitotoxicidad. En los últimos años se han producido muchos avances en el estudio de los transportadores de glutamato (VGLUTs y EAATs) encargados de su re-captura en las sinapsis. Haremos una revisión bibliográfica de sus propiedades, alteraciones producidas por su disfunción y posibles alternativas de neuroprotección.
Así mismo revisaremos otro aspecto importante, la liberación de glutamato por los astrocitos bajo diversas situaciones patológicas, descubrimiento este de las últimas décadas de investigación sobre la glia.

***Section of Ethics***

07 ***Medical Research Ethics***
*Prof. Dr. Luis Allegro*

***Scientific Articles and Reviews***

09 ***Bipolarity: Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs***
*Dra. Andrea C. Cipolla*

*Although lithium remains a first-line pharmacological drug for the treatment of bipolar disorder, the need to use other pharmacological drugs is frequent, given the intolerance and the insufficient remission of symptoms, or because such drugs render more effective for a certain subtype of phase. The author does a review of the literature on the monitoring of antiepilectic drugs: valproate, lamotrigine and carbamazepine. Adverse events in general and specifically those relating to the nervous system stand out for their clinical significance; these include the cognitive alterations associated with hyperammoniemia, which are caused by valproate.*
*In addition, the main interactions and the rationale for the need to conduct a plasma monitoring or not are discussed.*

19 ***Neurocognitive disorders of Valpoic Acid-Induced Hyperammonemia***
*Dr. Alejandro Sayús*

*Hyperammonemia caused by Valproic Acid may cause severe encephalopathies few cases and most often cause neurocognitive disorders. A review of the causes of hyperammonemia, an analysis of its pathophysiology, clinical evaluation and behavior to follow. This is to differentiate these disorders of cognitive deficits in bipolar disorder themselves still in euthymic.*

29 ***Glutamate Transporter disfunction***
*Dra. Olga Bondolfi*

*Glutamate, the major excitatory neurotransmitter, is involved in synaptic plasticity, memory and neuronal or glial death, and it is essential to proper maintenance of extracellular levels to prevent excitotoxicity. In recent years there have been many advances in the study of glutamate transporters (EAATs and VGLUTs) responsible for its re-capture at synapses. We will do a bibliographic review of their properties, changes caused by their dysfunction and possible alternatives for neuroprotection.*
*We will also review another important aspect, the release of glutamate by astrocytes under different pathological conditions, discovered on the last decades by the research on glia.*

# Sección ética

Por el **Profesor Doctor Luis Allegro**

## Ética de la investigación médica

### El médico como un detective en acción

Comparar al médico –especialmente al clínico– con el detective es sumamente interesante. Así como ocurre con el detective, la función del médico es detectar dónde está el problema patológico.

Sherlock Holmes, el más célebre detective de la ficción fue creado por un médico: Sir Arthur Conan Doyle, que se inspiró en su profesor de medicina quien lo estimuló por la lógica de sus razonamientos clínicos.

Irving M. Copi, en Introducción a la lógica (Eudeba, Buenos Aires, 1972), estudia el problema de la investigación científica y la compara con la función del detective, escribe los siguientes pasos:1) el problema: por ejemplo se ha cometido un crimen; 2) hipótesis preliminares: sobre quién lo cometió y cuál fue la motivación; 3) reunión de hechos adicionales: estudio del lugar, hora, personas relacionadas con el hecho, etc.; 4) formulación de la hipótesis: por ejemplo, el crimen lo cometió el mayordomo porque el occiso había descubierto que estaba sustrayendo dinero de su caja de seguridad; 5) la reunión de consecuencias adicionales: efectivamente el mayordomo tenía fuertes deudas de juego; 6) la verificación de las consecuencias: efectivamente luego se comprobaron las fuentes de donde venían las amenazas al mayordomo.

Aplicando los pasos desarrollados por I. Copi a nuestra cuestión, podemos pensar que el médico comienza por:

1) El problema clínico: comienza por tomar conocimiento del problema médico del paciente. Siguiendo los pasos clásicos de la semiología clínica cumple con la anamnesis, el interrogatorio, la inspección, la palpación, la auscultación, etc. Con esto el médico capta la problemática del paciente. Esta captación suele tener un carácter de conjunto gestáltico en donde se destacan los datos de captación empírica.

2) Hipótesis clínicas preliminares: en la mente del clínico aparecen una serie de conjeturas sobre cuál puede ser la enfermedad o lo que provoca el padecimiento del paciente. Esto surge en función de la experiencia clínica del profesional, que cuanto más rica, mayores y más precisas serán las hipótesis clínicas.

3) Reunión de datos adicionales: que es toda la información que proviene de los estudios de laboratorio, imágenes, etc.

Es importante destacar que los pasos 2 y 3 se interaccionan de tal manera que el paso 3 puede brindar información que promueve nuevas hipótesis clínicas. Por lo tanto, son interdependientes.

4) Formulación de la hipótesis clínica operativa: esta hipótesis constituye lo que conocemos como el diagnóstico que es lo que permite configurar el tratamiento y pasar a la fase terapéutica.

5) Fase terapéutica: se entra entonces en la fase del tratamiento propiamente dicho que constituye la etapa del accionar médico en procura de resolver el cuadro clínico del paciente.

6) Respuesta clínica: la respuesta del paciente al tratamiento que está recibiendo constituye una etapa de nuevas hipótesis que se transforma en una fuente de aprendizaje para el médico. Constituye una fase de enriquecimiento recíproco tanto del paciente como en el médico, especialmente cuando los resultados son exitosos.

Los condicionantes éticos de todo este proceder están dados por algunos principios a tener en cuenta: 1) el principio de *primun non nocere* que se basa en el "principio de no maleficencia" y significa "como cosa principal, no provocar daño"; 2) por parte del profesional, efectuar un buen ejercicio de "compromiso y responsabilidad"; 3) sentir la satisfacción del descubrimiento; 4) desarrollar también la satisfacción del enriquecimiento científico, ético y personal en cuanto a los valores humanos.

### Investigación médica experimental

Otro capítulo constituye la investigación médica experimental. Esto merece un fuerte desarrollo ético. Sólo mencionaré las declaraciones que surgieron a raíz de experimentos médicos realizados en el ámbito de la Segunda Guerra Mundial.

Fueron hechos deplorables muchos de los experimentos que se hicieron sin tener en cuenta las condiciones del paciente. Los responsables sufrieron las condenas correspondientes. De allí surgieron los siguientes:

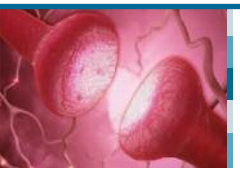
#### Código de Nuremberg

Este código desarrolla una serie de principios que están destinados a reglamentar la experimentación con seres humanos. Fue publicado el 20 de agosto de 1947 y en él se estipulan los principios que deben orientar toda experimentación médica que se efectúe con seres humanos.

#### Declaración de Helsinki

La Asociación Médica Mundial (WMA) promulgó un conjunto de principios éticos que deben guiar especialmente toda la comunidad médica y además, a las personas que se dedican a la experimentación con seres humanos. Constituye seguramente el documento más importante en la ética de la investigación en este campo. Aunque no es un instrumento legal, su autoridad surge de la consistencia de codificación interna y de la influencia que ha conquistado en el nivel internacional.

**Prof. Dr. Luis Allegro**
Presidente de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. *Full Member of the International Psychoanalytic Association.*



**Dra. Andrea C. Cipolla**
Médica especialista en Psiquiatría

**Fecha de recepción:** 2 de noviembre de 2011
**Fecha de aceptación:** 20 de enero de 2012

# Bipolaridad: Monitoreo terapéutico de drogas antiepilépticas

## *Bipolarity: Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs*

**Resumen**

**Objetivo:** Revisión bibliográfica del monitoreo de los fármacos utilizados en el tratamiento de la bipolaridad y las recomendaciones que de allí se derivan para su aplicación en el ámbito de la asistencia clínica de pacientes con patología bipolar.

**Método:** Búsqueda en *medline* y *medscape* desde 1998 hasta mayo 2011 de los siguientes términos: monitoreo, valproato, lamotrigina, carbamacepina, gabapentina, topiramato, antiepilépticos, trastornos bipolares, interacciones farmacológicas y eventos adversos. Fueron consultadas las guías de tratamiento (CANMAT: *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, update* 2009), aprobaciones de la FDA (Food and Drug Administation, EEUU) y recomendaciones de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA).

**Resultados:** Los fármacos para los cuales se halló evidencia documentada en bipolaridad, hasta el momento son: valproato, lamotrigina y carbamacepina; no habiendo evidencia que avale el uso de gabapentina o topiramato.

Los principales eventos adversos de los antiepilépticos son los del sistema nervioso; requieren evaluación clínica, ya que carecen de un laboratorio específico. Constituye una excepción la hiperamoniemia producida por valproato que puede medirse en el laboratorio y ser causa de encefalopatía o asociarse, con más frecuencia, a trastornos cognitivos.

El monitoreo de valproato está recomendado, así como el de amonio.

El monitoreo de lamotrigina podría ser útil. La titulación debe ser lenta, para disminuir riesgo de *rash* potencialmente fatal. Considerar el inicio del tratamiento con monodroga.

Se recomienda el monitoreo de carbamacepina y en caso de polifarmacia: el monitoreo del epóxido de carbamacepina.

En los tres fármacos considerar interacciones y la posibilidad de toxicidad aun dentro del rango terapéutico.

**Palabras clave**

Monitoreo – Trastorno Bipolar – Valproato – Lamotrigina – Carbamacepina – Eventos adversos – Interacciones.

***Abstract***

***Objective:*** *Literature review of monitoring of AEDs used in the treatment of bipolarity and the recommendations arising from there for use in the field of clinical care of patients with bipolar disease.*

***Method:*** *Search Medscape and Medline from 1998 to May 2011 of the following terms: monitoring, valproate, lamotrigine, carbamazepine, gabapentin, topiramate, antiepileptics, bipolar disorders, drug interactions and adverse events. Having consulted in addition to treatment guidelines Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, update 2009 (CANMAT) , approvals of the Food and Drug Administration, USA (FDA) and recommendations of the American Psychiatric Association (APA).*

***Results:*** *Drugs with documented evidence for use in bipolar disorder are: valproate, lamotrigine and carbamazepine, there being no evidence to support the use of gabapentin or topiramate.*

*It is important to consider that the main adverse effects of antiepileptic drugs (AEDs) develop in the Nervous System. These symptoms require clinical evaluation, since they lack a specific laboratory; except hyperammonemia: a parameter measurable in the laboratory, produced by valproate that is associated with encephalopathy and cognitive disorders. Valproate monitoring is recommended, as well as ammonium.*

*Monitoring of lamotrigine may be useful. The titration should be slow always, to avoid risk of potentially fatal rash. Consider, where possible, the beginning of treatment with single drug.*

*Carbamazepine monitoring is recommended and in case of polypharmacy: the monitoring of carbamazepine epoxide becomes useful.*

*In all cases should be evaluated possible interactions and their mechanisms to have in mind the possibility of toxicity symptoms even with plasma dosages within the therapeutic range.*

***Key words***

*Monitoring – Bipolar Disorder – Valproate – Lamotrigine – Carbamazepine – Adverse Events – Interactions.*

Cipolla, Andrea. "Bipolaridad: Monitoreo terapéutico de drogas antiepilépticas". *Psicofarmacología* 2012;72:9-15.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en **www.sciens.com.ar**

## Introducción

Cabe resaltar que el litio continúa siendo un fármaco de primera línea en casi todos los subtipos y fases de la enfermedad bipolar. El interés de esta revisión estriba en el hecho de que el tratamiento de la bipolaridad requiere, las más de las veces, el uso de varios estabilizadores del ánimo debido a: intolerancia, remisión sintomática insuficiente o porque son más efectivos para distintos subtipos o fases de la enfermedad bipolar. Esta última indicación requiere más ensayos clínicos para contar con mayor grado de evidencia. El monitoreo de estos fármacos es de interés clínico para mejorar la evolución de los pacientes y debido a su utilización prolongada, lo cual requiere ciertos recaudos.

Esta revisión incluye aquellos antiepilépticos que tienen eficacia documentada en el tratamiento de las distintas fases de la enfermedad bipolar y que por lo tanto, son también fármacos recomendados en primera línea por las distintas guías de tratamiento, a saber:

- Valproato
- Lamotrigina
- Carbamacepina en su forma de liberación prolongada

El valproato ha sido aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* para el tratamiento de la manía aguda y de los estados mixtos. La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) sugiere monoterapia en los casos menos severos o asociado a antipsicóticos atípicos en los casos severos o mixtos. Asimismo, la guía canadiense *Canadian Network for Mood and Anxiet (CANMAT)* (1) considera al valproato apropiado para el tratamiento de manía aguda. Respecto al período de mantenimiento, ha sido recomendado por ambas guías pero no tiene la aprobación de la FDA.

La lamotrigina ha sido aprobada tanto por la FDA como por la guía canadiense, sólo para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad bipolar. Debido al riesgo de síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica la titulación debe ser lenta; por este motivo su uso para eventos agudos se ve dificultado. Para la fase aguda de la depresión bipolar tipo II la guía canadiense deja vacante la 1° línea y coloca a la lamotrigina en 2° línea, junto con la reciente incorporación de la quetiapina. En la depresión del trastorno bipolar tipo I la guía canadiense coloca a la lamotrigina en primer lugar, aunque aclara que la evidencia es insuficiente.

La carbamacepina ha sido aprobada por la FDA en su forma de liberación prolongada para el tratamiento de la manía aguda. En la guía canadiense y en las guías clínicas de la APA constituye una opción de segunda línea para la manía aguda.

Respecto a la gabapentina, topiramato o la oxcarbamacepina no hay evidencia, hasta la fecha, que respalde su uso en bipolaridad (2). A pesar de lo cual existen prescripciones de estas drogas para bipolaridad, sobre cuyas razones, podemos hacer algunas conjeturas: la búsqueda de un perfil de eventos adversos más benignos, sobre todo en pacientes de edad avanzada, o polimedicados o con insuficiencia renal y/ o hepática.

En una revisión de la efectividad de las drogas antiepilépticas en trastorno bipolar, que forma parte de un plan nacional de divulgación de EEUU (*National Dissemination Action Plan*, disponible en: http://www.prescribingforbetteroutcomes.org) que pretende incidir en las pautas de prescripción, se puntualiza que: los antiepilépticos que mencionamos como de 1° línea son eficaces para mantener la remisión del trastorno bipolar tipo I con episodio reciente maníaco o mixto; los son en menor grado para lograr y mantener la eficacia en la bipolaridad tipo I con episodio reciente depresivo o la bipolaridad tipo II (3).

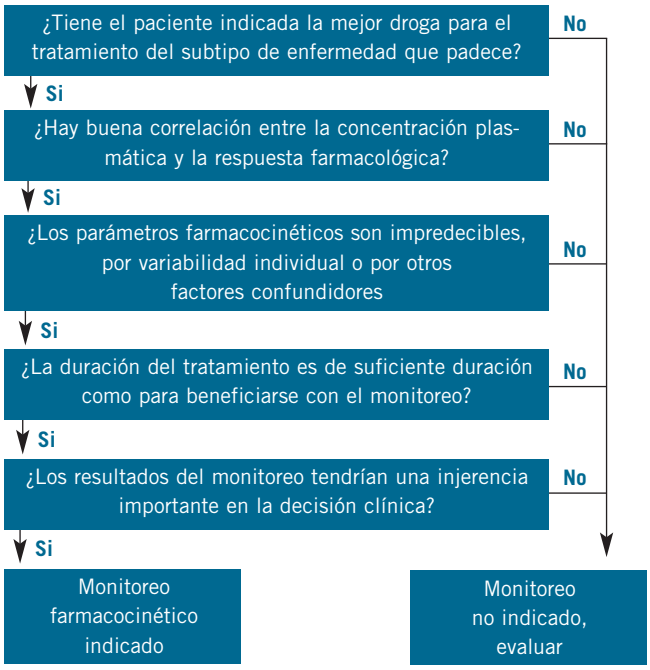
Respecto a la eficacia diferencial de los antiepilépticos en los subtipos de bipolaridad existe un nivel de evidencia menor, ya que muchas veces se trata de consensos u opinión de expertos.

## Monitoreo de farmacocinético de las drogas antiepilépticas

Para que el monitoreo aporte información relevante, al solicitarlo, es necesario que nos formulemos las siguientes preguntas (4):

**FIGURA 1**

**Algoritmo de decisión para Monitoreo Farmacocinético**




Modificado de Ensom et al, 1998.

## Valproato

Tiene una historia muy particular puesto que ha servido de solvente para otras moléculas y así se han puesto en evidencia sus propiedades anticonvulsivantes (5), se lo utiliza en forma de valproato o valproato de sodio que se disocia en el tracto gastrointestinal en el ion valproato.

Sus propiedades antimaníacas han sido bien establecidas, tal como se describe en la revisión de Davis et al (6).

Se sabe que las drogas antiepilépticas, aumentan la neurotransmisión gabaérgica lo cual se vincula con su eficacia como antiepiléptico y estabilizador del ánimo (Reynolds,

2007) (7); el valproato: estimula a la decarboxilasa del ácido glutámico e inhibe a la gaba transaminasa. Es además bloqueante de los canales de $Na^+$ Voltaje dependiente (Fleming, 2006) (8), (Bentué-Ferrer, 2010) (9).Quedan por dilucidar qué otros mecanismos contribuyen a sus propiedades estabilizadoras del ánimo, tal es el caso de la atenuación de la neurotransmisión excitatoria mediada por los receptores N-metyl-D-Aspartato (NMDA) (7) y efectos sobre la depleción de inositol, mecanismo que compartiría con el litio (10).

