



EL GLUTAMATO Y LOS EFECTOS ANTIDEPRESIVOS DE RAPIDA ACCION EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Dr. Edwing Octavio García Toro* - Dra. Xarah Meza**

*Médico Residente de Segundo Año del Postgrado de Psiquiatría

** Médico Psiquiatra Asistencial Instituto Hondureño de Seguridad Social – Médico Asistencial
Ministerio Público.

RESUMEN: El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad mental crónica, recurrente que afecta a millones de personas en todo el mundo. Es conocido que los antidepresivos disponibles en la actualidad afectan a los sistemas monoaminérgicos en el cerebro (por ejemplo, la serotonina, la norepinefrina y la dopamina). La evidencia acumulada sugiere que la neurotransmisión glutamatérgica a través del aminoácido excitador, glutamato también juega un papel importante en la neurobiología y el tratamiento de esta enfermedad. Los estudios clínicos han demostrado que el receptor antagonista de la ketamina N-metil-D-aspartato (NMDA) no competitivo, tiene efectos antidepresivos rápidos en pacientes resistentes al tratamiento con TDM, lo que sugiere el papel del glutamato en la fisiopatología del TDM resistente al tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Glutamato; Kainato; Ketamina.

ABSTRACT: Major depressive disorder (MDD) is a chronic and recurrent mental illness that affects millions of people worldwide. It's known that currently available antidepressants affect the monoaminergic systems in the brain (such as serotonin, norepinephrine and dopamine). Accumulating evidence suggests that glutamatergic system through the excitatory amino acid glutamate plays an important role on the treatment and neurobiology of this disorder. Clinical studies have demonstrated that the non-competitive antagonist receptor ketamine N-methyl-D-aspartate (NMDA), has rapid antidepressant effects suggesting the role of glutamate in the pathophysiology of MDD resistant to treatment.

KEYWORDS: Glutamato, Kainato; Ketamine.

INTRODUCCION

El Trastorno Depresivo Mayor es una, enfermedad mental crónica y recurrente que

afecta la vida de aproximadamente 120 millones de personas en todo el mundo. Hasta la fecha, los sistemas monoaminérgicos

(serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico) en el cerebro han recibido la mayor atención en los estudios neurobiológicos. Sin embargo, hay una creciente evidencia de que el sistema glutamatérgico es central para la neurobiología y el tratamiento de estos trastornos ¹.

La mayoría de los antidepresivos ejercen sus efectos farmacológicos iniciales mediante el aumento de los niveles extracelulares de monoaminas en la hendidura sináptica. Sin embargo, los pacientes con trastorno depresivo mayor deben tomar dosis regulares durante al menos tres a cuatro semanas antes de que sean propensos a experimentar un efecto terapéutico completo, lo que sugiere que la adaptación neural aguas abajo (por ejemplo, la vía de señalización del receptor del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)-TrkB) en lugar de la elevación en los niveles de monoamina sinápticas en sí puede ser responsable de sus efectos terapéuticos².

SISTEMA GLUTAMATERGICO

El glutamato es un neurotransmisor excitador importante en el cerebro humano y se sabe que juega un papel importante en la plasticidad celular y la resistencia celular¹. Diversos estudios clínicos han apoyado un papel crítico para el sistema glutamatérgico en la

fisiopatología del trastorno depresivo mayor, y que se cree que es un objetivo clave en la regulación del estado de ánimo³.

Receptores de Glutamato El glutamato actúa pre y post- sinápticamente a través de la activación de receptores de diversas características estructurales:

GLUTAMATO Y ACCION DE ANTIDEPRESIVOS

La despolarización dependiente de la liberación de glutamato es selectivamente regulada por estrés agudo con respecto a la liberación de GABA, y el tratamiento crónico con antidepresivos (desipramina, fluoxetina o venlafaxina) suprimió completamente la tensión inducida sobre regulación de la liberación de glutamato, lo que sugiere que esto puede ser un componente relevante de la acción terapéutica de los antidepresivos. ⁴

La administración crónica (4-semanas) de la fluoxetina causó upregulation de las subunidades (por ejemplo, NR2A, GluR1, GluR2) de receptores de glutamato en la corteza retrosplenial del cerebro de rata, y estos cambios en la niveles de subunidades se asocian con una regulación al alza de la densidad de la espina dendrítica y grandes espinas. ⁴

Se ha sugerido que la administración crónica de fármacos antidepresivos podría inducir adaptaciones estructurales y moleculares tardías en las sinapsis glutamatérgicas del cerebro anterior que pueden estar implicados en las acciones antidepresivas.⁴

Teniendo en cuenta estos resultados, junto, parece probable que la neurotransmisión glutamatérgica está implicada en la acción de los antidepresivos.⁴

CANALES IÓNICOS	METABOTRÓPICOS (mGluRs)
1.- Ionotrópicos de glutamato – NMDA	Grupo I: estimulan la hidrólisis fosfolípidos, fosfoinositida en membrana plasmática de la célula. - mGluR1 - mGluR5
2.- Alfa – amino – 3 – hidroxil – 5 – metil – 4 – isoxazolpropiónico (AMPA)	Grupo II: evitan la formación de monofosfato de adenosina tricíclico (AMPC), mediante la activación de una proteína G que inhibe la enzima adenilil ciclasa, que forma AMPC a partir de trifosfato de adenosina (ATP). - mGluR2 - mGluR3
3.- Kainato (KA):	Grupo III: (incluyendo los mGluRs 4, 6,7,7 y 8.

GLUTAMATO EN LA FISIOPATOLOGIA DEL TDM

Existe una correlación positiva entre los niveles de glutamato en plasma y la gravedad de los síntomas depresivos en pacientes con TDM. Curiosamente, 5-semanas de tratamiento con antidepresivos se ha demostrado que

disminuye significativamente los niveles de glutamato en el suero, lo que sugiere el posible papel del glutamato en la acción de los antidepresivos.⁵

En comparación con el grupo control, el grupo de pacientes con depresión- en un estudio realizado por Levine et

al. (2000) fueron significativamente más altos niveles de glutamato en LCR, lo que se correlaciona positivamente con los niveles de magnesio LCR.

Por el contrario, un informe posterior por Frye et al. (2007) mostraron bajos niveles de LCR de glutamato en los pacientes con trastorno afectivo refractario (12 pacientes con trastorno bipolar I, 12 con trastorno bipolar II, y 8 con trastorno unipolar), aunque todas las muestras se combinaron.⁵

Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren una anomalía del ciclo cerebro glial-neuronal glutamina / glutamato asociados con sistemas de receptores de glutamato en pacientes con trastorno depresivo mayor, y que la determinación de la sangre (o LCR) los niveles de glutamato puede ser un posible biomarcador para el TDM⁵.

FISIOLOGIA DEL GLUTAMATO

Es aceptado como el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso. En el sistema nervioso central (SNC), la síntesis de glutamina a partir de glutamato y amoníaco se produce exclusivamente en las células gliales^{4,5}