Su acción neuroprotectora está asociada a distintos mecanismos: la fosforilación de la glucógeno sintetasa quinasa 3β, forma esta última, inactiva de la misma. Esta enzima interviene en la apoptosis celular y de este modo se inhibiría la apoptosis neural. También aumentaría la expresión de la proteína asociada al crecimiento (*growth associated protein, GAP*), atenuaría varias respuestas inflamatorias, se postula que activaría la vía de señal extracelular de activación de la kinasa (*extracelular signal regulated kinasa, ERK pathway*) e inhibe la descacetilación de las histonas *in vitro*, lo cual modifica la transcripción genética (7).

El valproato puede ser medido con razonable exactitud, sensibilidad y especificidad, a pesar de lo cual faltan estudios que puedan medir la interferencia con drogas de abuso y antipsicóticos (9). Además, no hay suficientes estudios en bipolaridad que relacionen la concentración plasmática con la respuesta.

Características farmacocinéticas podrían complejizar el panorama. Variaciones diurnas en la absorción y diferencias interindividuales en la depuración plasmática (*clearence*) que alteran la correlación entre la dosis prescripta y la concentración plasmática y el hecho de que la unión a proteínas plasmáticas tiene una relación no lineal con la dosis, de lo que se infiere la necesidad de individualizar la dosis.

**La unión a proteínas plasmáticas es elevada: 85-94%.** Cuando el dosaje plasmático es entre 40-100mg/L en pacientes con función hepática y renal conservadas. Se une, principalmente, a la albúmina plasmática.

Al aumentar la dosis de valproato la fracción libre aumenta "desproporcionadamente" y se metaboliza más rápido: dando por resultado dosajes plasmáticos menores a los esperados (4).

La elevada unión a proteínas plasmáticas genera la alta probabilidad clínica de que otras drogas con alta unión a proteínas pudieran desplazar al valproato de su sitio de unión, aumentando la fracción de droga libre, sin producir cambios en la concentración plasmática. Dando lugar a una toxicidad no pasible de ser advertida a través del dosaje plasmático. Recomendándose, en estos casos, considerar que puede haber toxicidad aún dentro del rango terapéutico.

Un ejemplo clínico de este mecanismo de interacción es la prescripción de valproato en un paciente medicado con aspirina, podría producir toxicidad si la dosis de aspirina es alta y la ingesta frecuente. Puede aparecer toxicidad por aumento de la fracción libre de valproato aún con valproemia dentro del rango terapéutico.

Se metaboliza a través de: oxidación mitocondrial (5) (3-OH valproato, 3 OXO valproato y 2 en-valproato, este último activo), a través del citocromo P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6) y por glucuronización para formar metabolitos inactivos. Las drogas que afectan estas vías metabólicas podrían generar variaciones en la vida media.

Las concentraciones recomendadas varían entre 50 a 100mg /l para epilepsia (11). Una revisión de Fleming et al (2006) señala que los estudios en psiquiatría son limitados, no obstante, la concentración más utilizada coincide con la utilizada para epilepsia, esta dosis resulta de una revisión de la eficacia del valproato en trastornos bipolares. La crítica que podría hacerse es que los valores habían sido estipulados previamente en los estudios, ya que los mismos no tenían por objetivo establecer un rango de dosis (8).

Se señalan otras dificultades que ponen de manifiesto la necesidad de estudios de aceptabilidad y eficacia que tengan por objetivo determinar el rango en bipolaridad:

- ¿La población de pacientes bipolares que se incluyen en el estudio representa al paciente que intentamos tratar? (los pacientes con patologías severas en general son excluidos de los ensayos clínicos). De todos modos no resulta tan problemático, este caso, porque en la situación de remisión sintomática insuficiente son los síntomas mismos los que fuerzan un ajuste de dosis o a la incorporación de otro fármaco.
- ¿Los estudios de eficacia utilizan la dosis máxima tolerada o la mínima que podría asegurarnos la efectividad?
- ¿La dosis para el tratamiento de la manía es la misma que la que se debe usar durante el mantenimiento?

La importancia de determinar el rango de dosis efectiva podría ser minimizar los eventos que dependen de la concentración plasmática, a saber: sedación, la ataxia, el temblor y malestar gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con trombocitopenia, leucopenia y aumento de peso. Este último es más ostensible a partir de los 125µg/ml.

Algunos autores cuestionan la utilidad del monitoreo plasmático, cuando comparan su eficacia con la del monitoreo clínico exclusivamente. Tomson et al (12) en un ensayo clínico controlado (N=180) efectuado para epilepsia no obtiene diferencias significativas respecto del control de las convulsiones ni de los eventos adversos en ambos grupos. El monitoreo clínico es necesario debido a que los eventos cognitivos pueden diagnosticarse clínicamente, pero será necesario además solicitar el monitoreo plasmático de valproato y amonio, sobre todo en pacientes polimedicados.

Los eventos clínicos que se asocian a la hiperamoniemia son encefalopatías graves o, con mucha mayor frecuencia, trastornos cognitivos que pueden incidir negativamente en la evolución del paciente y ser difíciles de discriminar de los síntomas primarios de la bipolaridad. Algunos autores recomiendan el uso de levocarnitina (Lheureux PhER, 2005) (Mock CM2012) (13) (14).

En las situaciones clínicas donde el valproato se utiliza conjuntamente con otros psicofármacos el monitoreo plasmático

**TABLA 1**

| Interacciones de valproato con: | Mecanismo: | Conducta sugerida |
|---|---|---|
| **Lamotrigina-severa** | Aumenta vida media de lamotrigina a 70hs, aumenta riesgo de rash | No utilizar en forma conjunta |
| **Carbamacepina-moderada** | Aumenta epóxido de CBZ | Dosar epóxido |
| **Ácido acetilsalicílico-moderada** | Desplaza unión a proteínas plasmáticas | Monitorear fracción libre de valproato y hepatotoxicidad |

tendría una suficiente justificación racional para su empleo. Quizás, la alta frecuencia de la polifarmacia, hace de esta recomendación una normativa.

Por ejemplo: el valproato no debería utilizarse con lamotrigina, ya que aumenta los niveles plasmáticos de esta última, aumentando el riesgo de *rush* potencialmente mortal inducido por lamotrigina. Debido al mecanismo de inhibición competitiva de la glucuronidación de la lamotrigina.

Si se utiliza valproato con carbamacepina aumenta el 10,11 epóxido de carbamacepina considerablemente pudiendo producirse toxicidad, aun con concentraciones de carbamacepina dentro del rango terapéutico. Razón por la cual sería conveniente dosar el epóxido, si en alguna situación clínica coincidieran ambas prescripciones.

Una interacción moderada, que ya se había mencionado, es la que se produce con aspirina. La aspirina desplaza al valproato de su unión a proteínas plasmática e inhibe su metabolismo. Por lo que si una dosis elevada de aspirina es utilizada frecuentemente debe monitorearse la hepatotoxicidad y la fracción libre del valproato.

El monitoreo de la concentración plasmática podría servir, además, para medir la adherencia de los pacientes al tratamiento, a condición de que no nos valgamos de ese solo recurso.

**El monitoreo clínico del valproato requiere además:**

Monitoreo de la función hepática:

Se requiere la evaluación previa de la función hepática, ya que está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o severa disfunción. Luego deberá realizarse un monitoreo cada 3 meses, siendo la elevación asintomática y transitoria de las transaminasas un evento frecuente que no requiere la suspensión del fármaco.

Los síntomas iniciales de hepatotoxicidad, en los reportes de casos, suele producirse en los primeros 6 meses y son inespecíficos: debilidad, letargo, edema facial, anorexia, náuseas, vómitos.

Pruebas funcionales de coagulación:

Un estudio llevado a cabo en una población de pacientes bipolares observó un correlato positivo, en la población femenina, entre el aumento de concentración plasmática ≥ a 80µg/ml y la trombocitopenia (15), tomando como límite las 150000 plaquetas. La prevalencia ha sido, en estos casos, del 5%. Además aumenta el volumen corpuscular medio.

También inhibe la agregación plaquetaria, efecto clínico significativo con el uso concomitante de drogas que afectan la coagulación. Equimosis, petequias, epistaxis han sido reportadas solo ocasionalmente. Se ha observado hipofibrinogenemia producida por valproato.

La incidencia de trombocitopenia es baja pero aumenta con el incremento de la dosis, motivo por el cual se requiere la realización de estudios de coagulación y recuento plaquetario antes y durante el tratamiento, también cada 3 meses (16).

Eventos metabólicos y neuroendócrinos:

Hay una correlación positiva entre el uso del valproato y el aumento de peso. Un estudio prospectivo N=80 Greco et al (2005) (17) compara una población de mujeres tratadas con valproato por epilepsia con un grupo control y observan que un 37,5% de las pacientes medicadas con valproato desarrollaron obesidad a los 2 años de seguimiento comparados con ninguna en el grupo control. Este hallazgo parece replicado en otros estudios (Bowden, 2000) (18), (Rasgon, 2005) (19); a pesar de esto, resulta difícil determinar la relación causa efecto de manera unívoca.

Estudios transversales en pacientes bipolares medicados con valproato muestran 50-65% incidencia de sobrepeso y obesidad comparados con el grupo control (7).

Reportes en poblaciones epilépticas han demostrado que el valproato se asocia con hiperinsulinemia, asociada o no al aumento de peso. La hiperinsulinemia medida mediante *high fasting plasma insulin* (FPI) es ostensible cuando los pacientes tienen sobrepeso o son obesos, N= 76 pacientes (Stephen, 2001) (20).

Los estudios de Reynolds (2007) en relación al valproato y las concentraciones de insulina medidas mediante: FPI junto al modelo homeostático de medición de la resistencia a la insulina *(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA)* no han mostrado una asociación consistente. Sin embargo en estudios transversales los niveles promedios en estos índices estaban notablemente por encima del rango normal y persistieron elevados en el seguimiento a los 2 años (7).

Los efectos en la salud reproductiva aún no han sido completamente estudiados. Se ha reportado alta incidencia de síntomas del síndrome de ovario poliquístico (Isojarvi, 1996) (21). Este síndrome se caracteriza por ser un desorden endocrinológico caracterizado por anovulación crónica e hiperandrogenismo (que se evidencia clínicamente o por niveles de testosterona elevados), en ausencia de otras endocrinopatías.

Por último, un estudio de cohorte retrospectivo (Centorrino, 2009), señala que los pacientes con enfermedad bipolar tiene una prevalencia de comorbilidades metabólicas significativamente más elevadas que la población general (37% vs 30%, $P < 0.0001$), si bien no están discriminados los resultados por fármaco, la necesidad de atender este tema parece evidente (22).

**Lamotrigina**

La lamotrigina es una feniltriazina que bloquea los canales de sodio ($Na^+$) voltaje dependientes, estabilizando las membranas neuronales e inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios, fundamentalmente glutamato.
Como ya hemos mencionado tiene un lugar importante en el tratamiento de la depresión bipolar.
Existe una gran variación interindividual en la concentración plasmática, pero una vez establecida la dosis terapéutica las concentraciones para un mismo individuo varían poco. La farmacocinética es lineal, a diferencia del valproato, hasta los 700mg. La titulación de la dosis es lenta para disminuir el riesgo de rash potencialmente fatal (síndrome de Steven Johnson), y la posología media es de 200mg.
La relación entre la dosis y la eficacia no ha sido bien establecida, el dosaje plasmático de esta molécula tiene un nivel de prueba de interés que fue estimado como posiblemente útil, en epilepsia (23). Los fumadores tienen niveles plasmáticos disminuidos respecto a los no fumadores.
No se metaboliza a través del citocromo P-450, lo hace por gucuronidación casi exclusivamente por vía de la N2 glucuronidación y en menor proporción por N5 por la enzima uridinodifosfato glucuroniltransferasa. Un 10% se elimina sin metabolizar por la orina y un 2% por las heces.
Una aclaración que podría ser importante es que una variación genética de la uridindifosfato glucuroniltransferasa la UGT2B7_2161CT determina una variación del 12% en la relación entre posología y dosis plasmática, cuando se evalúa esa variable junto con la polifarmacia (70%) y la edad del paciente (24%) (24).
Esta información se torna relevante clínicamente con el uso conjunto de varios fármacos: la lamotrigina se metaboliza por glucuronidación, a través de la UDP-glucuronyl transferasa con producción de metabolitos inactivos que son eliminados por la orina. Si esta enzima es inhibida, como sucede con el uso de valproato la vida media aumenta de 22hs a 70hs (25). Los fármacos que son inductores enzimáticos, como los anticonceptivos, disminuyen la vida media.
Poco se sabe sobre la relación entre concentración y eficacia, sí se conoce mejor la relación entre la concentración y la toxicidad, en su mayoría son datos obtenidos de estudios para el tratamiento de la epilepsia. Los eventos indeseables aumentan con la concentración plasmática siendo en el estudio de Benetello (26): un dosaje de $9{,}96^{+=}$ 5,43mg/ml asociado mucho más fuertemente a eventos adversos que el grupo con una concentración plasmática de $6{,}66^{+=}$ 4,35mg/l ($p< 0{,}01$).
Se ha propuesto una ventana terapéutica para epilepsia entre 7,9-16mg/l, siendo el límite mayor asociado a eventos indeseables.
¿Qué parámetros modifican la farmacocinética? En niños y adolescentes la depuración plasmática es menor, no así en los adultos mayores. La insuficiencia renal no requiere en general ajuste de la dosis, ya que el metabolito que se acumula es inactivo. La insuficiencia hepática si requiere un descenso de la dosis en casos moderados y severos (grados B y C de *Child-PLugh*).

Interacciones relevantes:

Como ya se ha mencionado, el valproato disminuye la depuración plasmática de lamotrigina aumentando su vida media.
En un reporte de casos, la sertralina aumentó la concentración plasmática al doble.
Concluyendo, la correlación concentración eficacia no está bien documentada como sí lo está la correlación entre concentración y toxicidad. La ventana terapéutica estaría situada entre 1-4mg/l a 2,5-15mg/l.

## Carbamacepina

El uso de carbamacepina está respaldado por la FDA en episodios maníacos agudos como ya hemos comentado, en su forma de liberación prolongada.
Químicamente es una 5OH dibenzozepina-5carboxamida, estructuralmente relacionada con los antidepresivos tricíclicos. Su unión a proteínas plasmáticas es del 75%: se une a albumina y a la a1 glicoproteína ácida. La concentración habitualmente utilizada es de 8-12 µg/ml. El principal metabolito es el epóxido, de 10-20hs de vida media (27).
La autoinducción de su propio metabolismo, por la vía del epóxido, determina que al cabo de 2 a 4 semanas la vida media de la carbamacepina baje de 35hs a 12-17hs, al tiempo que disminuye el cociente CBZ/epóxido. Debido a ello la farmacocinética no es lineal: la depuración aumenta conforme aumenta la dosis.
Su mecanismo de acción, como el de todos los estabilizadores del ánimo, se relaciona con: la acción en canales de sodio voltaje dependientes, efectos en la vía del fosfoinositol, inhibición de la proteinkinasa y reducción de la señalización de la adenosina 3´,5´ monofosfato cíclica (AMP).
Inactiva canales de sodio ($Na^+$), fenómeno voltaje y tiempo dependiente. También, en menor medida, disminuye la liberación de glutamato y favorece la acción del ácido gamma aminobutírico (GABA).
La carbamacepina y sobre todo el epóxido de carbamacepina inhiben la liberación de catecolaminas, efecto mediado por los canales de $Na^+$ voltaje dependiente, así como los canales iónicos asociados a los receptores nicotínicos a la acetilcolina y los canales de calcio tipoN voltaje dependientes en las neuronas noradrenérgicas. Inhibe también la actividad de la proteinkinasa, con la subsiguiente regulación de la excitabilidad neuronal y liberación de neurotransmisores; inhibe además la adenilciclasa reduciendo la AMP (24).
Se metaboliza a través de varias isoformas del citocromo P450: principalmente 3 A4, en menor medida, 1A 2,2C8/9,2B6. Induce 2C9 y a la familia 2C.
Polimorfismos de la citocromo peroxidasa CYP2C9 (carbamacepina y valproato) y de la CYP2C19 (valproato) son responsables de variaciones en la relación entre posología y concentración plasmática, otro argumento más a favor del monitoreo plasmático (28).
Su metabolito el 10,11 epóxido de carbamacepina es farmacológicamente activo y se incrementa con el uso concomi-

**TABLA 2**

**Interacciones relevantes de carbamacepina con psicofármacos (24)**

| | |
|---|---|
| **Concentración aumentada de carbamazepina con:** | **Fluoxetina, nefazodona**<br>**quetiapina, valproato, lamotrigina: aumenta el epóxido** |
| **Concentración disminuida de los siguientes fármacos:** | Alprazolam, aripiprazol, bupropion, citalopram (escitalopram), clozapina, duloxetina, haloperidol, lamotrigina, mirtazapina, olanzapina, pimozida, quetiapina, risperidona, sertralina y antidepresivos tricíclicos |
| **Concentración aumentada de los siguientes fármacos:** | Clorimipramina, selegilina, fenitoína |

tante de valproato y otros anticonvulsivantes. Esta interacción podría ser importante ya que la CBZ, su epóxido y la lamotrigina actúan en canales de sodio voltaje dependientes. Cuando se utilizan drogas asociadas resulta, en general, más conveniente utilizar aquellas con un sitio de acción distinto.
La fracción libre del epóxido es el doble que la de la CBZ y aumenta conforme aumenta su concentración, amplificando su efecto. No es simplemente mol a mol, esto contribuye al efecto farmacológico pero también a los eventos adversos.
Con el uso concomitante de valproato hay riesgo de toxicidad aún con un rango de dosis terapéutico de CBZ por aumento del 10,11 epóxido de carbamacepina, planteándose la necesidad de dosar metabolitos en estas condiciones clínicas. Este hallazgo es atribuible a la inhibición de la epóxido hidrolasa y disminución de la carbamacepina-diol y aumenta si se usa además lamotrigina.
La lamotrigina aumenta también la producción del epóxido de carbamacepina entre un 10-40% y puede contribuir a la toxicidad (28).
Concluyendo: tener en cuenta la potencial producción de metabolitos activos y la eventual necesidad de monitorearlos, considerar si el rango terapéutico debe ajustarse cuando se utilizan múltiples fármacos.