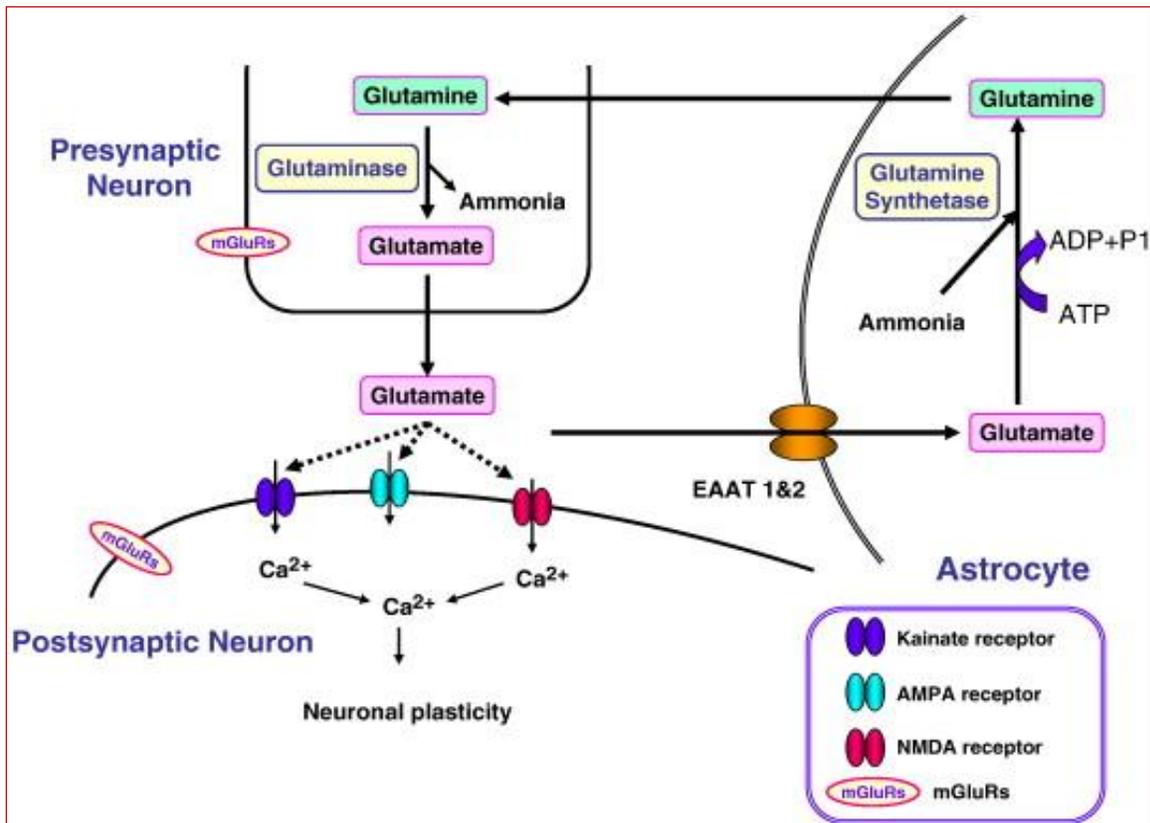
La Glutamina desempeña papeles importantes en la homeostasis de nitrógeno y carbono, en la desintoxicación de amoníaco, y como un precursor para la síntesis del neurotransmisor glutamato y ácido -aminobutírico (GABA) en especializadas neuronas excitatorias e inhibitorias (Fig. 1)

El Glutamato liberado por las neuronas presinápticas pueden interactuar con los receptores de glutamato postsinápticos, incluyendo kainato, -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), y N-metil- D -aspartato (NMDA).

Además, el glutamato también pueden interactuar con los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) en las neuronas presinápticas y postsinápticas.

El Glutamato liberado es absorbido por las células gliales circundantes mediante el transportador de glutamato, donde se convierte en glutamina, que se transportan de nuevo a las neuronas presinápticas, y reconvertido a glutamato^{4,5}.

Figura No.1. Hashimoto K, *Brain Research Reviews*, 2009



La figura. 1. El ciclo glutamato-glutamina en la comunicación glía-neurona. La glutamina se recoge principalmente a través del excitador amino-ácido transportador (EAAT 1/2) presente predominantemente en los astrocitos. En los astrocitos, la glutamina sintetas convierte el glutamato en glutamina utilizando amoníaco y ATP. Con la acción de la glutaminasa, que hidroliza glutamina a glutamato y amoníaco dentro de las neuronas, se completa el ciclo de glutamato-glutamina en el cerebro. Varios receptores de glutamato están presentes en las neuronas presinápticas y postsinápticas, así como en las células gliales. Estos incluyen tanto los receptores ionotrópicos⁶ (AMPA, NMDA, kainato) y un cuarto subtipo iGluR cuarto, denominado delta, es un "huérfano" subtipo, ya que no forman canales funcionales iónicos y tiene funciones celulares desconocidos, así como los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs). Aunque estos canales de glutamato tienen distintas propiedades fisiológicas y farmacológicas, comparten similitudes estructurales.

RECEPTORES AMPA

Los receptores de AMPA se componen de cuatro subunidades (GluR1-4) que son codificadas por cuatro genes diferentes (Tabla I). Los animales con alteraciones específicas de los genes de la subunidad del receptor de AMPA se ven seriamente

perjudicados en transmisión basal sináptica excitatoria, son incapaces de inducir cambios dependientes de la actividad en la transmisión sináptica, y tienen defectos de memoria en tareas de aprendizaje espacial. ⁷

RECEPTORES DE KAINATO

A diferencia de los receptores AMPA y NMDA, receptores de kainato se encuentran en ambos lados presináptica y postsináptica de la sinapsis, donde

modulan la liberación presináptica del neurotransmisor así como la transmisión sináptica. Receptores de kainato⁷ se componen de cinco subunidades (GluR5-7, KA1-2), cada una codificada por un gen separado (Tabla I).

RECEPTORES NMDA

Se dividen en tres grupos separados- NR1, NR2, y NR3. Subunidades NR1⁷ están codificadas por un único gen; subunidades NR2 son codificadas por cuatro genes (NR2A-D), y NR3 subunidades están codificadas por dos genes (NR3A-B) (Tabla I). NR1 y NR2B subunidades son esenciales.

Huérfanos () Receptores: Sin función conocida

Tabla I. Diversidad Molecular de Subunidades de receptores ionotrópicos de glutamato/
Abreviaturas: aa, aminoácido; Q / R, glutamina / arginina; R / G, arginina / glicina.

Receptor	Subunidades	Montajes	Diversidad Molecular de / isoformas alternativas
AMPA	GluR1GluR2	• Montajes homoméricos entre todas las subunidades observado	GluR1-4: flip / flop: 38 secuencia de aa cerca de M4
	GluR3GluR4	• GluR2 heterómeros predominan <i>in vivo</i>	GluR2 y GluR4: los rendimientos de empalme 2 terminales diferentes intracelulares C (corto y largo) GluR2: RNA editado en el dominio de poro (Q / R) GluR2-4: ARN editado en el dominio S2 (R / G) GluR5: los rendimientos de empalme diferente 4 intracelular C terminuGluR5 y GluR6: RNA editado en el dominio de poro (Q / R) GluR6: RNA editado en el dominio M1 en 2 sitios GluR6: los rendimientos de empalme 2 terminu diferentes intracelulares C GluR7: los rendimientos de empalme 2 terminu diferentes intracelulares C
Kainato	GluR5	• homoméricos GluR5-7 observado	
	GluR6GluR7KA1	• KA1-2 no forman canales homoméricos	
	KA2		
NMDA	NR1NR2A	Estricta heteromeros: NR1/NR2 heterómeros más abundantes, también NR1/NR2/NR3	NR1: splicing alternativo de 5 aa cerca de terminal N
	NR2B NR2C	NR1/NR3	NR1: los rendimientos de empalme 4 terminales diferentes intracelulares C
	NR2D NR3A		NR1: total de ocho diferentes variantes de empalme
	NR3B		
Receptores huérfanos	1	Desconocido	Desconocido
	2		Una mutación espontánea en 2 canales formas funcionales en <i>Lurcher</i> ratones

ANTIDEPRESIVOS DE EFECTO MÁS RAPIDO

En años recientes, se ha hecho cada vez más claro que existe una necesidad urgente de desarrollar tratamientos farmacológicos para la MDD que ejercen efectos antidepresivos rápidos y sostenidos

dentro de horas o incluso unos pocos días. En este contexto, el hallazgo de que la *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) ketamina antagonista induce una respuesta rápida antidepresivo dentro de horas ha conducido a una nueva investigación emocionante en

mecanismos celulares que afectan la acción antidepresiva rápida.⁸

Rápida acción antidepresiva de Ketamina

La regulación de la formación de sinapsis o sinaptogénesis es una alteración neuronal subcelular que contribuye a la plasticidad sináptica, una función fundamental del cerebro. Plasticidad sináptica es la capacidad de procesar información de otros insumos neuronales, almacenar esa información y las respuestas apropiadas de adaptación futuras. La plasticidad sináptica y sinaptogénesis han sido estudiados principalmente en modelos de aprendizaje y la memoria en el hipocampo, pero este proceso crítico también juega un papel importante en múltiples funciones en otras regiones del cerebro. Un aumento en la sinaptogénesis funcional normalmente es acompañado por un aumento en el número de espinas dendríticas, el sitio físico de conexiones sinápticas.⁹