### Otras consideraciones clínicas:

Induce el metabolismo de sustancias endógenas: esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D, K y folatos.
Los eventos adversos severos se relacionan con la posibilidad de inducir anemia aplástica y agranulocitosis es 5 -8 veces más probable que en la población general. Puede producir también trombocitopenia.
Además han de ser consideradas reacciones de hipersensibilidad en la piel: *rash* eritematoso, urticaria y reacciones de fotosensibilidad, son los más frecuentes.
Síndromes graves como: Steven Johnson, Lupus Eritematoso Sistémico, Eritema Nodoso y Púrpuras, son de rara observación. Puede producir también hepatitis medicamentosa; edema, arritmias, empeoramiento de la hipertensión e hiponatremia.

## Perspectivas futuras respecto a los predictores de respuesta al tratamiento farmacológico

No todos los pacientes con trastornos del ánimo responden bien a todos los fármacos; algunos datos sugieren que mecanismos genéticos podrían estar involucrados.
Estudios farmacogenéticos recientes señalan que la genotipificación podría advertirnos sobre la posible respuesta al tratamiento (29).
La glucógeno sintetasa quinasa 3β y genes mitocondriales han emergido como candidatos para predecir la respuesta al litio.
En numerosos estudios clínicos y preclínicos el T-50C un nucleótido promotor de polimorfismo en la glucógenosintetasa quinasa 3 β ha sido relacionado, entre otras cosas, con: edad de inicio de la enfermedad bipolar, respuesta terapéutica y antitumoral del litio.
Asimismo, en los trastornos del ánimo se producen alteraciones en el metabolismo de la energía que implican disfunciones mitocondriales. En un estudio muy preliminar de los polimorfismos mitocondriales, Washizuka et al hallaron un posible papel de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) una variante genética de la ubiquinona deshidrogenasa (complejo mitocondrial I) en los no respondedores. El polimorfismo funcional 10398 A estaba sobrerepresentado en los respondedores respecto a los no respondedores (21).
Aún no se han estudiado desde el punto de vista farmacogenético el valproato y la carbamacepina.

## Conclusiones

El monitoreo racional permite reducir daños ya que, de conocerse, se deberían usar dosis efectivas mínimas.
Recordar que los principales eventos adversos de los antiepilépticos son los del sistema nervioso.
La alta frecuencia de polifarmacia, hace del dosaje plasmático una normativa generalizable con el uso de valproato. El monitoreo es complementario de los hallazgos clínicos. Recordar la elevada unión a proteínas plasmáticas del valproato.
No estaría recomendado iniciar el tratamiento con lamotrigina junto con otros fármacos. Las interacciones farmacológicas pueden producir como efecto que la concentración plasmática de lamotrigina sea inadvertidamente elevada al inicio del tratamiento y las probabilidades de rash aumenten, con el riesgo que esto implica.
Tener en cuenta el epóxido de carbamacepina, ya que las interacciones se producen aumentando este último.

**Agradecimientos:** Se agradece la corrección del manuscrito del Dr. Gustavo Kasparas y la corrección de la versión oral del mismo efectuada por el Dr. Daniel Fadel.

**Referencias bibliográficas**


1 . Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders(ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorders: update 2009.Bipolar Disord 2009:11:225-255.

2. Melvin C, RaneyL, Carey T S et al. Disseminating Findings from a Drug Class Review: Using Best Practices to Inform Prescription of Antiepileptic Drugs for Bipolar Disorder. Journal of Psychiatric Practice 2007; 14(suppl1):44-56.

3. Melvin C, Carey T S, Goodman F et al. Effectiveness of Antiepileptic Drugs. Journal of Psychiatric Practice 2007; 14(suppl 1):9–14.

4. Haymond J and Ensom M. Does Valproic Acid Warrant Therapeutic drug Monitoring in Bipolar Affective Disorder? Ther Drug Monit 2010; 32:19-29.

5. Carraz, G.; Boucherle, A.; Lebreton, S.; Benoit-Guyod, J. L.; Boitard, M. The neurotropism n-dipropylacetylgroup.Therapie, 1964, 19, 917-20.

6. Davis, L. L.; Ryan, W.; Adinoff, B.; Petty, F. Comprehensive Review of the Psychiatric Uses of Valproate. J. Clin. Psychopharmacol.2000 : 20 (1 Suppl 1), 1S-17S.

7. Reynolds MF, Sisk EC and N.L. Rasgon N L.Valproate and Neuroendocrine Changes in Relation to Women Treated for Epilepsy and Bipolar Disorder: A Review. Current Medicinal Chemistry, 2007, 14, 2799-2812.

8. Fleming J and Chetty M.Therapeutic Monitoring of Valproate in Psychiatry: How Far Have We Progressed? Clin Neuropharmacol 2006:29:350-360.

9. Bentué-Ferrer D, Tribut O et Verdier M C. Suivi Thérapeutique pharmacologique du valproate. Thérapie 2010 ;65(3) :233-240.

10. Vaden D L, Ding D, Peterson B, and Greenberg M L. Lithium and Valproate Decrease Inositol Mass and Increase Expression of the Yeast INO1 and INO2 Genes for Inositol Biosynthesis.The journal of biological chemestry Vol. 276, No. 18, Issue of May 4, pp. 15466–15471, 2001.

11. Potter J and Donnelly A. Therapeutic Drug Monitoring 1998.Issue 20(6):652-657.

Johannessen S I, Battino D,Berry D J et al. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer antiepileptic Drugs. Therapeutic Drug Monitoring 2003;25:347–363.

12. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24 ; (1):CD002216.

13. Mock CM and Schwetschenau K H. Levocarnitine for valproic-acid-induced hyperammonemic encephalopathy. Am J Health-Syst Pharm. 2012; 69:35-9.

14. Lheureux Ph ER, Penaloza A, Zahir S and Gris M. Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence? Critical Care 2005, 9:431-440.

15. Vasudev K, Keown P,Gibb I et al. Hematological Effects of Valproate in Psychiatric Patients. What Are Risk Factors? JClin Psychopharmacol 2010; 30: 282-285.

16. Keown P, McAllister-Williams H, Young A. A case of Pancitopenia. J Psychopharmacol, 2006 ;20(5):690-2.

17. Greco, R.; Latini, G.; Chiarelli, F.; Iannetti, P.; Verrotti, A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. Neurology, 2005,65(11), 1808-9.

18. Bowden, C. L.; Calabrese, J. R.; McElroy, S. L.; Gyulai, L.; Wassef, A.;Petty et al F. Arch. Gen. Psychiatry, 2000, 57(5),481-9.

19. Rasgon A, Reynolds M F, Elman Sh , Saad M, Frye M A, Bauer M et al. Longitudinal evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder. Journal of Affective Disorders 89 (2005) 217–225.

20. Stephen L J,Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, and Brodie M J. Hormone Profiles in Young Adults with Epilepsy Treated with Sodium Valproate or Lamotrigine Monotherapy. Epilepsia, 42(8):1002–1006, 2001.

21. Isojarvi J I, Laatikainen T J, Knip M, Pakarinen K, Juntunen et al. Obesity and Endocrine Disorders in Women Taking Valproate for Epilepsy. Ann Neurol 1996;39:579-584.

22. Centorrino F, L. Mark T L, Talamo A. Health and Economic Burden of Metabolic Comorbidity Among Individuals With Bipolar Disorder. J Clin Psychopharmacol 2009; 29: 595-600.

23. Bentué-Ferrer D,Tribut O et Verdier M C. Suivi Thérapeutique pharmacologique de la lamotrigine. Thérapie 2010,65(1):39-46.

24. Sánchez M B, Herranz JL, Leno C et al.UGT2B7_161C>T Polymorphism Is Associated With Lamotrigine Concentration-to-Dose Ratio in a Multivariate Study. Ther Drug Monit 2010;32:177-184.

25. Reimers A, Skogvoll E,Kustchera J et al. Drug interactions Between Lamotrigine and Psychoactive Drugs. J Clin Psychopharmacol 2005;25:342-348.

26. Benetello P,Furlanut M,Baraldo M et al. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine in patients suffering from resistant partial seizures. Eur Neurol.2002 ;48 :200-203.

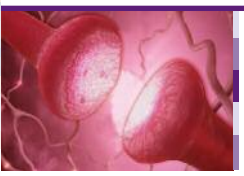
27. Stoner S C, Anne Nelson L, Lea J W et al. Historical Review of Carbamazepine for the Treatment of BipolarDisorder. Pharmacotherapy 2007;27(1):68–88.

28. Neels H, Sierens A, Naelaerts K et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. Clin Chem Lab Med 2004;42(11):1228-1255.

29. Nnadi Ch, Goldberg JF and Malhotra A K. Pharmacogenetics in mood disorder. Curr Opin Psychiatry 2005; 18(1):33-39.

30. Eadie M J .Therapeutic drug monitoring antiepileptic drugs.Br J Clin Pharmacol 1998;46:185-196.

Marcus S C, Olfson, Pincus H A et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mood Stabilizers in Medicaid Patients With Bipolar Disorder. Am J Psychiatry 1999; 156:1014–1018.



**Dr. Alejandro Sayús**
Médico Especialista en Psiquiatría y Psicología Médica.
Magister en Psiconeurofarmacología. Universidad Favaloro.
Integrante del Grupo de Psicofarmacologí.a
Peña 2225 2º "C" CABA. CP1126 TE; 4 805-1179
alejandrosayus@hotmail.com

**Fecha de recepción:** 21 de noviembre de 2011
**Fecha de aceptación:** 27 de enero de 2012

# Trastornos neurocognitivos en la hiperamonemia inducida por ácido valproico

## *Neurocognitive disorders of Valpoic Acid-Induced Hyperammonemia*

**Resumen**

El objetivo de este trabajo se orienta a dar cuenta de los trastornos neurocognitivos debidos al uso del ácido valproico, por su capacidad de inducir hiperamonemias, las que en muy pocos casos pueden implicar cuadros clínicos severos, y en otros, los más comunes, ocasionar síntomas cognitivos leves pero que pueden revestir importancia en la vida cotidiana de un paciente. Resulta necesario diferenciarlos de aquellos síntomas cognitivos que son una consecuencia de la enfermedad bipolar en sí misma, cuando dicho fármaco se lo usa como estabilizador del ánimo.

**Palabras clave**

Ácido valproico – Valproato de sodio – Valproato de magnesio – Divalproato de sodio Valpromida – Hiperamonemia – Encefalopatía hiperamonémica – Trastornos cognitivos en trastorno bipolar.

***Abstract***

*The aim of this paper is oriented to account for neurocognitive disorders due to use of valproic acid, their ability to induce hyperammonemias, which in rare cases can lead to severe clinical symptoms, and in others, the most common, cause mild cognitive symptoms but of potential importance in the daily life of a patient. It is necessary to differentiate them from those cognitive symptoms wich are a consequence of bipolar disorder itself, when the drug is used as a mood stabilizer.*

***Key words***

*Valproic Acid – Sodium Valproate – Magnesium Valproate – Divalproex Sodium Valpromide – Hyperammonemia – Hyperammonemic encephalopathy – Cognitive disorders in Bipolar Disorder.*

Sayús, Alejandro. "Trastornos neurocognitivos en la hiperamonemia inducida por ácido valproico" *Psicofarmacología* 2012;72:19-26.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en **www.sciens.com.ar**

## Introducción

El ácido valproico (ácido 2 – propilvalérico o ácido n-dipropilacético) está presente en las grasas animales y aceites vegetales. Fue sintetizado artificialmente

CH3-CH2-CH2
\ CH-COO3
/
CH3-CH2-CH2

(En la formula le faltan las uniones entre carbonos para que sea entendida)

En 1881 por Beverly S. Burton en EEUU y destinado su uso como disolvente orgánico.

Recién en 1963 George Carraz en Francia cuando ensayaba, disolviendo en ácido valproico derivados de la Khellina (un calcio-antagonista usado como antianginoso y antiespasmódico) buscando un efecto anticonvulsivante, encontró que ese efecto se debía a ese ácido graso y no a los derivados de la Khellina. En esa misma década se descubrió su uso como estabilizador del humor en las crisis maníacas, y ambos efectos se difundieron desde Europa hacia EEUU, siendo aprobado como antiepiléptico en este último país en 1978. Durante la década de los 80' se realizaron diversos ensayos como estabilizador del ánimo, y fue aceptado por la FDA para el tratamiento de los estados maníacos en 1993 (1) (2).

Este fármaco tendría acciones sobre los canales de sodio dependientes de voltaje, disminuyendo el flujo iónico y de esta manera evitaría una neurotransmisión excesiva, lo cual tendría un efecto antimaníaco y estabilizador del ánimo.

Incrementa la liberación del GABA, potencia su síntesis al estimular a la decarboxilasa del ácido glutámico, disminuye su recaptura y, a través de la inhibición de la GABA transaminasa y de la semialdehido succínico deshidrogenasa, limita su metabolización. Aumenta la densidad de los receptores gabaérgicos B en el hipocampo. Estas acciones tendrían un efecto sedativo tanto en epilepsia como en trastorno bipolar.

También reduciría la tasa de recambio de la dopamina y de las corrientes de calcio en las neuronas aferentes primarias.

Tiene efectos neuroprotectores a través de la inhibición de la PKC, de la proteína MARCKS y de la GSK-3B. Asimismo, incrementa la expresión de la proteína Bcl-2, de efectos citoprotectores. También actúa sobre el regulador transcripcional NF-kB, vinculado a la supervivencia celular, y de otra manera induce una regulación descendente de la cascada del ácido araquidónico cuyas consecuencias serían el incremento del BDNF y de la proteína Bcl-2 (3). Su acción inhibitoria sobre la histona deacetilasa- HDAC- pondría en juego la regulación en más (*up regulation*) de un número de genes neuroprotectores (4).

Tiene un efecto *antikindling*, no compartido con otras drogas antiepilépticas.

Dentro de los posibles efectos adversos nos avocaremos a la aparición de hiperamonemias.

## El amonio y sus valores normales

El amoníaco ($NH_3$) es un gas, altamente difusible a través de las membranas celulares, que se disuelve en agua dando un ion, el amonio ($NH_4$).

Este se encuentra en pequeñas cantidades en forma libre en el organismo como producto intermedio del metabolismo de los aminoácidos. Debe ser incorporado a otros aminoácidos o eliminado bajo la forma de urea, ya que su incremento podría generar neurotoxicidad.

Los valores normales en sangre son:

Mujeres. 18 – 92 ug/ dl o 11 – 54 umol/ l

Hombres: 26 – 94 ug/ dl o 15 – 55 umol/ l

Recién nacidos: 85 – 271 ug/ dl o 50 – 159 umol/ l

Infantes y Niños: 41 – 82 ug/ dl o 24 – 48 umol / l

Factor de conversión de ug/ dl a umol/ l= 0,5872

## Causas de hiperamonemia

En el siguiente listado figuran las alteraciones que pueden causar hiperamonemias, entre las cuales se mencionan las que lo hacen en forma directa por tratarse de defectos congénitos de las enzimas que intervienen en el ciclo de la urea, y el de otras causas que actúan afectando el normal funcionamiento de esa cadena enzimática (5).

### Trastornos del ciclo de la urea por deficiencia de enzimas intervinientes en el mismo

- Arginasa
- Argininosuccinico sintasa
- Carbamoil fosfatosintasa 1
- Ornitina transcarbamoilasa
- N-acetil glutamato sintasa

### Acidosis orgánicas

- Propiónica
- Metilmalónica
- Isovalérica
- Glutárica tipoII
- Metilglutárica
- Deficiencia de cetotiolasa
- Deficiencia de carboxilasa múltiple

### Enfermedades hepáticas (Agudas y crónicas)

**Fármacos**

- Asparaginasa – 5 Florouracilo – Salicilatos – **Ácido valproico**

### Otras

- Nurtición Parenteral
- *Shunt* porto-sistémico
- Síndrome de Reye
- Infecciones del tracto urinario por gérmenes productores de ureasa.

## Hiperamonemias debidas al uso de ácido valproico

Alrededor del 50% de los pacientes que reciben ácido valproico desarrollan hiperamonemias asintomáticas, aún con valores tan altos como 140 umol/ l (equivalentes a 238 ug/dl) (6). Estos datos fueron confirmados en un estudio de cohorte sobre 123 pacientes que recibían ácido valproico de los

cuales el 51,2% tenían valores superiores a 97 ug/dl (7).
No está determinada la prevalencia de los pacientes que tienen hiperamonemias sintomáticas severas, pero diversos autores concuerdan en que se trata de un fenómeno muy poco frecuente. En la Tabla nº1 se reúnen casos reportados de hiperamonemias sintomáticas debidas al uso de ácido valproico durante tratamientos psiquiátricos.
Como puede observarse no existe una correlación entre la edad de los 14 pacientes reportados, el tiempo de tratamiento las dosis de ácido valproico suministradas (dentro de rango terapéutico), los niveles en sangre de ese fármaco y las cifras de amonemia.
Los síntomas con los que se presenta la encefalopatía hiperamonémica de comienzo agudo muestran una rápida alteración de la conciencia, confusión-letargia, incremento de las convulsiones (en pacientes epilépticos), raramente signos focales, ataxia, estupor y coma.
En otros pacientes los síntomas pueden presentarse de manera menos severa, con síntomas GI, vómitos, diarrea, y neurológicos como asterixis, cambios de conducta (perseverancia, agresividad).
Existen cambios EEG que evidencian ritmos *lentos theta* y delta, y presencia de ondas trifásicas (8).
Estos cuadros agudos severos son reversibles si se los trata adecuadamente, pero de persistir, pueden llevar al óbito o dejar secuelas neurológicas permanentes.