Espinas dendríticas pueden visualizarse por tinción de Golgi o rellenando las neuronas individuales con un tinte que se

difunde en todo el eje dendrítico, permitiendo análisis de la densidad de espinas. La forma de espinas también proporciona información acerca de la función sináptica: formas van desde estrecho y forma de afilado redondo o setas, correlacionar con bajos a altos niveles de madurez sináptica, la estabilidad y la actividad funcional del neurotransmisor.⁹

Estas acciones rápidas de ketamina se observan en los pacientes que son resistentes a dos o más típicos antidepresivos (es decir, considerada tratamiento resistente). La muy baja dosis de ketamina utilizada para estos estudios primero produce efectos psicotomiméticos y disociativos leves 30–40 min después de la administración, efectos que son transitorios y disipan completamente en 80 min. Después de esta fase inicial de psicotomiméticos, los efectos antidepresivos se observan en el minuto 110 y se mantienen por aproximadamente 7 días después de una dosis única de ketamina. Estos hallazgos indican que la ketamina inicia una cascada de eventos

que resulta en una respuesta rápida que se mantiene incluso después de que la droga ha sido metabolizada.⁹

1. Ketamina

Por antagonizar NMDARs, la ketamina impide la entrada de calcio excesiva y el daño celular. In vitro, la ketamina mejora la tasa de disparo de las neuronas glutamatérgicas, así como la liberación presináptica de glutamato. Algunas de estas propiedades se cree que están involucrados en los efectos antidepresivos de la ketamina.¹⁰

Diversos modelos animales han señalado que la ketamina tiene importantes efectos antidepresivos y ansiolíticos. En los estudios clínicos, un ensayo inicial en siete sujetos con TDM resistente al tratamiento encontró que la ketamina mejora los síntomas depresivos dentro de 72 horas después de la infusión. Posteriormente, un estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado, mostraron un rápido (primera 2 h después de la infusión) y relativamente sostenido efecto antidepresivo (1-2 semanas) después de

una sola inyección de ketamina en pacientes con resistencia al tratamiento MDD. Más del 70% de los pacientes respondieron 24 h después de la infusión y 35% mostraron una respuesta sostenida al final de una semana. En particular, las tasas de respuesta con ketamina después de 24 h (71%) fueron similares a los descritos después de seis a ocho semanas de tratamiento con monoaminérgicos tradicionales a base de antidepresivos (65%). Este hallazgo ha sido replicado ya en varios estudios aunque no controlados. La magnitud y marco de tiempo de respuesta a la ketamina en estos estudios fueron similares a los anteriores estudios controlados.¹⁰

Efectos antidepresivos ketamina también fueron recientemente evaluados en sujetos con depresión bipolar. En ese estudio, una mejora significativa en los síntomas depresivos se observó en los sujetos que recibieron ketamina en comparación con los que recibieron placebo dentro de los 40 min después de la infusión; estos efectos sigue siendo significativa hasta el Día 3, y hasta el día 7 en los que completaron

ambas fases de la estudio. Setenta y uno por ciento de todos los sujetos respondieron a la ketamina en algún momento durante el estudio. De los 17 pacientes tratados con ketamina, el 56% cumplía los criterios de respuesta a 40 min después de la inyección, y el 44% cumplieron con los criterios de respuesta y el 31% cumplieron con los criterios de remisión el día después de la infusión de ketamina.¹⁰

La ketamina también demostró tener efectos significativos antisuicidas. En el estudio de Price y colegas, 26 pacientes con tratamiento resistente MDD tenían reducciones significativas en el elemento de suicidio de la MADRS 24 h después de una sola infusión de ketamina. En el estudio de Diazgranados y colegas, 33 sujetos con tratamiento resistente MDD recibieron una única etiqueta abierta infusión de ketamina y se calificaron al inicio y al min 40, 80, 120, y 230 después de la infusión. Los puntajes de ideación suicida disminuyeron significativamente en la Escala de Ideación Suicida (SSI) y artículos de tendencias suicidas de las escalas de calificación de la depresión

dentro de 40 minutos después de la infusión, y este efecto se mantuvo significativo a través de las primeras 4 horas después de la infusión. Las medidas de depresión, ansiedad y desesperanza se mejoraron significativamente en todos los tiempos. El segundo estudio confirmó las conclusiones del primero demostrando que la ideación suicida se ha mejorado 40 minutos después de la infusión, un hallazgo con enormes implicaciones para la salud pública.¹⁰

La infusión de ketamina ha demostrado inducir rápidos efectos antidepresivos en pacientes con síntomas depresivos durante los estados de pre-y post-operatorio, así como en el TDM comórbido con el síndrome de dolor y / o la dependencia del alcohol. Debido a la tendencia mencionada inherente de la ketamina para producir déficits cognitivos y efectos psicotomiméticos, su uso en este momento queda limitada a entornos de investigación. La exposición repetida a la infusión de ketamina también parece aumentar el riesgo de psicosis severa y más efectos disociativos y psico mimeticos

en los pacientes y sujetos sanos, lo que podría limitar su uso a largo plazo. Sin embargo, otro ensayo pequeño, reciente evaluó 10 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento que recibió repetidas infusiones de ketamina (seis infusiones durante 12 días).¹⁰

Los criterios de respuesta fueron recibidos por nueve pacientes después de la primera hasta la sexta infusión con la correspondiente reducción en los síntomas psicotomiméticos con cada infusión posterior, lo que sugiere que el bloqueo repetido NMDA es un enfoque viable para el tratamiento agudo, resistente al tratamiento MDD.¹⁰

Sin embargo, es importante destacar que los efectos a largo plazo sobre la anatomía y función del cerebro de utilización de la ketamina siguen siendo desconocidos. También es interesante observar que varias variables se han encontrado para predecir la respuesta inicial antidepresiva a la ketamina.¹⁰

2. Riluzol

El riluzol (2-amino-6-trifluorometoxi benzotiazol), que tiene propiedades tanto neuroprotectores y anticonvulsivo, es un modulador glutamatérgico aprobado por la FDA para el tratamiento de la ELA. Otros efectos potenciales incluyen la estimulación del factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), y la síntesis de otros factores neurotróficos en astrocitos cultivados.¹⁰

En estudios clínicos, el riluzol ha demostrado efectos antidepresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor. En el primer estudio abierto, 13 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (68%) completaron el ensayo y todos habían mejorado significativamente en la semana seis. Un resultado similar se obtuvo con riluzol como tratamiento complementario para MDD; riluzol (50 mg / dos veces al día) los efectos inducidos por antidepresivos después de una semana de tratamiento, con una disminución significativa (36%) en la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) las puntuaciones observadas entre quienes completaron el estudio.¹⁰

En un ensayo abierto de 14 pacientes con depresión bipolar, el riluzol se usa conjuntamente con el litio, los pacientes experimentaron una disminución del 60% en general en Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) las puntuaciones en las ocho semanas de tratamiento y una mejora significativa en la MADRS por cinco semanas. Un reciente estudio de etiqueta abierta que evaluó el uso conjunto de riluzol (100-200 mg / día durante seis semanas) en 14 pacientes con depresión bipolar encontró una reducción significativa en las puntuaciones HAM-D.¹⁰

Se encontró que el riluzol, también tiene importantes efectos terapéuticos en dos ensayos abiertos del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y el trastorno compulsivo (TOC). Un pequeño estudio piloto (n = 14) de los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento que habían respondido a la ketamina evaluó el papel potencial del riluzol en la prevención de recaídas en el primer mes. El riluzol no fue más eficaz que el placebo en la prevención de recaídas en

este grupo de pacientes. Sin embargo, esta falta de respuesta puede en parte ser debido al pequeño número de sujetos asignados al azar. A pesar de su eficacia en el TDM y la depresión bipolar, no hay ninguna indicación de que el riluzol actúa más rápidamente que los antidepresivos existentes, sin embargo, puede representar una opción terapéutica importante en los casos resistentes al tratamiento.¹⁰