### Incremento del amonio por acción del ácido valproico sobre el hígado

El ácido valproico puede aumentar los niveles de amonio debido a la inhibición de la Carbamoil fosfato sintetasa I, enzima mitocondrial iniciadora del ciclo de la urea, por reducción de la formación de su activador alostérico, el N-Acetilglutamato, debido al desplazamiento por competencia de la unión de la Acetil-CoA con el glutamato para formar dicho activador alostérico, como consecuencia de la unión del ácido valproico con la coenzima A (Figura 1).

**TABLA 1**

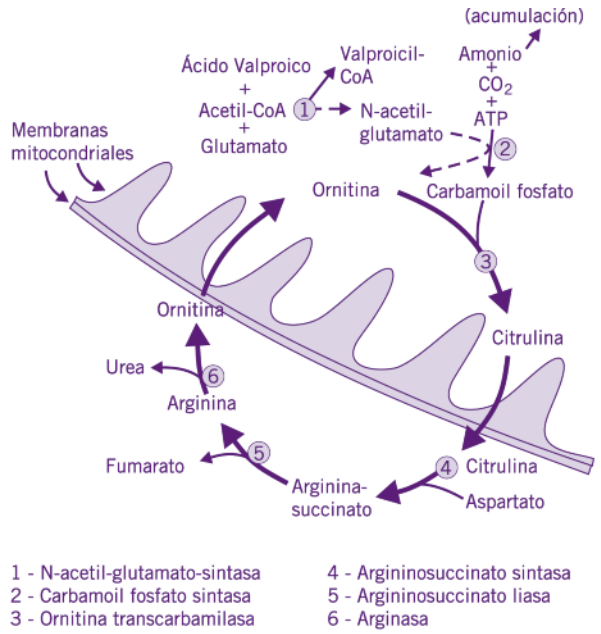
| Autor | Edad | Diagnóstico | Tiempo AV | Dosis MX AV | AV Sérico | Amonemia | Síntomas | F. de riesgo | Tratamientos |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Settle 1995 | 57 | T. Bipolar | 7 días | S/Inf. | 108ug/ml | 134ug/dl | coma | desconocidos | intubación s/rep.otros t. |
| Nicolai 2001 | 33 | Esquizof. | 4 días | 1000 mg | 30ug/ml | 991ug/dl | coma | desconocidos | intubación Lactulosa Neomicina susp. AV |
| Stewart 2005 | 79 | Esquizof. | 2 días | 2250 mg | 48000 ug/ml | 151571ug/dl | letargia | desconocidos | Lactulosa restric.prot susp.AV |
| Raby 1997 | 24<br>38 | P.Borderline Dep.Mayor<br>T.Bipolar | 10 días<br>6 meses | 1000 mg<br>1000 mg | 12,9ug/ml<br>10,5ug/ml | 173 ug/dl<br>172 ug/dl | letargia<br>letargia | d. vegetariana<br>d. vegetariana | Carnitina reducc. AV<br>Carnitina |
| Kimmel 2005 | 50 | T.Esquizof | 4 años | 1250 mg | 88 ug/ml | 242 ug/dl | convuls. | polifarmacia | Lactulosa susp. AV |
| Elgudin 2002 | 35 | T.Bipolar T.Ansiedad Alcoholismo | s/d | 1500 mg | 100 ug/ml | 83 s/unid | coma | desconocidos | intubación susp. AV |
| Barrueto 2001 | 41 | T.Bipolar | 3 años | s/d | 73,5ug/ml | 642 ug/dl | coma | desconocidos | Carnitina Lactulosa Susp. AV |
| Eze 1998 | 69 | T.Bipolar II | 4 días | 750 mg | 107,2ug/ml | 244 ug/dl | coma | desconocidos | Naloxona Lactulosa susp. AV |
| Pannikkar 1999 | 53<br>23 | T.Bipolar Alcoholismo<br>T. Esquizof. Alcoholismo Abuso Cocaína | 5 días<br>14 días | 1750 mg<br>1500 mg | 107ug/ml<br>70-80ug/ml | 134 ug/dl<br>329 ug/dl | letargia confusión<br>confusión | desconocidos<br>desconocidos | susp. AV<br>Lactulosa susp. AV |
| Yehya 2004 | 9 | T.Explos.Int. | 7 meses | 1500 mg | 113ug/ml | 127 ug/dl | violencia confusión | desconocidos | susp. AV |
| Carlson 2007 | 11<br>11 | S.Asperger ADHD<br>ADHD Epilepsia Psicosis | pocos días<br>t. prolongado | 750 mg<br>s/d | 80-90 s/unid<br>71 s/unid | 213 s/unid<br>113 s/unid | manía agresión<br>manía agresión | polifarmacia<br>polifarmacia | susp. AV<br>Risperidona |

Modificado de Hyperammonemia Due to Valproic Acid in de Psychiatric Setting. Carr, Russell B – Shrewsbury, Kerry- Am J Psychiatry 164; 7: 1020-1027.

También un metabolito del ácido valproico, el ácido propiónico, contribuye a la inhibición de la carbamoil fosfato sintetasa I.
La unión del ácido valproico con la L-Carnitina, forma la Valproicil-Carnitina, compuesto que compite con los ácidos grasos de cadena larga que debieran unirse a la Co A y a la L- Carnitina para ingresar al interior de las mitocondrias para la producción de Acetil Co-A (5) (8) (9) (Figura 2).

**FIGURA 1**

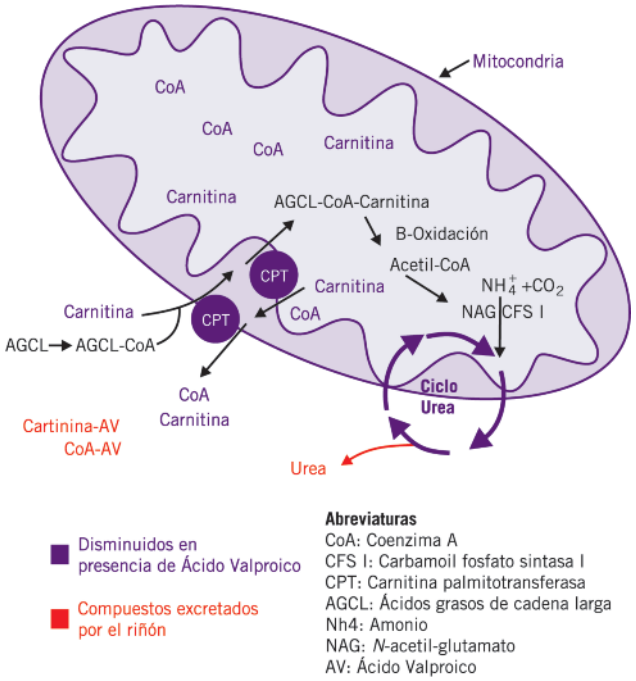
**El ácido valproico y el ciclo de la urea**




Modificado de Carr R B, Shrewsbury K. Hyperammonemia due to Valproic Acid in the psychiatric setting. Am J Psychiatry, July 2007, 164; 7:120-127.

**FIGURA 2**

**Interferencia del ácido valproico al ingreso de ácidos grasos de cadena larga**




Modificado de Carr R B, Shrewsbury K. Hyperammonemia due to Valproic Acid in the psychiatric setting. Am J Psychiatry, July 2007, 164; 7:120-127.

## Acción del ácido valproico sobre el riñón

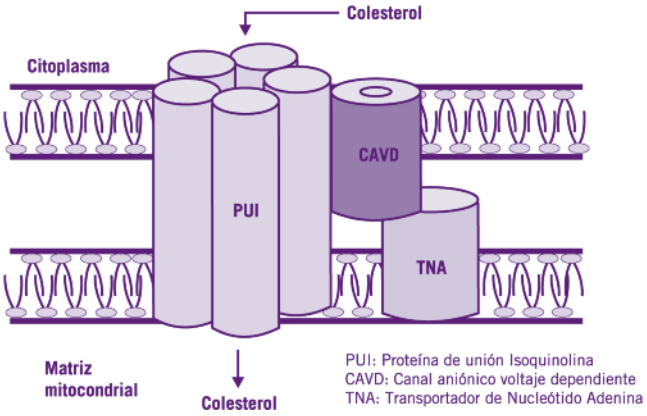
El ácido valproico incrementa la actividad de la glutaminasa renal, que al actuar sobre la glutamina produce amonio y glutamato.
El incremento de la producción renal de amonio conduce tanto a un aumento de la cantidad reintroducida en el torrente sanguíneo como a un aumento de su eliminación renal.
Además, por el aumento de la eliminación de acilcarnitina y de sus ésteres, disminuye la concentración de L- Carnitina (10) (11).

## Consecuencias de la hiperamonemia en el sistema nervioso central

La hiperamonemia aguda incrementa la actividad de la glutamino sintetasa en los astrocitos, provocando una mayor producción de glutamina, cuya consecuencia es la hiperhidratación celular debido al aumento de la osmolaridad que su acumulación acarrea (*astrocytic swelling*) (12).
Produce, además, una reducción de la expresión del Transportador Astrocitario de Amino Ácidos Excitatorios (EAAT), con incremento de la concentración del glutamato en la biofase (13). Esto activa a los receptores NMDA, que en la hiperamonemia aguda podría desencadenar convulsiones, en especial en pacientes epilépticos.
Otra de las consecuencias de la hiperamonemia es la disminución de la AFP (*GFAP*) (proteína fibrilar ácida), la que forma los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular, cuya misión es sostener la estructura tridimensional de los astrocitos, y a su vez interviene en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica, entre otras funciones (14).
Las imágenes de una resonancia magnética nuclear en un trabajo de Takanashi y col. (2003) (15) nos muestran la hiperhidratación celular astrocítica (*astrocytic swelling*) expresada en un engrosamiento de la corteza insular y del girus cingulado, con aparente respeto de otras estructuras, lo que da idea del mantenimiento de la BHE, cuya posterior alteración por afectación de las uniones estrechas endoteliales debidas a la disminución de la expresión de la proteína *claudin* 12, da como resultado el edema cerebral (edema cerebral vasogénico), con hipertensión endocraneana, hipoperfusión y zonas isquémicas (16), y por último, una consecuencia posible del mismo, una hernia cerebelosa con desenlace probablemente fatal (17).
También ocurre un aumento de los receptores benzodiacepínicos de tipo periférico omega 3 mitocondriales (*PTBR*) presentes en los astrocitos, como consecuencia de la hiperosmolaridad por glutamina y del incremento de la producción de los radicales libres del oxígeno (*ROS*). Estos receptores están constituidos por un complejo heteromérico de tres subunidades proteicas que incluyen una proteína de unión isoquinolina, organizada en un *cluster* de 4 a 6 unidades, asociada a un canal iónico dependiente de voltaje y a un transportador de Nucleótido Adenina. El canal aniónico voltaje dependiente regula el ingreso de calcio que conduce a la producción de ATP en el espacio intermembranar mitocondrial que luego es intercambiado por ADP a través del transportador de nucleótido adenina (18) (Figura 3).

**FIGURA 3**

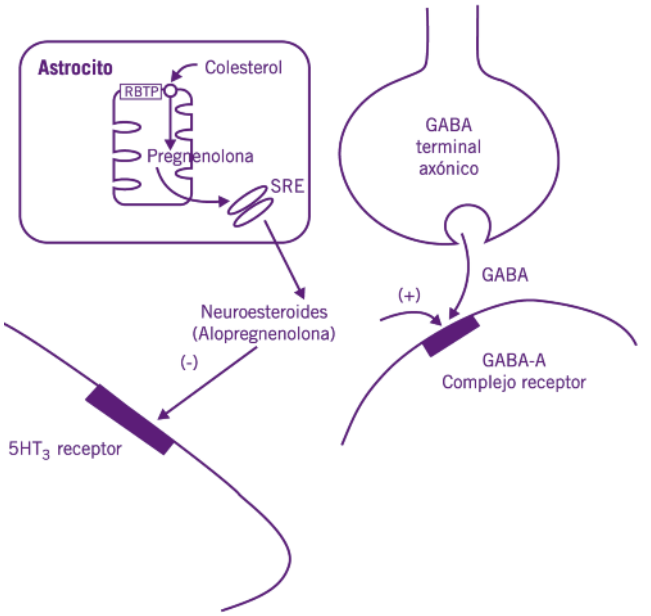
**Receptor benzodiacepínico tipo periférico omega 3**




Modificado de Bélanger M, Ahboucha S, Desjardins P, Butterworth R S. Upregulation of peripheral-type(mitochondrial) benzodiazepine receptors in hyperammonemic syndromes: consequences for excitability. Advances in Molecular and Cell Biology 2004. Vol 31:pages 983-997.

**FIGURA 4**

**Producción de neuroesteroides en astrocitos**




Modificado de Bélanger M, Ahboucha S, Desjardins P, Butterworth R S. Upregulation of peripheral-type (mitochondrial) benzodiazepine receptors in hyperammonemic syndromes: consequences for excitability. Advances in Molecular and Cell Biology 2004. Vol 31:pages 983-997.

Se los encuentra en tejidos periféricos, gónadas – glándulas salivales – tejido renal, miocárdico, hepático- monocitos, polimorfonucleares, y también en la glándula pineal, hipófisis, epitelio olfatorio y ependimario. Cumplen funciones modulatorias hormonales, están vinculados a las respuestas antiinflamatorias, al crecimiento de neoplasias y a respuestas antiapoptóticas frente a injurias y a tóxicos celulares como el amonio. Regulan el transporte de colesterol a través de la membrana mitocondrial, el que es convertido en pregnenolona por el citocromo P 450, la que posteriormente se transforma en alopregnenolona. Esta última es un potente modulador alostérico positivo de los receptores GABA-A, y además es un modulador alostérico negativo del receptor 5HT3 (18) (Figura 4). Ambos efectos corresponden a la acción farmacológica indirecta de la etifoxina, y la acción aislada sobre el receptor 5HT3 es equivalente a la del Ondansetron.

Pero en condiciones patológicas estos neuroesteroides (pregnenolona – alopregnenolona dehidroepiandrosterona-tetrahidroprogesterona – tetrahidrocorticosterona) pueden inhibir el funcionamiento de los receptores GABA-A y la neurotransmisión gabaérgica incrementada y reducir la hiperhidratación celular. Se ha encontrado en pacientes con trastorno depresivo mayor niveles bajos de DHEA y en pacientes esquizofrénicos con síntomas negativos se observa una reducción del 40 al 60% de los receptores periféricos benzodiacepínicos omega 3 en corteza parietal, área visual primaria y putamen.

Se agrega en la hiperamonemia aguda un aumento de los transportadores astrocíticos de glucosa (GLUT 1) (19), de las acuaporinas tipo IV (20), del ácido quinolínico y una disminución de los transportadores del glutamato EAAT 2 (21) y de glicina GLYT (22), con el consecuente aumento de glutamato extracelular.

En la intoxicación crónica por amonio se produce una regulación a la baja (*down regulation*) de los receptores NMDA y un incremento de la neurotransmisión gabaérgica que conduce a alteraciones de la cognición, del aprendizaje y del nivel de conciencia, además de la ya mencionada disminución de la proteína fibrilar ácida astrocítica (GFAP) y del incremento de los receptores benzodiacepínicos periféricos omega 3.

La oxidación patológica del ARN, debida a la producción de *ROS*, lleva a fallas en la síntesis proteica que dan a menudo alteraciones de la memoria.

Aparecen astrocitos patológicos Tipo II de Alzheimer, con agrandamiento del núcleo, nucléolos prominentes y marginación de los patrones normales de cromatina (Figura 5).

## Evaluación clínica de la encefalopatía hiperamonémica. Escala de West Haven

Para la evaluación clínica cognitivo- neurológica de la hiperamonemia se utiliza una escala de uso muy difundido en hepatología, la escala de West Haven. Permite establecer la severidad del cuadro de encefalopatía de acuerdo a 5 grados:

**Grado 0** – Encefalopatía hepática mínima (anteriormente encefalopatía hepática subclínica)

Sin cambios en conducta o personalidad. Cambios mínimos en memoria, concentración, funciones intelectuales y coordinación. Sin asterixis (flapping tremor hepático)

**Grado 1**

Fallas leves de conciencia. Disminución del tiempo de atención. Fallas en sumas y restas. Hipersomnia. Insomnio o inversión del patrón de sueño. Euforia. Depresión. Irritabilidad. Confusión leve. Lentitud en la realización de pruebas mentales. Puede detectarse asterixis.

**Grado 2**

Letargia o apatía
Desorientación intermitente, preferentemente temporal. Conductas inapropiadas. Cambios evidentes de personalidad. Habla empastada. Asterixis evidente. Modorra. Letargia. Déficits groseros en el desempeño en pruebas mentales.

**Grado 3**

Somnolencia, pero se puede mantener despierto.
Inhabilidad para pruebas mentales. Desorientación témporo-espacial. Confusión marcada. Amnesia. Ocasionales arranques de ira. Habla incomprensible. Clonus. Nistagmo. Babinski +

**Grado 4**

Coma, con o sin respuesta a estímulos dolorosos.

(23) Escala modificada de Atterbury C E, Maddrey W C, Conn H O. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy: a controlled, double-blind clinical trial. Am J Dig Dis. 1978; 23(5):398-406.

### Trastorno cognitivo hiperamonémico inducido por ácido valproico. Encefalopatía grado 0 de la escala de West Haven

Aunque no existen estudios de prevalencia sobre trastornos neurocognitivos de este grado producidos por el ácido valproico, algunos autores presumen que son frecuentes. Se manifiestan como fallas en el desempeño motor, dificultades en los trabajos manuales en los que no se logra un desenvolvimiento pleno. Aparecen alteraciones mnésicas, con olvido frecuente de acontecimientos recientes, o extravío de objetos, y dificultades atencionales manifestadas a través del comienzo de varias acciones al mismo tiempo. También se presenta una mayor necesidad de descanso durante el día y alteraciones del sueño, con incremento del tiempo de latencia y acortamiento del dormir, incremento de los despertares nocturnos y mayor necesidad de siestas. Esto trae consecuencias y riesgos en actividades tales como el conducir vehículos o el manejo de máquinas o dificultades en cualquier otra situación que requiera de atención sostenida, como así también en la vida social. No obstante permanecen preservadas las actividades de autocuidado, como la higiene, la alimentación y tareas sencillas.