El Riluzol induce al NMDARs a pesar que no se conocen sus efectos directos sobre éste. También inhibe la liberación de glutamato mediante la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje en las neuronas, su mejor mecanismo conocido. En la superficie de la membrana, aumenta el número de receptores AMPA así como GluR1y GluR2 aumentando la recaptación de glutamato.^{10, .11}

3. Citidina y Memantina

Citidina, un componente de pirimidina de ARN que regula disfuncion neuroglial de glutamato se ha evaluado clínicamente en la depresión bipolar. Un reciente estudio doble ciego, controlado con placebo evaluó

35 sujetos con depresión bipolar que recibieron valproato más citidina o placebo durante 12 semanas.^{10, 12}

Citidina más Valproato mejora los síntomas depresivos antes de Valproato más placebo; los efectos antidepresivos observados en el grupo de citidina se asocia positivamente con menores niveles de glutamato / glutamina frontal medial, lo que sugiere que los efectos terapéuticos de la administración de suplementos de citidina en la depresión bipolar se producen mediante la reducción de glutamato cerebral / niveles de glutamina.^{10, 12}

La memantina es un medicamento efectivo para tratar el deterioro cognitivo moderado a severo asociado con la enfermedad de Alzheimer y hay publicaciones de casos de depresión bipolar resistente al tratamiento que mejoraron tanto de los síntomas cognitivos y depresivos con su uso en estos pacientes.^{10, 13}

CONCLUSIONES

El glutamato es el principal neurotransmisor en el cerebro humano por lo que se se

podría esperar agentes que actúan sobre el sistema glutamatérgico tengan eficacia terapéutica en algunos trastornos psiquiátricos.

Los parámetros biológicos y biomarcadores son necesarios para determinar la relevancia clínica de los moduladores glutamatérgicos que se dirigen a receptores particulares / subunidades, en particular aquellos que puedan tener un perfil más sutil de efectos secundarios.

Por ahora riluzol y ketamina siguen representando los agentes mejor probados

Una estrategia farmacológica que podría ejercer un efecto antidepresivo rápido y sostenido en cuestión de horas o incluso días, podría tener un impacto sustancial beneficioso en la calidad de vida del paciente, así como la salud pública.

BIBLIOGRAFIA

1. Sanacora et al. *Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. Nature Reviews Drug Discovery. 2008, 7: 426-437*
2. Hashimoto K., Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci, 64 (2010), p. 590*
3. Maeng S, Zarate C. The role of glutamate in mood disorders: Results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. CURRENT PSYCHIATRY REPORTS, 2007, 9: 467-474.
4. Hashimoto K, The role of glutamate on the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011, 35: 1558-1568*
5. Hashimoto K, Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Research Reviews, 2009; 61: 105-123*
6. Scott Derek, Ehlers M. Glutamate Receptors, Ionotropic Encyclopedia of Biological Chemistry, 2004, Pages 213-219
7. David SM et al, AMPA Receptors: Molecular Biology and Pharmacology, Encyclopedia of Neuroscience 2009, 311–318
8. Machado R et al, Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacology & Therapeutics, 2009; 123: 143-150*
9. Duman et al. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. Neuropharmacology. 2012, 62: 35–41
10. Machado-Vieira et al, Novel glutamatergic agents for major depressive disorder and bipolar disorder. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2012, 100: 678–687
11. Du Jing et al. *The Anticonvulsants Lamotrigine, Riluzole, and Valproate Differentially Regulate AMPA Receptor Membrane Localization: Relationship to Clinical Effects in Mood Neuropsychopharmacology (2007) 32, 793–802.*
12. Yoon et al. *Decreased Glutamate/Glutamine Levels May Mediate Cytidine's Efficacy in*

Treating Bipolar Depression: A Longitudinal Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. Neuropsychopharmacology (2009) 34, 1810–1818

13. Teng and Demetrio. Memantine may acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, 28 (2006), pp. 252–254