**FIGURA 5**

**Astrocito tipo II de Alzheimer**

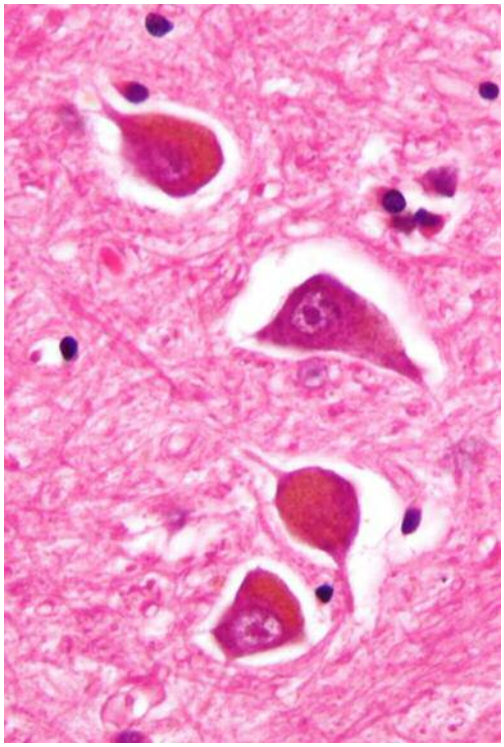


Foto obtenida del archivo personal de Sayus, A.

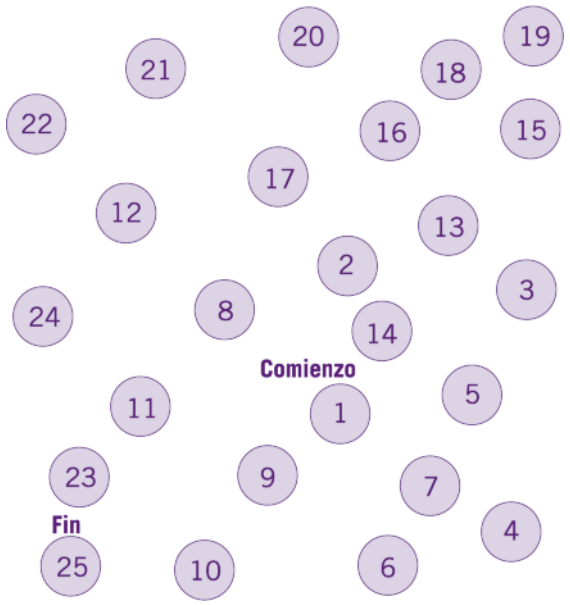
Existe cierto consenso acerca de las dificultades con las que el psiquiatra se encuentra cuando se trata de evaluar estas alteraciones, a veces sutiles, a pesar de que una hiperamonemia mantenga el interrogante.
A fin de evitar el predominio de impresiones subjetivas se ha tratado de buscar otros métodos de evaluación. Se destacan las pruebas neurocognitivas *Trail Making A Test*, que evalúa la velocidad psicomotora, y *Trail Making B Test*, que evalúa la función ejecutiva y la memoria de trabajo visuo-espacial (Figura 6 y Figura7).
A través de estas pruebas se han podido observar diferencias estadísticamente significativas en un mismo individuo realizando las evaluaciones con hiperamonemia y posteriormente sin hiperamonemia, con niveles de significancia < .001 (24). Cabe remarcar la necesidad de realizar estas pruebas con las correcciones necesarias de acuerdo a edad y nivel de educación, disponiéndose de pruebas de reemplazo para *pacientes analfabetos. Como ilustra la Figura 6, el Trail Making A Test* consta de veinticinco círculos numerados que deben unirse con un lápiz de acuerdo a su progresión. En la parte B del test (Figura 7) se muestran veinticinco círculos, 13 de los cuales contienen números y los otros 12 letras, y ambos círculos deben unirse, números y letras, también de acuerdo a su progresión.
Otros autores han pensado en el *Mini Mental Test (MMSE)* como posible herramienta de ayuda diagnóstica, obteniendo una p de 0.02 frente a determinaciones con y sin hiperamonemia, intraindividuos (25).
También mencionaremos el *Digit Symbol Test*, el *Line Tracing Test* y el WISC que podrían resultar de utilidad pero no están estandarizados.
Otro examen que puede realizarse es la evaluación de la onda P 300, cuya latencia tiene un retardo en los pacientes con encefalopatía hiperamonémica grado 0. Existen estudios experimentales que han demostrado un aumento de la concentración de glutamato extracelular en el hipocampo en modelos animales con hiperamonemia (26) (27). Si se considera que la onda P 300 está generada en el lóbulo temporal medial incluido el hipocampo, se puede suponer que ese incremento del glutamato puede generar un retraso en la latencia de dicha onda (28) (29) (30).

### Alteraciones neuroanatómicas y cognitivas en el trastorno bipolar

En el trastorno bipolar se han descripto alteraciones de la corteza prefrontal ventral, cingulada, subgenual, en el tálamo, en los ganglios basales y agrandamiento del núcleo amigdalino.

**FIGURA 6**

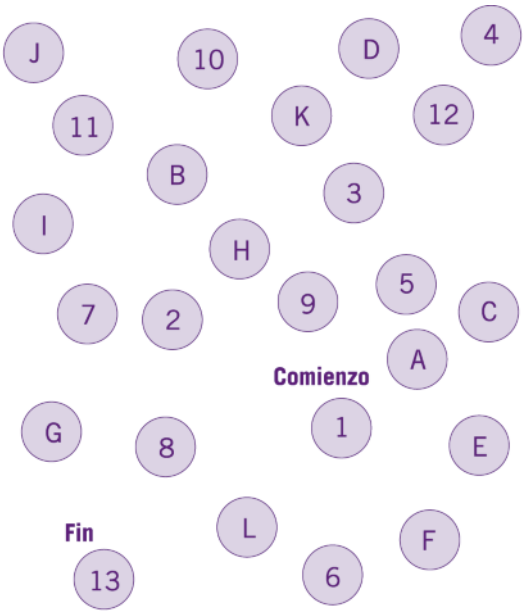
*Trail Making A*




Modificado de Corrigan JD, Hinkeldey MS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. J Clin Psychol. 1987;43(4):402–409.

**FIGURA 7**

*Trail Making B*




Modificado de Corrigan JD, Hinkeldey MS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. J Clin Psychol. 1987;43(4):402–409.

Varios autores sostienen la idea de un síndrome de desconexión fronto subcortical que tendría como correlato hiperintensidades de la substancia blanca en T2 en RMN, leucoaraiosis, y alteraciones de la substancia blanca periventricular y subcortical. Estos hallazgos fueron realizados en pacientes bipolares jóvenes, sin factores de riesgo vascular (31) (32).

Observaciones en paciente bipolares, que no recibieron medicación, sugieren déficits cognitivos y anormalidades subyacentes en la activación neuronal que no son primariamente atribuibles al uso de psicofármacos.

Los pacientes bipolares presentan fallas atencionales, ejecutivas y en la memoria de largo plazo, que podrían considerarse marcadores de rasgo, a diferencia de la impulsividad y la toma de riesgos pensados como marcadores de estado. En un estudio realizado con criterios muy estrictos se encontró que un 10% de los pacientes bipolares eutímicos presentan trastornos cognitivos. Entre un 20 y un 50% de los bipolares experimentan inhabilidades sociales relacionadas con fallas cognitivas persistentes, vinculadas a fallas de memoria, aprendizaje, disfunción ejecutiva, aún en remisiones clínicas (33) (34) (35).

## Conclusiones y recomendaciones

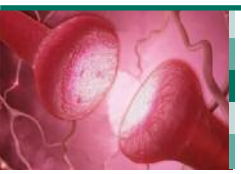
Existe en el tratamiento de los pacientes bipolares una preocupación acerca de la calidad de vida, vinculada a la posibilidad de estabilización del trastorno del ánimo, cuestión en la que intervienen factores biológicos, vinculares familiares - sociales y laborales, todos ellos en una constante interacción. La farmacoterapia juega un rol muy importante en ese propósito. Pero la calidad de vida no se mide solamente por la remisión de los episodios depresivos o maníacos, sino por las posibilidades de un desempeño más pleno familiar y socio-laboral. Como hemos mencionado, un importante porcentaje de pacientes experimentan inhabilidades sociales, de las que deberíamos poder distinguir aquellas que corresponden a la presencia de síntomas subclínicos, de las que persisten a pesar de la eutimia, y de aquellas otras que pueden deberse al uso de fármacos estabilizantes. El ácido valproico, dentro de la práctica psiquiátrica, es un fármaco de probada eficacia en los episodios maníacos y mixtos, en cicladores rápidos (36), pero también se usa en el control de la impulsividad y de la agresividad en los trastornos de la personalidad (37) y en los pacientes esquizoafectivos (38). Es importante dentro del monitoreo de laboratorio la realización de hemogramas con recuento de plaquetas, glucemia, amilasemia, hepatograma, ionograma, dosaje del fármaco en sangre (Rang. Terap.50-110ug /ml), test de embarazo, y amonemia. Así mismo se indagará acerca de los hábitos alimentarios, ya que los vegetarianos son más proclives a las elevaciones del amonio por déficits de carnitina en sus dietas y también los son aquellos pacientes que en forma concomitante con el ácido valproico reciben fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y topiramato. En caso de presentarse hiperamonemias deberán diferenciarse aquellas que no son sintomáticas, que deben vigilarse, de aquellas que si los son y que requieren la realización de test neurocognitivos. En caso de confirmarse las alteraciones neurocognitivas cabe la posibilidad de reducir la hiperamonemia con la administración de L-carnitina por vía oral de 1 a 2 gr diarios. De fracasar esta terapéutica deberá evaluarse la suspensión del fármaco. Debe tenerse en cuenta que la encefalopatía hiperamonémica severa es un cuadro infrecuente y de características idiosincráticas, y que las encefalopatías de grado 0, cuando se dan con valores terapéuticos de ácido valproico, no evolucionan

hacia cuadros más severos, por lo menos en lo reportado en la literatura científica. Cuestión que no ocurre con las encefalopatías hiperamonémicas debidas a enfermedades hepáticas y otras, las que pueden tener un vaivén desde los síntomas leves a los más severos y viceversa.

Los estudios neuropsicológicos pueden permitir diferenciar un deterioro cognitivo propio de la enfermedad bipolar en eutimia de aquel que es producto de la hiperamonemia. El primero tiene un patrón de características fronto-subcorticales, y el segundo más preponderantemente corticales. Cabe aclarar que las evaluaciones neurocognitivas deben ser hechas por profesionales altamente capacitados tratando de realizar una evaluación global. Aunque no es imprescindible, puede ser de utilidad la realización de esas pruebas al comienzo del tratamiento de un paciente bipolar para tener una referencia de comparación.

**Referencias bibliográficas**


1. Wormer Eberhard J. Depresión y Manía. Vivir con emociones extremas. Pág. 86-87. Ediciones Robinbook 2004 Barcelona. España.
2. López Muñoz F. – Álamo C. Historia de la Psicofarmacología. TomoII Pág. 772-776 Editorial Panamericana 2007 Madrid. España.
3. Kralj C. Bertera H. Estabilizadores del ánimo. Parte II. Antiepilépticos de utilidad en el tratamiento del Trastorno bipolar. Tratado de psicofarmacología y neurociencia: trastornos del estado de ánimo y bipolaridad. Trastornos psiquiátricos y cognitivos en la epilepsia. Director Zieher L. M. 1ª. Ed. Buenos Aires:Sciens, 2011 pag.57-102.
4. Grayson D, Kundakovic M, Sharma R. Is there a furure for histone deacetylase inhibitors in the pharmacotherapy of psychiatric disorders? Molecular Pharmacology 2010. 72(2): 126-135.
5. Stefan M, Bavli S. Recurrent Stupor Associated with Chronic Valproic Acid Therapy and Hyperammonenia. Hospital Physician March/April 2009. 47: 17-20.
6. Murphy J V, Marquardt K. Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid. Arch. Neurol. 1982; 39:591-2.
7. Raja M, Azzoni A: Valproate-induced hyperammonaemia. J Clin Psychopharmacol 2002; 22:631–633.
8. Carr B, Shrewsbury K. Hyperammonemia Due to Valproic Acid in de Psychiatric Setting. Am J Psychiatry 164; 7: 10.
9. Riva R, Albani F, Gobbi G, Santucci M, Baruzzi A. Carnitine disposition before and during valproate therapy in patients with epilepsy. Epilepsia. 1993 Jan-Feb;34(1):184-7.
10. Hye Y K. Renal Handling of Ammonium and Acid Base Regulation Electrolytes & Blood Pressure 7:9-13, 2009 9.
11. Ferrier B, Martin M,. Baverel G. Valproate-Induced Stimulation of Renal Ammonia Production and Excretion in the Rat J. Clin. Chem. Clin. Biochem. Vol. 26,1988, pp. 65-67.
12. Brusilow S W, Koehler R C, Traytsman R J, Cooper A J L. Astrocyte Glutamine Syntethase: Importance in Hyperammonemic Syndromes and Potencial Target for Therapy. Neurotherapeutics 2010. Vol 7 Nº 4 October: 452-470.
13. Butterworth R F. Glutamate transporters in hyperammonemia. Neurochemistry International 2002. 41: 8185.
14. Bélanger, M., Desjardins, P., Chatauret, N., Butterworth, R.F. Loss of expression of glial fibrillary acidic protein in acute hyperammonemia.2002 Neurochem. Int. 41: 155–160.
15. Takanashi J, Barkovicha J, Cheng S F, Kostiner D, Baker J C, Packman S. Brain MR Imaging in Acute Hyperammonemic Encephalopathy Arising from Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency. AJNR 2003 24:390-393.
16. Skowrońska M, Albrecht J. Alterations of Blood Brain Barrier Function in Hyperammonemia: An Overview. Neurotox Res. 2012 February; 21(2): 236–244.
17. Clemmesen, J.O., Larsen, F.S., Kondrup, J., Hansen, B.A., Ott, P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. 1999 Hepatology 29, 648–653.
18. Bélanger M, Ahboucha S, Desjardins P, Butterworth R S. Upregulation of peripheral-type(mitochondrial) benzodiazepine receptors in hyperammonemic syndromes: consequences for excitability. Advances in Molecular and Cell Biology 2004. Vol 31:pages 983-997.
19. Zwingmann, C., Desjardins, P., Michalak, A., Hazell, A.S., Chatauret, N., Butterworth, R.F., 2002. Reduced expression of the astrocytic glycine transporter Glyt-1 in acute liver failure. Metab. Brain Dis. 17, 263–274.
20. Margulies, J.E., Thompson, R.C., Demetriou, A.A., 1999. Aquaporin-4 water channel is upregulated in the brain in fulminant hepatic failure. Hepatology 30, 395A.
21. Knecht, K., Michalak, A., Rose, C., Rothstein, J.D., Butterworth, R.F., 1997. Decreased glutamate transporter (GLT-1) expression in frontal cortex of rats with acute liver failure. Neurosci. Lett. 229, 201–203.
22. Zwingmann, C., Desjardins, P., Michalak, A., Hazell, A.S., Chatauret, N., Butterworth, R.F., 2002. Reduced expression of the astrocytic glycine transporter Glyt-1 in acute liver failure. Metab. Brain Dis. 17, 263–274.
23. Atterbury C E, Maddrey W C, Conn H O. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy: a controlled, double-blind clinical trial.Am J Dig Dis. 1978; 23(5):398-406.
24. Correa E, Alonso Ortega G, Risco L, Ivanovic Zuvic F. Trial Making Test in bipolar patients with hyperammonemia secondary to valproic acid. Trastor. ánimo 2006;Vol 2, Nº 2:81-82.
25- Herrera F, Correa E, Velásquez V. Neurocognition in valproic acid induced hyperammonemia: L-carnitina treatment effect. Trastor. ánimo 2006; Vol 2 Nº 2:113-120.
26. Hamberger A, Nyström B. Extra and intracellular amino acids in the hippocampus during development of hepatic encephalopathy. Neuro¬chem Res 1984;9:1181-92.
27. McArdle P, Penning DH, Dexter F, Reynolds JD. Flumazenil does not affect the increase in rat hippocampal extracellular glutamate con¬centration produced during thioacetamide-induced hepatic encephalo¬pathy. Metab Brain Dis 1996;11:329-42.
28. Halgren E, Squires N, Wilson C, Rohrbaugh J, Bab T, Crandall P. Endogenous potentials in the human hippocampal formation and amyg¬dala by infrequent events. Science 1980;210:803-5.
29. Mccarthy G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD. Task-de¬pendent field potentials in human hippocampal formation. J Neurosci 1989;9:4253.
30. Bragagnolo M A, Teodoro V, Mendonça Lucchesi L, Ferreira Santos R, de Castro Amaral Feldner A C, Campanha da Rocha Ribeiro T, Tufik S, Kondo M. Correlation between ammonia and event-related evoked potentials (P300) in cirrhotic patients. Rev Neurocienc 2009; 17 (2) : 122-27.
31. Dupont R M, Jernigan T L, Heindel W, Butters N, ShaferK , Wilson T, Hesselink J,Gillin J C. Magnetic Resonance Imaging and mood disorders, Arch Gen Psychiatry 1995b; 52 (9):747-755.
32. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 1997 Sep; 96(3):157-68.
33. Glahn D C, Bearden C E, Barguil M, Barret J, Reichenberg A, Bowden C L, Soares J C, Velligan D I. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. Biol Psychiatry 2007 Oct 15;62 (8): 910-16.
34. Ferrier I N, Stanton B R, Kelly T P, Scott J. Neuropsychological function in eutimic patients with bipolar disorder. B J Psych. 1999. 175:245-251.
35. Schneider J J, Candiago R M, Rosa A R, Ceresér K M, Kapczinski F. Cognitive impairment in a brazilian sample of patients with bipolar disorder. Rev. Bras. Psiquiatr. Sept. 2008. Vol. 30 nº 3. Sao Paulo.
36. Calabrese J R, Markovitz P J, Kimmel S E, Wagner S C. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid cycling bipolar patients. J Clin Psychopharmacol. 1992 12(1Suppl):53S-56S.
37. Kavoussi R J, Coccaro E F, Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. J.Clin. Psychiatry 1998. 59(12): 676-80.
38. Bogan A M, Brown E S, Suppes T. Efficacy of divalproex therapy for schizoaffective disorder. J. Clin. Psychopharmacol. 2000. 20(5): 520-2.



**Dra. Olga Bondolfi**
Médica Especialista en Psiquiatría.
Magister en Psiconeurofarmacología Universidad Favaloro.
Integrante del Grupo de Psicofarmacología.
Peña 2225 2° "C" CABA. CP 1126 Tel: 4805-1179
olgabondolfi@hotmail.com

**Fecha de recepción:** 31 de octubre de 2011
**Fecha de aceptación:** 9 de enero de 2012

# Disfunción del transportador de glutamato

## *Glutamate Transporter disfunction*

**Resumen**

El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio, está involucrado en mecanismos de plasticidad sináptica, memoria y muerte neuronal o glial.

La regulación de los niveles extracelulares de glutamato en el cerebro es imprescindible para el normal funcionamiento del mismo. En los últimos años, a partir de la clonación de las proteínas transportadoras de glutamato (transportador vesicular y transportador de aminoácidos excitatorios) fue posible el estudio de su fisiología, de los factores que modulan su actividad y los efectos de su disfunción, relacionados con diversas patologías del sistema nervioso.

Nos proponemos una revisión bibliográfica del tema, destacando la importancia de la interacción entre la astroglia y la actividad neuronal, las funciones de los EAAT, como prevención de la acumulación potencialmente tóxica del glutamato extracelular y los potenciales mecanismos que pueden conducir a su disfunción.

Luego revisaremos los hallazgos en humanos que sostienen la evidencia del rol de los EAAT y VGLUT en algunas enfermedades neurodegenerativas.

Destacaremos también aquellos casos, siempre vinculados a situaciones patológicas, donde en lugar de recaptura se produce liberación de glutamato desde los astrocitos, inclusive por exocitosis, como se descubrió en los últimos años.

Finalmente, haremos mención de investigaciones recientes a nivel del promotor del EAAT 2, y la posibilidad de utilizar activadores de la transcripción, que aumenten selectivamente su expresión, como posibles agentes terapéuticos que limiten la neurotoxicicidad.

**Palabras clave**

Transportador de glutamato (EAAT) – Transportador vesicular de glutamato (VGLUT) – Disfunción – Excitotoxicidad – Enfermedades neurológicas.

***Abstract***

*Glutamate, the major excitatory neurotransmitter, is involved in synaptic plasticity, memory and neuronal or glial death.*

*The regulation of extracellular levels of glutamate in the brain is essential for normal functioning. In recent years, from the cloning of glutamate transporter proteins (Vesicular Transporter and Excitatory Amino Acid Transporter) was possible to study their physiology, factors that modulate its activity and effects of its dysfunction, associated with various pathologies of the nervous system.*

*We propose a bibliographic review, emphasizing the importance of interaction between astroglia and neuronal activity, the EAAT functions, such as prevention of potentially toxic accumulation of extracellular glutamate and the potential mechanisms that may lead to their dysfunction.*

*We will also review the findings in humans that support the evidence of the role of EAAT and VGLUT in some neurodegenerative diseases.*

*We highlight those cases, almost always associated with pathological situations, where instead of recapture, glutamate release occurs from astrocytes, including by exocytosis, as was found in recent years.*

*Finally we mention recent research at the level of EAAT 2 promoter, and the possibility of using activators of transcription, selectively increase its expression, as potential therapeutic agents that limit the neurotoxicity.*

***Key words***

*Glutamate transporter (EAAT) – Vesicular glutamate transporter (VGLUT) – Disfunction – Excitotoxicity – Neurologic disorders.*

Bondolfi, Olga. "Disfunción del transportador de glutamato". *Psicofarmacología* 2012;72:29-37.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en **www.sciens.com.ar**

## Introducción

Durante la década de los 90, el concepto de excitoxicidad, vinculado al origen de varias patologías neurológicas, se amplió y se llegó a una aproximación más clara de su fisiopatología tras la clonación molecular de las proteínas transportadoras para glutamato, conocidas como transportadores de Aminoácidos Excitatorios (EAAT).

La clonación de los transportadores de glutamato y la descripción de sus características funcionales ha permitido entender, en forma clara y precisa los mecanismos de remoción del glutamato sináptico, vislumbrando así las posibles implicaciones patológicas que podría tener la alteración de los sistemas transportadores como mecanismo generador de excitotoxicidad.

El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio, está involucrado en mecanismos de plasticidad sináptica, memoria y muerte neuronal o glial.

Es almacenado dentro de las neuronas en vesículas sinápticas por acción del Transportador vesicular de Glutamato (VGLUT), y luego de su liberación, ejerce sus efectos a través de receptores ionotrópicos y metabotrópicos.

Los efectos sinápticos del glutamato son rápidamente terminados por la acción del Transportador de alta afinidad para los Aminoácidos Excitatorios (EAAT), localizado en la membrana plasmática de astrocitos y neuronas.

Las alteraciones en la función o expresión de estos transportadores han sido implicadas en la fisiopatología de múltiples enfermedades neurodegenerativas:

Diferentes grados y variantes de disfunción de los EAAT se han observado en: Isquemia - Epilepsia - Esclerosis Múltiple - Esclerosis Lateral Amiotrófica - Infección VIH - Sindromes hiperamonémicos.

La pérdida de VGLUT ha sido reportada en enfermedad de Parkinson y en enfermedad de Alzheimer.

Haremos una revisión de la fisiología y regulación de los transportadores de glutamato, y de los hallazgos de las alteraciones observadas en algunas enfermedades neurodegenerativas (1, 2), así como de las nuevas perspectivas en el desarrollo de fármacos que aumenten la transcripción del promotor del EAAT 2, como estrategia neuroprotectora.

## La importancia de la interacción glial en la actividad neuronal

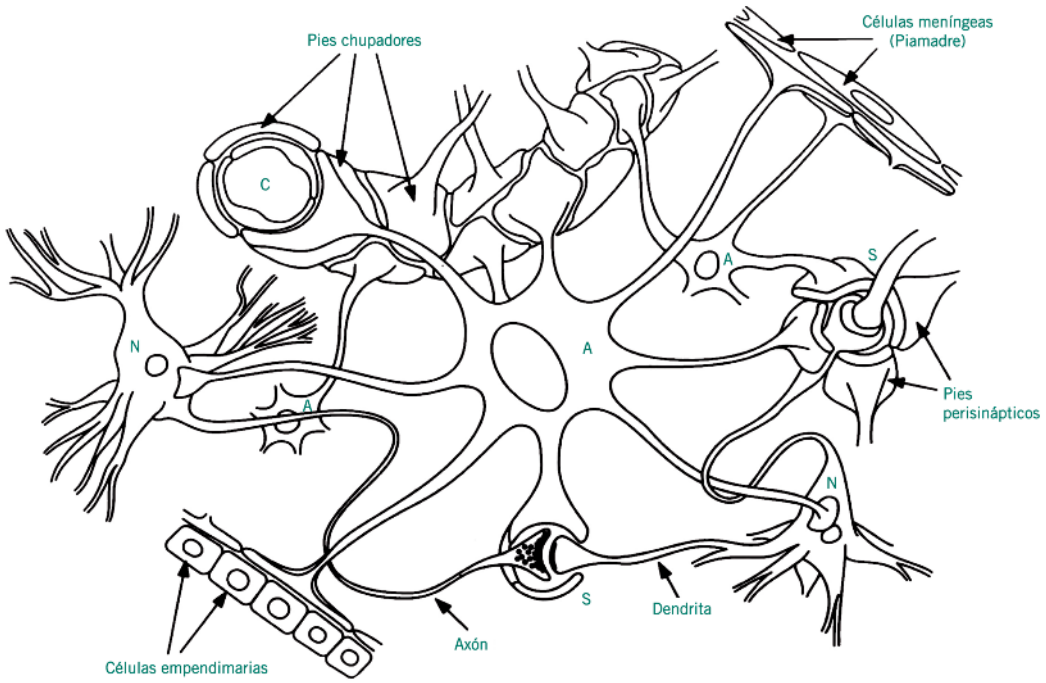
Las células gliales del córtex cerebral de mayor importancia desde un punto de vista funcional y metabólico son los astrocitos protoplasmásticos. Estos se caracterizan por su morfología estrellada e irregular, que se adapta a los intrincados espacios existentes entre las prolongaciones dendríticas y axónicas neuronales (Figura 1).

Los astrocitos protoplasmáticos poseen una alta dotación enzimática, elevado contenido de mitocondrias y gran variedad de canales iónicos y transportadores, que sugieren su rol relevante en el control de la homeostasis del medio neuronal.

La importancia funcional de los astrocitos dentro del metabolismo cerebral comenzó a sospecharse cuando se observó mediante microscopía electrónica, que los “pies chupadores” o “pies perivasculares” no sólo envolvían a los capilares cerebrales, sino también a las sinapsis del neuropilo. Se supuso que la disposición de los astrocitos, a modo de interfase celular entre las sinapsis y los capilares cerebrales implicaba una función de regulación del metabolismo neuronal (3, 4, 5).

**FIGURA 1**

**Esquema del astrocito protoplasmático**




Modificado de fisiopatología de las células gliales en la isquemia cerebral. Pascual J.M. y col. Neurocirugía 2000, 11: 247-259.

## Estructura y función de los transportadores de glutamato

El glutamato es liberado no sólo en la sinapsis. También puede ser liberado extrasinápticamente (como desarrollaremos más adelante en este trabajo) por exocitosis, intercambio cistina-glutamato y canales aniónicos regulados por volumen.

Sin embargo, la mayor parte del glutamato es liberado sinápticamente y transita a través del ciclo glutamato-glutamina, antes de ser nuevamente re-almacenado en las vesículas sinápticas (6, 7).

El glutamato, dentro del astrocito es convertido en glutamina, por acción de la glutamina sintetasa; la glutamina es luego transportada a las neuronas, para transformarse en glutamato por efecto de la enzima glutaminasa.

El glutamato, finalmente, es introducido en las vesículas sinápticas para su almacenamiento por acción de VGLUT (8) (Figura 2).

Los Transportadores de glutamato pertenecen a dos familias, y cumplen funciones diferentes:

### Transportador Vesicular de Glutamato (VGLUT)

Pertenece a la importante familia de los transportadores solubles (*solute carrier family*, SLC 17), y consiste en una cadena de alrededor de 600 aminoácidos, con una topología transmembranar de 8 a 10 dominios. La entrada del glutamato a la vesícula es mediada por una ATPasa vesicular, por cuya acción ingresa un H+ junto con la molécula de glutamato.

Existen tres isoformas:

- VGLUT 1, VGLUT 2: selectivamente expresadas en las terminales presinápticas glutamatérgicas
- VGLUT 3: expresada en el soma y dendritas de neuronas glutamatérgicas y no glutamatérgicas, y en los astrocitos (9, 10, 11).

La expresión de VGLUTs está regulada durante el desarrollo neural, expresándose VGLUT 1 predominantemente en la corteza cerebral, cerebelar e hipocampo, y VGLUT 2 en las neuronas subcorticales (12).

En el SNC adulto el 80 % del total de la captación vesicular de glutamato la realiza el VGLUT 1.

### Transportadores de Aminoácidos Excitatorios Na+ dependientes (EAAT)

Son esenciales para el mantenimiento de la transmisión excitatoria sináptica normal y determinan el tiempo de la activación del receptor de glutamato. Pertenecen a la familia de SLC1 que también incluye a los transportadores de aminoácidos neutros.

El estudio de su estructura y función tuvo importantes avances desde 1992, fecha en que fueron identificados en el cerebro de la rata tres de los genes que codifican a estos transportadores de membrana:

GLAST, o transportador de glutamato y aspartato; GLT-1, transportador de glutamato 1 y EAAC1, *Excitatory Aminoacid Carrier* 1 (13, 14, 15).

En 1994 fueron identificados los tres primeros transportadores en humanos, EAAT 1, EAAT 2 y EAAT 3, homólogos de los anteriormente clonados en el cerebro de la rata (16).

Posteriormente fueron identificados dos nuevos subtipos de transportadores Na+ dependientes: EAAT 4, abundante en las células de Purkinje del cerebelo, y el EAAT 5 que se expresa en la retina (17, 18).

Resumiendo su localización:

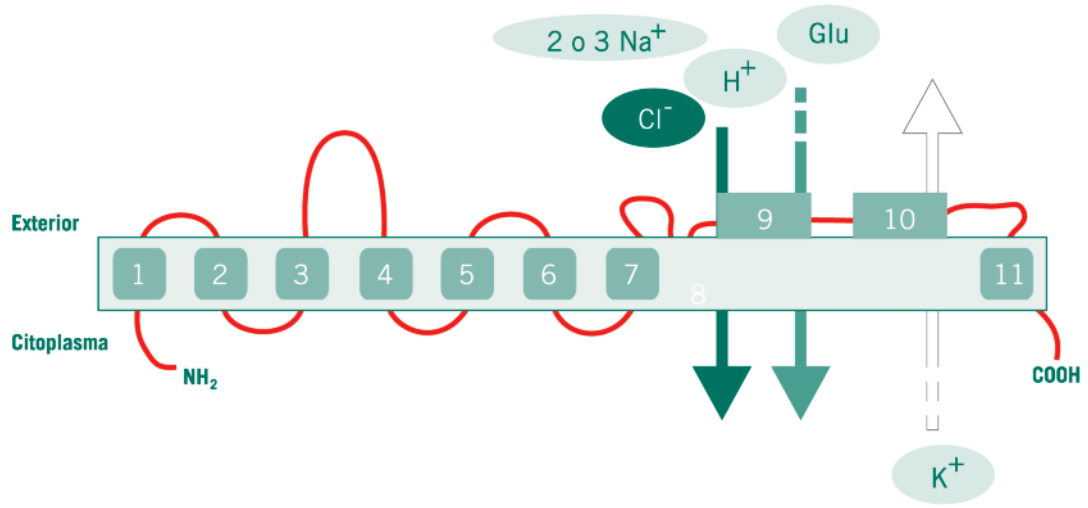
- EAAT 1 y EAAT 2, se expresan en astrocitos.
- EAAT 3 y EAAT 4, en neuronas (el 4 en las cel. de Purkinje en el cerebelo).
- EAAT 5, en los fotorreceptores y en las células bipolares de la retina.

## Estructura y función de los EAATs

Los cinco transportadores de glutamato Na+ dependientes son polipéptidos en un rango de 500-600 aminoácidos (19). Su topología transmembranar consiste en 6 a 8 dominios,

**FIGURA 2**

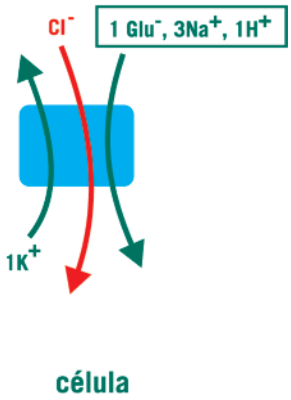
**Estructura de los EAAT, según Seal y Amara**




Modificado de Shigeri y col. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. Brain Research Reviews 2004, 45:250-265.

**FIGURA 3**

**Mecanismo secuencial con el que operan los EAATs**




Modificado de Jiang J., Amara S. New views of glutamate transporter structure and function: Advances and challenges. Neuropharmacology XXX. 2010, 1-10.

uno o dos loops re-entrantes, con N y C terminales citoplasmáticos (20) (Figura 3).

Los EAATs no solamente transportan glutamato con alta afinidad, sino que también parecen activar la conductancia al cloro (especialmente los EAAT 4 y EAAT 5) (21).

Por cada ciclo de transporte, una molécula de glutamato es tomada junto con 2 o 3 iones Na+, con la salida de un ion K+ (22,23).

Los EAAT operan por un mecanismo secuencial, que cumple un ciclo:

- Primeramente se produce la entrada de la molécula de glutamato en la célula, en co-transporte con 3 Na+ y 1 H+.
- Luego se produce el contratransporte del ion K+.
- Adicionalmente, sobre todo en EAAT 4 y EAAT 5, se produce alta conductancia de Cl- (24).

EAAT 3 y EAAT 4 se localizan predominantemente fuera de la sinapsis, en la membrana perisináptica o en las espinas dendríticas, en contacto con las células gliales.

Los EAATs localizados en la membrana de las células gliales son los responsables de la recaptura de la mayor parte del glutamato liberado en la sinapsis. El EAAT 2 es el más abundante en el telencéfalo, incluyendo la corteza cerebral, el estriado y el hipocampo, donde lleva a cabo la recaptura del 95 % del glutamato sináptico (25, 26).

Los EAATs de la astroglia tienen varios e importantes roles, que incluyen:

1) La terminación de los efectos sinápticos del glutamato.

2) La prevención de la acumulación potencialmente tóxica del glutamato extracelular.

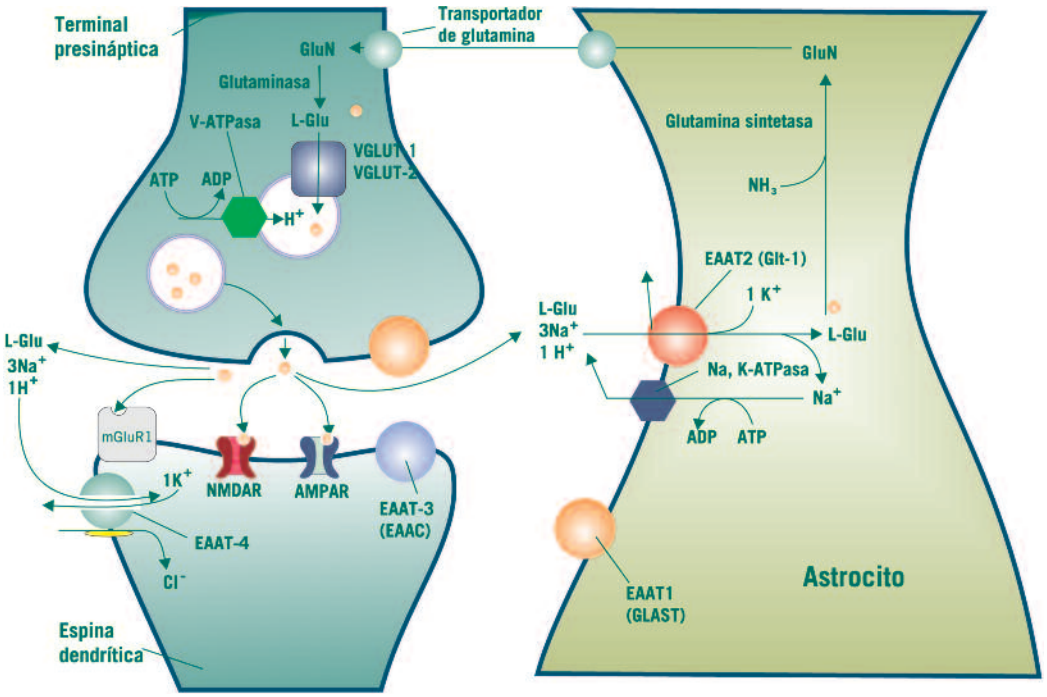
3) Proveer de glutamato al astrocito para la síntesis de glutamina, involucrada en la detoxificación del amonio y en el ciclo glutamina-glutamato.

4) EAAT 1 y EAAT 2 también se expresan en los podocitos, alrededor de los capilares sanguíneos, permitiendo la salida de glutamato extracelular del cerebro a la sangre, como un adicional mecanismo de neuroprotección.

5) Los EAATs neuronales, EAAT 3 y EAAT 4 tienen especial importancia en ciertas neuronas glutamatérgicas donde controlan la activación de los receptores glutamatérgicos metabotrópicos y limitan el *spillover* de glutamato entre las sinapsis adyacentes. El EAAT 4, específicamente localizado en las células de Purkinje del cerebelo tiene el rol de limitar la activación de receptores glutamatérgicos metabotrópicos involucrados en mecanismos de plasticidad sináptica (27).

**FIGURA 4**

**Distribución y mecanismos del Transportador Vesicular de Glutamato (VGLUT) y del Transportador de Aminoácidos Excitatorios (EAAT)**




Modificado de Benarroch E. Glutamate transporters: Diversity, function, and involvement in neurologic disease. Neurology 74 January 19, 2010.

Los oligodendrocitos también expresan EAATs, incluídos EAAT 1, EAAT 2 y EAAT 3, este último siempre considerado como un transportador de glutamato sólo neuronal. En estudios realizados en oligodendrocitos de rata se comprobó que es el responsable del 50 % de la re-captura de glutamato en la sustancia blanca.

Estos transportadores que se expresan en los oligodendorcitos podrían tener un rol en el mantenimiento de la homeostasis del glutamato durante el neurodesarrollo, dado que estudios experimentales muestran que la expresión del GLT-1 (EAAT 2) en los astrocitos se desarrolla con posterioridad (28, 29).

## Implicancias clínicas

### Déficit de la actividad de los EAAT, excitotoxicidad y neurodegeneración

Debido al rol crítico de la neurotransmisión glutamatérgica en los mecanismos de excitotoxicidad se puede vincular los déficits en las actividades de estas proteínas transportadoras con una amplia gama de desórdenes neurológicos como los ocurridos en la isquemia cerebral, epilepsia, enfermedades desmielinizantes y neurodegenerativas, sobre lo cual existen reportes tanto en modelos experimentales como evidencia en humanos.

Existen varios potenciales mecanismos que pueden conducir a la disfunción de los EAAT:

1) Anormalidades en la expresión

En el nivel transcripcional, fue un importante hallazgo la identificación del promotor EAAT 2 en humanos (Su y col, 2003) (30). Posteriores estudios han demostrado que algunas sustancias pueden afectar la expresión del promotor, por ejemplo, el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) produce un incremento transcripcional, y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa) inhibe la transcripción del EAAT 2.

La identificación del promotor provee información que podría ser utilizada en la investigación de futuros agentes farmacológicos que aumenten la transcripción del EAAT 2 ofreciendo estrategias neuroprotectoras.

2) Anormal *splicing* del ARNm - (Figura 5)

El *splicing* alternativo o "emplame alternativo" es un proceso de edición postranscripcional que se produce tras la obtención del ARN mensajero primario. No todo el ADN que se transcribe en el mensajero primario va a ser traducido. Existen regiones de ADN que no codifican aminoácidos, conocidas como intrones, y los fragmentos que sí van a codificar la secuencia de aminoácidos de la futura proteína son los exones. Diferentes variantes de unión de los exones darán lugar a distintas isoformas de la proteína madura, mediante el *splicing* alternativo.

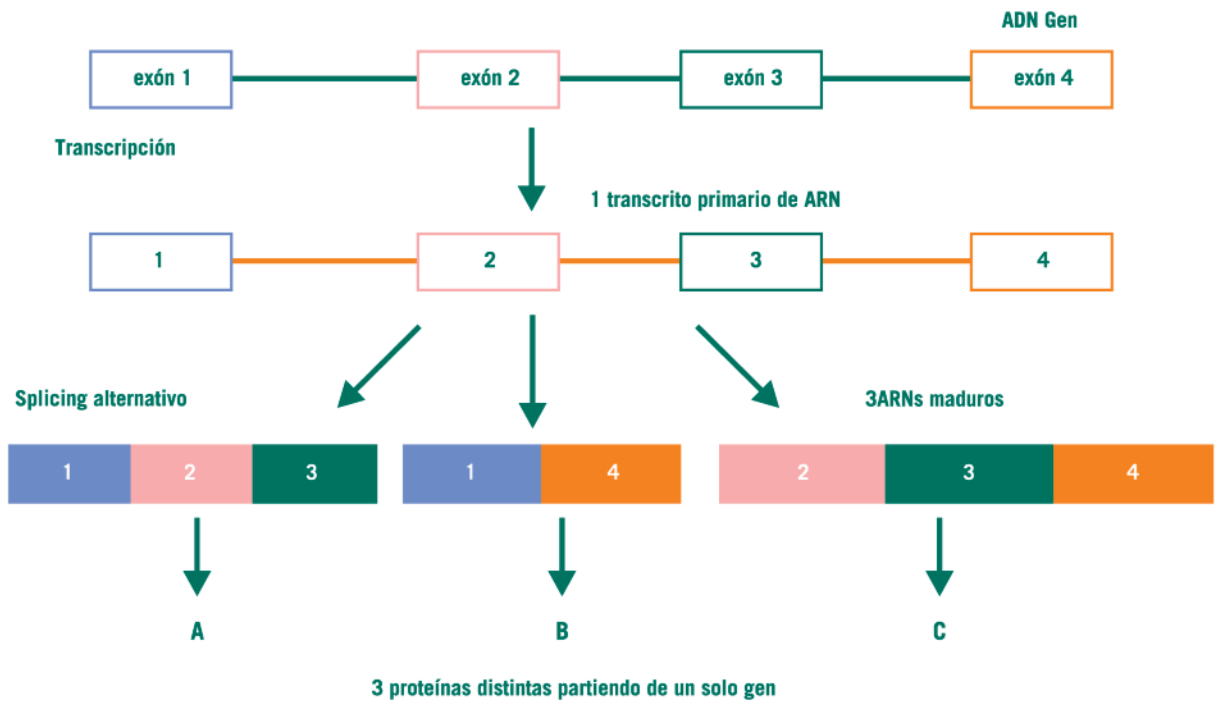
Las alteraciones de este tipo son frecuentes en EAAT 1 y EAAT 2. Se generan diferentes proteínas, cuyas propiedades varían. *Splicing* anormales del ARNm en el EAAT 2 resultan en ARNm truncados que conducen a la producción de proteínas EAAT 2 truncadas, con una reducción del nivel funcional del transportador. Se han descripto estas alteraciones en la esclerosis lateral amiotrófica esporádica y en la epilepsia temporal (sin esclerosis del hipocampo) (31, 32, 33).

3) Anormal fosforilación de proteínas

Cuando no se produce la fosforilación del EAAT 2 por la PKC en los astrocitos (34).

**FIGURA 5**

***Splicing* Alternativo**




Modificado de http:// Medicina Molecular.

4) Reducida capacidad de transporte

Estaría producida por la menor expresión de transportadores con su capacidad funcional normal. En la esclerosis lateral amiotrófica los EAAT 2 pueden disminuir en un 95 %, proliferando los EAAT2b, sin capacidad funcional (35).

5) Operación reversa del EAAT

Normalmente, el gradiente de concentración favorece el transporte de glutamato hacia el astrocito, pero, durante eventos patológicos tales como la **isquemia**, la perturbación de las condiciones iónicas (ej. aumento del K+ extracelular) puede favorecer el transporte en reversa (36).

6) Necesidad de una activación adecuada del EAAT

Los EAATs requieren para su activación la presencia de proteínas asociadas a los transportadores de glutamato (GTRAPs): son proteínas endógenas, localizadas en la membrana y en el citoplasma de numerosas células del SNC que regulan el tráfico de los EAATs dentro de la célula hacia la membrana. La traslocación a la membrana de los EAATs es un proceso clave en la regulación funcional de estos transportadores (36).

**Regulación de la transcripción, procesamiento del ARN mensajero (ARNm) y de la traducción**

• Uno de los ejemplos de regulación de la expresión de estos transportadores se observa en un polimorfismo descripto en el EAAT 2, que afecta al promotor de esta proteína. Este polimorfismo se asocia con altos niveles de glutamato y determina en pacientes que han sufrido isquemia cerebral un mayor deterioro neurológico. En estos pacientes, la magnitud del daño por excitotoxicidad estaría determinada genéticamente por el déficit en la recaptura del glutamato en la sinapsis (37).

• Se describen diferentes ARNm para EAAT 2 y 3, lo que indica que estos ARNm sufren *splicing* alternativo (corte y empalme).

• Se ha visto además, que los niveles del ARNm no se corresponden con los niveles de proteínas, lo que indica que se produce una regulación a nivel de la traducción (34).

**Regulación postraduccional**

Se han descripto dos posibles modificaciones postraduccionales:

• 1) Fosforilación de EAAT 2 por PKC en astrocitos, que produce un aumento de la recaptación de glutamato cuando este transportador está fosforilado en un sitio específico de residuos de serina (mecanismo descripto por Casado y col. en 1993).

• 2) También se ha demostrado que la N-glucosilación de EAAT 3 parece ser esencial para su inserción en la membrana y su correcta actividad (39).

**Hallazgos en humanos que sostienen la evidencia del rol de los EAAT en algunas enfermedades neurológicas**

Isquemia

Como se mencionó anteriormente, en un estudio de Mallolas J y col. (2006) se reveló la existencia de un polimorfismo funcional en el promotor del EAAT 2, que determina disminución de su actividad, asociada con elevados niveles de glutamato.

Los pacientes que tienen ese polimorfismo, presentan una mayor tendencia hacia una mala evolución neurológica postisquemia (37).

Inage y col. (1998) en un estudio de hipoxia neonatal e injuria isquémica, encontraron disminuida la expresión cerebelar de EAAT 1 y EAAT 4. Los autores postulan que estas reducciones se deben a la vulnerabilidad selectiva de las células de Purkinje a la hipoxia y la isquemia, y a la particular riqueza del EAAT 1 en el cerebelo (40).

Epilepsia

Como se mencionó anteriormente, se ha encontrado acumulación de variantes de *splicing* del EAAT 2 en el hipocampo de pacientes con epilepsia temporal, sin esclerosis hipocampal (33).

En pacientes operados por ser médicamente refractarios al tratamiento, se encontró disminución del EAAT 2 en el hipocampo con esclerosis (41).

Esclerosis múltiple

Se observó aumento de la concentración de glutamato en lesiones agudas de la sustancia blanca por reducción de la expresión de EAAT 1 y EAAT 2 en oligodendrocitos, presumiblemente por acción del Factor de Crecimiento Tumoral-alfa (TNF-alfa) citoquina proinflamatoria que se manifiesta durante la enfermedad, y tiene acción inhibitoria sobre la expresión de los transportadores de glutamato (42).

Esclerosis lateral amiotrófica

Desde 1998, en trabajos de Lin CL y col. se describen alteraciones de los transportadores de glutamato en la ELA esporádica: pérdida de EAAT 2 en la corteza motora y en la médula espinal (que llega al 95 %), aumento de la concentración de glutamato, excitotoxicidad neuronal y degeneración.

También se observan múltiples EAAT 2 ARNm aberrantes en las áreas afectadas, que determinan la abundante presencia de los EAAT2b, sin capacidad funcional para la re-captura de glutamato (32).

Enfermedad de Alzheimer

Se observa una importante disminución de VGLUT 1 y 2 en la corteza prefrontal. La reducción de VGLUT 1 fue especialmente correlacionada con el grado de deterioro cognitivo.

Infección por VIH, y patología neurodegenerativa

En modelos animales de infección VIH (infección con SIV en monos rhesus) se observó una progresiva alteración de los EAAT 1 y 2, con una importante disminución de la misma en los animales que desarrollaron rápida inmunodeficiencia.

Se observó también un incremento de la concentración del glutamato extracelular en el putamen de los animales infectados, muy vulnerable a la acción de la gp 120.

Estudios previos han demostrado que el TNF-alfa liberado por la microglia activada inhibe la recaptura de glutamato por los astrocitos, y que está producido en abundancia durante la infección VIH (43).

Wang y col. (2003) testearon los efectos del VIH y la proteína gp120 sobre la recaptura de glutamato y la expresión de los transportadores EAAT 1 y EAAT 2 en astrocitos humanos fetales *in vitro*, comprobando una *down regulation* del gen del transportador.

Estas alteraciones en la re-captura del glutamato en la sinapsis estaría entre los mecanismos que llevan a la neuroinflamación y procesos neurodegenerativos en los pacientes afectados por el VIH (44).

## El transportador de glutamato en la hiperamonemia

Estudios realizados en roedores expuestos a hiperamonemia aguda comprobaron una significativa reducción de GLAST y GLT-1 (homólogos del EAAT 1 y EAAT 2 en humanos).

El incremento del glutamato extracelular que resulta de la menor expresión de los transportadores, se acompaña de significativos efectos en la morfología y función del astrocito, con despolarización e hiperhidratación ("*swelling*") (45).

## En determinadas condiciones, el astrocito puede también liberar glutamato, por diferentes mecanismos

Durante la última década, las investigaciones sobre la biología del astrocito han demostrado que puede liberar "gliotransmisores", entre otros, glutamato.

Los astrocitos pueden liberar glutamato por una variedad de mecanismos, por ejemplo, exocitosis. Los astrocitos contienen las proteínas necesarias para la liberación vesicular, incluídos VGLUTs, en microvesículas sinápticas (SLMVs, Bezzi 2004) (46, 47, 48) (Figura 6).

***Swelling*/canales aniónicos:** Bajo condiciones hipo-osmóticas, tal como ocurre en la isquemia, la mayoría de las células experimentan *swelling* y pueden compensar por este aumento de volumen con la apertura de canales aniónicos. Estos canales son permeables entre otras sustancias al glutamato (49).

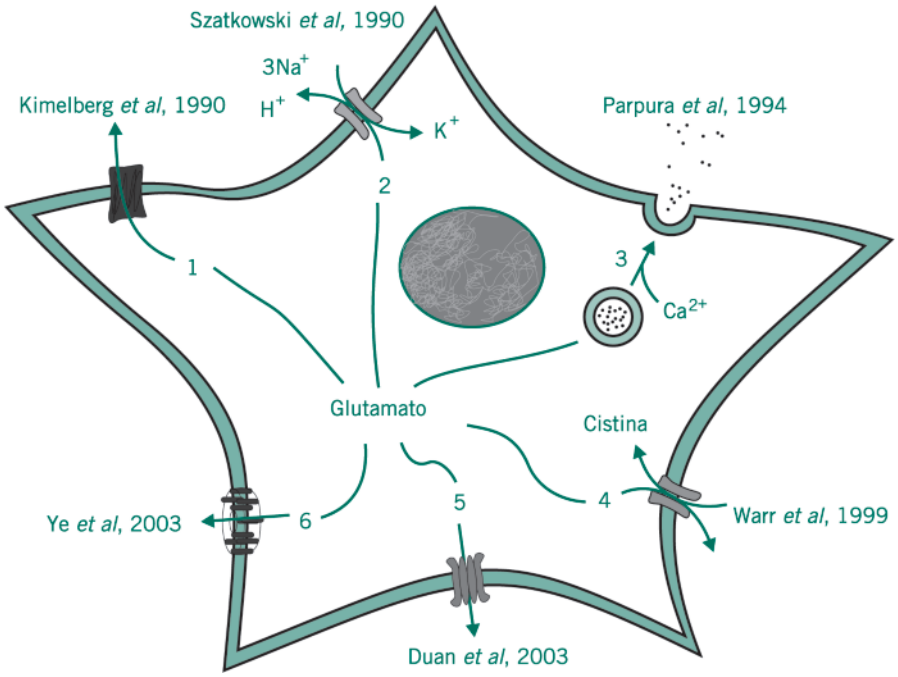
**Operación reversa del transportador del glutamato:** Normalmente, el gradiente de concentración, favorece el transporte del glutamato hacia el interior de los astrocitos. Durante situaciones extremas, tales como la isquemia o los bloqueos metabólicos, el gradiente electro-químico puede favorecer que los transportadores operen de manera reversa, resultando una liberación de glutamato desde los astrocitos (50).

**Exocitosis Ca2+ dependiente**

Ha sido demostrado que los astrocitos pueden liberar glutamato de manera Ca2+ dependiente. Numerosos estímulos que inducen elevación de Ca2+ en los astrocitos pueden conducir a la liberación de gliotransmisores, entre ellos glutamato, capaz de afectar la actividad de las neuronas adyacentes. La información adicional de que la liberación de glutamato por los astrocitos es controlada por moléculas ligadas a reacciones inflamatorias (TNF-alfa, prostaglandinas) vincula este mecanismo con patologías neurodegenerativas como

**FIGURA 6**

**Mecanismos de la liberación de glutamato por los astrocitos**




1) Apertura de canales aniónicos regulados por volumen, inducida por *swelling*; 2) Operación reversa de los EAAT; 3) Exocitosis Ca2+ dependiente; 4) Intercambio cistina-glutamato; 5) "Gap Junctions"; 6) Receptores purinérgicos P2X.

Modificado de Malarkey EB, ParpuraV. Glutamate release from astrocytes: impact on neuronal function. In:Häussinger D, Kirchels G, Schliess F. editors. Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism. London- Heidelberg Springer; 2006 p 60-86.

la demencia asociada al VIH y la enfermedad de Alzheimer (51, 52).

**Intercambio cistina-glutamato**

La entrada de cistina al astrocito es importante para la producción del antioxidante glutatión. Su intercambio con glutamato es una de las vías para la liberación de glutamato por los astrocitos (53, 54).

**Gap junctions**

Estos canales son poros formados por la unión de dos conexones (hemicanales) en la membrana de dos células adyacentes. Su apertura y consecuente liberación de glutamato se produce con motivo de la disminución extracelular de los cationes divalentes, en condiciones patológicas como la isquemia (53, 55).

**Expresión de P2X receptores**

La expresión de los receptores purinérgicos en los astrocitos presenta una respuesta amplificada en situación similar de baja concentración extracelular de cationes divalentes, y puede proveer otra vía para la liberación de glutamato por los astrocitos (53, 56).

## Posible desarrollo de nuevas terapéuticas neuroprotectoras

Conociendo el rol crítico del EAAT 2 y el glutamato en la neurodegeneración, desde que se logró la clonación del promotor de esta proteína transportadora en humanos, se investiga sobre la posibilidad de lograr moléculas capaces de regular, fisiológicamente y con seguridad los niveles de glutamato *in vitro* e *in vivo* en animales, como su futura aplicación en humanos.

Así fueron identificados los antibióticos beta-lactámicos, como la ceftriaxona, con posibilidad de ser activadores transcripcionales del promotor del EAAT 2, capaces de proveer protección neuronal a través de la facilitación de la re-captura del glutamato por las células de la astroglia. (Rothstein y col. 2005) (57, 58).

Este hallazgo sugiere potenciales aplicaciones de ese tipo de drogas como agentes terapéuticos para limitar y prevenir la excitotoxicidad por glutamato. A través de la comprensión del mecanismo que subyace a la activación transcripcional del EAAT 2 se podrían identificar nuevas moléculas que puedan controlar los niveles de glutamato en las regiones sinápticas de las neuronas (Lee y col. 2008) (58, 59).

## Conclusiones

La regulación de los niveles de glutamato extracelular en el cerebro es fundamental para el mantenimiento de sus funciones.

Se ha comprobado que anormalidades de este proceso están implicadas en la isquemia y las enfermedades neurodegenerativas.

La clonación de los EAAT, la descripción de sus características y de los mecanismos de remoción del glutamato sináptico, permiten vislumbrar potenciales terapéuticas de neuroprotección. Si el principal regulador de los niveles extracelulares de glutamato en el cerebro es el promotor del EAAT 2, la expresión y regulación de este promotor es crítica para el mantenimiento de la homeostasis y supervivencia de las neuronas.

Investigaciones recientes a nivel del promotor del EAAT 2, así como la posibilidad de utilizar activadores de la transcripción, que aumenten selectivamente la expresión de los EAAT 2, sugieren posibles agentes terapéuticos que limiten la neurotoxicidad.

**Referencias bibliográficas**


1. Gether U, Andersen PH, Larson OM, Schousboe A. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drugs targets. Trends Pharmacol Sci 2006;27:375-383.
2. Foran E, Trotti D. glutamate transporters and the excitotoxic path to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. Antioxix Redox signal 2009;11:1587-1602.
3. Erecinska M,Silver IA. Metabolsim and role of glutamate in mammalian brain. Progress in Neurobiol. 1990; Vol 35:245-296.
4. Kuffler SW,Nicholls JG,Martín AR. Physiology of neuroglial cells. En From Neuron to Brain: a cellular approach to the funtion of the Nervous System. Sinauer Associates Inc. Publishers, Sunderland. Massachusetts. 1984. chapter 13:323-360.
5. Pascual JM, González –Llanos F, Cerdán S, Carceller F, Roda JM. Fisiopatología de las células gliales en la isquemia cerebral. Neurocirugía 2000, 11:247-259.
6. Hamberger AC, Chiang GH, Nylen ES, Scheff SW, Cottman CW. Glutamate as a CNS transmitter: Evaluation of glucose and glutamine as persursors for the synthesis of preferentially released glutamate. Brain Res. 168 (1979) 513-530.
7. Thanki CM, Sudgen D, Thomas AJ, Bradford HF. In vivo release from cerebral cortex of (C14) glutamate synthetized from (C14) glutamine. J. Neurochem. 41 (1983) 611-617.
8. Benarroch E. Glutamate transporters. Diversity,function, and involvement in neurologic disease. Neurology 74 January 19. 2010.
9. Beart PM, O'Shea RD. Transporters for L-glutamate: an update on their molecular pharmacology and pathological involvement. Br J Pharmacol 2007;150:5-17.
10. Liguz-Lecznar M, Skangiel-Kramska J. Vesicular glutamate transporter (VGLUTs): the three musketeers of glutamatergic system.Acta Neurobiol Exp 2007;67:207-218.
11. Takamori S. VGLUTs: "exciting" times of glutamatergic research? Neurosci Res 2006;55:343-351.
12. Fresneau RT Jr. Troyer MD, Pahner I, et al. The expression of vesicular glutamate transporters defines two classes of excitatory synapse. Neuron 2001;31:247-260.
13. Kanai Y, Hediger MA.Primary structure and functional characterization of a high-affinity glutamate transporter. Nature 360 (1992) 467-471.
14. Pines G, Danbolt NC, Bjorsd M, Zhang Y, Bendahan A, Eide L, Koepsell H, Storm-Mathisen J, Seeberg E, Kanner BJ. Cloning and expression of a rat brain L-glutamate transporter. Nature 360 (1992) 464-467.
15. Storck T, Schulte S, Hoffman K, Stoffel W. Structure, expression and functional analysis of a Na+ dependent glutamate-aspartate transport from rat brain.Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89 (1992)10955-10959.
16. Arriza JL, Faiman WA, Wadiche J, Murdoch GH, Kavanaugh MP, Amara SG. Functional comparisons of three glutamate transporter subtypes cloned from motor cortex. J. Neurosci. 14 (1994) 5559-5569.
17. Arriza JL, Eliasof S, Kavanaugh MP, Amara SG. Excitatory aminoacid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94 (1997) 4155-4160.
18. Faiman WA, Vandenberg RJ, Arriza JL, Kavanaugh MP. Amara SG. An excitatory aminoacid transporter with properties of a ligand-gsted chloride channel. Nature 375 (1995) 599-603.
19. Arriza JL, Kavanaugh MP, FaimanWA, Wu YN,

Murdoch GH, Noth RA, Amara SG. Cloning and expression of a human neutral amino acid transporter with structural similarity to the glutamate transporter gene family. J. Biol. Chem. 268 (1993) 15329-15332.

20. Seal RP, Amara SG. A reentrant loop domain in the glutamate carrier EAAT 1 participates in substrate binding and translocation. Neuron 21 (1998) 1487-1498.

21. Wadich JI, Kavanaugh MP. Macroscopic and microscopic properties of a cloned glutamate transporter-chloride channel. J. Neurosci. 18 (1998) 7650-7661.

22. Wadich JI, Arriza JL, Amara SG, Kavanaugh MP. Kinetics of a human glutamate transporter. Neuron 14 (1995) 1019-1027.

23. Zerangue N, Kavanaugh MP. Flux coupling in a neuronal glutamate transporter. Nature 383 (1996) 634-637.

24. Jiang J, Amara SG. New views of glutamate transporter structure and function: Advances and challenges. Neuropharmacology XXX (2010) 1-10.

25. Brasnjo G, Otis Ts. Neuronal glutamate transporters control activation of postsynaptic metabotropic glutamate receptors and influence cerebellar long-term depression. Neuron 31 (2001) 607-616.

26. Shigeri Y, Seal RP, Shimamoto K. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. Brain Research Reviews 45 (2004) 250-265.

27. Tsingounis AV, Wadich JI. Glutamate transporters: confining runaway excitation by shaping synaptic transmision. Nat. Rev. Neurosci. 2007;8: 935-947.

28. De SilvaTM, Kabakov AY, Goldhoff PE, Volpe JJ, Rosenberg PA. Regulation of glutamate transport in developing rat oligodendrocytes. J. Neurosci. 2009;29:7898-7908.

29. Bakiri Y, Burzomato V, Frugier G, Hamilton NB, Karadottir R, Attwell D. Glutamatergic signaling in the brain's white matter. Neuroscience 2009;158:266-274.

30. Su ZZ, Leszcyniecka M, KangDC, et. al. Insights into glutamate transport regulation in human astrocytes: cloning of the promoter for excitatory amino acid transporter 2 (EAAT 2). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003;100:1955-1960.

31. Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. N. Engl. J. Med. 1992;326:1464-1468.

32. Lin CL, Bristol LA, jin L, et al. Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease the cause for absent EAAT 2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis. Neuron 1998;20:589-602.

33. Hoogland G, van Oort RJ, Proper EA, Jansen GH, van Rijen PC, vanVeelen CWM, van Nieowenhuisen O, Troost D, de Graan PNE. Alternative splicng of glutamate transporter EAAT 2 RNAm in neocortex and hippocampus of temporal lobe epilepsy patients. Epilepsy Research. Vol 59 Issue 2. Pag. 75-82.April 2004.

34. Gegelashvili G. and Schousboe A. High Affinity Glutamate Transporters: Regulation of Expression and Activity. Molecular Pharmacology 52:6-15

35. Maragakis NJ, Dykes-Hoberg M, Rothstein JD. Altered Expression of the glutamate transporter EAAT2b in neurological disease. (1997). Ann. Neurol. 2004 Apr;55(4):469-77.

36. Maragakis NJ and Rothstein JD. Glutamate transporters: animal models to neurologic disease. Neurobiology of disease 15 (2004) 461-473.

37. Mallolas J, Hurtado O, Castellanos M, Blanco M, Sobrino T, Serena J, Vivanco J, Castello J, Lizasoain I, Moro Ma, Dávalos A. A Polymorphism in the EAAT 2 promoter is associated with higher glutamate concentrations and higher frecuency og progressing stroke. J Exp Med 2006 March 20,Vol 203(3):711-7

38. Casado M, Bendahan A, Zafra F, Danbolt NC, Aragón C, Jiménez C, Kanner BI. Phosphorylation and modulation of brain glutamate transporters by protein kinase C. J. Biol. Chem. 1993 Dec 25;268 (36):27313-7.

39. Ferrer Martínez A, Felipe A, Nicholson B, Casado J, Pastor Anglada M, -McGivan J. Induction of the high-affinity Na (+)-dependent glutamate transport system XAG-bay hypertonic stress in the renal epithelial cell line NBL-1. Biochem. J. 1995 Sep 1;310: 689-92.

40. Inage YW, Itoh M, Wada K, Takashima S. Expression the two glutamate transporters, GLAST and EAAT 4, in the human cerebellum: their correlation in development and neonatal hypoxic-ischemic: their correlation in development and neonatal hypoxic-ischemic damage. J. Neurophatol. Exp. Neurol,57:554-562.

41. Proper EA, Hoogland G, Kappen SM et al. Distribution of glutamate transporters in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. Brain 2002;125:32-43.

42. Pitt D, Nagelmeier IE, Wilson HC, Raine CS. Glutamate uptake by oligodendrocytes: Implications for excitotoxicity in multiple sclerosis. Neurology 2003 Oct 28;61(8):1113-20.

43. Meisner F, Neuen-Jacob E, Sopper S, Schmidt M, Schlammes S, Scheller C, Vosswinkel D, ter Meulen V, Riederer P, Koutsilieri. Disruption of excitatory amino acid transporters in brains of SIV-infected rhesus macaques is associated with microglia activation. J. of Neurochemistry. 2008, 104:202-209.

44. Wang Z, Pekarskaya O, Bencheikh M, Chao W, Gelbard HA, Ghorpade A, Rothstein JD, Volsky DJ. Reduced expression of glutamate transporter EAAT 2 and impaired glutamate transport in human primary astrocytes exposed to HIV-1 or gp 120. Virology 2003 Jul 20;312(1):60-73.

45. Butterworth Roger F. Glutamate transporters in hyperammonemia. Neurochemistry International 41 (2002) 81-85.

46. Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues. Nat. Rev. Neurosci. 2005;6:626-640.

47. Bezzi P, Gundersen V, Galvete JL, Seifert G, Steiinhauser C, Pilati E, Volterra A. Astrocytes contain a vevsicular compartment that is competent for regulated exocytosis of glutamate. Nat. Neurosci. 2004;7:613-620.

48. Ormel L. Stensrud MJ, Bergersen LH, Goundersen V. VGLUT 1 Is Localized in Astrocytic Processes in Several Brain Regions. Glia 2012, 60:229-238.

49. Kimelberg HK, Goderie SK, Higman S, Pang S, Waniewski RA. Swelling-induced release of glutamate, aspartate and taurine from astrocyte cultures. J. Neurosci, 1990;10:1583-91.

50. Szatkowski M, Barbour B, Attwell D. Non-vesicular release of glutamate from glial cells by reversed electrogenic-glutamate uptake. Nature 1990;348:443-6.

51. Parpura V, Basarky TA, Liu F, Jeftinija K, Haydon PG. Glutamate-mediated atrocyte-neuron signalling. Nature 1994;369:744-7.

52. Rossi D, volterra A. Astrocytic dysfuntion: Insights on the role in neurodegeneration. Brain Research Bulletin 80 (2009) 224-232.

53. Parpura V, Zorec R. Gliotransmission: Exocytic release from astrocytes. Brain Res. Rev 2010; 63:83-92.

54. Warr O. Takahashi M, Attwell D. Modulation of extracellular glutamate concentration in rat brain slices by cystine-glutamate exchange. J Phisiol 1999 Feb 1 514:783-93.

55. Ye ZC, Wyeth MS, Baltan-Tekkok S, Ransom BR. Functional hemichannels in astrocytes: a novel mechanism of glutamate release. J. Neurosci 2003 May 1;23(9):3588-96.

56. Duan S, Anderson CM, Keung EC, Chen Y,Swanson RA. P2X7 receptor-mediated release of excitatory amino acids from astrocytes. J. Neurosci 2003 Feb 15;23(4):1320-8.

57. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggell C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Dykes HobergM, Vidensky S, Chung DS, Toan SV, Frujin LI, Su ZZ, Gupta P, Fisher PB. 2005. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. Nature 433:73–77.

58. Kim K, Lee SG,. Kegelman TP, Su ZZ, Das SK, Dash R, Dasgupta S, Barral PM, Hedvat M, Diaz P, Reed JC, Stebbins JL,Pellechia M, Sarkar D, Fisher PB. Role of Excitatory Amino Acid Transporter (EAAT2) andGlutamate in Neurodegeneration: Opportunities for Developing Novel Therapeutics. J. Cell. Phisiol. 2011.226:2484-2493.

59. Lee SG, Su ZZ, Emdad L, Gupta P, Sarkar D, Borjabad A, Volsky DJ, Fisher PB. 2008. Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. J Biol Chem 283:13116–13123.

# Rita Levy Montalcini (1909)

*"La razón es hija de la imperfección. Y los hombres, al ser imperfectos, hemos recurrido a la razón: ¡discernir entre el bien y el mal es el más alto grado de la evolución darwiniana!"*

*Neurobióloga italiana. Nació el 22 de abril de 1909 en Turin, Italia. Recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1986 junto con Stanley Cohen por el descubrimiento acerca de los factores de crecimiento nerviosos.*

Obtuvo la licenciatura en Medicina doctorándose en Neurocirugía. Por su ascendencia judía se vio obligada a abandonar Italia poco antes del comienzo de la II Guerra Mundial. Emigró a Estados Unidos y fue en el Laboratorio Víctor Hambueger del Instituto de Zoología de la Universidad de Washington de Saint Louis donde investigó los factores de crecimiento del tejido nervioso en el embrión de pollo. Los resultados de esta investigación fueron tan buenos que permaneció en Estados Unidos hasta 1969. Allí conoció y colaboró con Stanley Cohen, y descubrió la existencia de un factor de crecimiento nervioso (NFG), una molécula requerida para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso sensorial y simpático de los vertebrados.

Sus hallazgos han sido fundamentales para la compresión de los mecanismos de control que regulan el crecimiento de células y tejidos, permitiendo, a su vez, un mayor entendimiento de las causas de ciertos procesos patógenos como los defectos hereditarios y las mutaciones degenerativas.

Publicó un trabajo autobiográfico *Éloge de l'imperfection* (1988). Entre sus publicaciones científicas destacan *NGF: apertura di una nuova frontiera nella neurobiología* (1989) y *Il tuo futuro* (1994).

En la actualidad con 102 años se desempeña como senadora vitalicia, designada por el presidente italiano Carlo Azeglio Ciampi.