

Contribución Especial

Neurotransmisión glutamatérgica rápida: receptores NMDA y AMPA como moduladores de la excitabilidad neuronal y su implicancia en la excitotoxicidad

Rapid glutamatergic neurotransmission: NMDA and AMPA receptors as modulators of neuronal excitability and their implication in excitotoxicity

Yarian Huamán Zarzosa^{1,a}, Perla Huerta Mejía^{1,a}; Fabiana Lector Alayo^{1,a}; Jean Loyola Bellido^{1,a};
Washington Trujillo Ulloa^{1,a}

Filiación:

1. Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú
- a. Estudiante.

Correspondencia: Fabiana Lector Alayo, lectoralayofabiana27@gmail.com

ID ORCID del autor

Yarian Huamán Zarzosa,	https://orcid.org/0009-0001-5482-6137
Perla Huerta Mejía	https://orcid.org/0009-0003-5126-2641
Fabiana Lector Alayo	https://orcid.org/0009-0003-5478-711X
Jean Loyola Bellido	https://orcid.org/0009-0005-4855-6352
Washington Trujillo Ulloa	https://orcid.org/0000-0002-8315-9943

Declaración de autoría: los autores declaran haber participado en la concepción, redacción y revisión crítica del contenido intelectual de este artículo, así como en la aprobación final de la versión que se presenta.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios de los autores y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 12-09-2026.

Aceptado: 10-07-2026.

Publicado: 30-09-2026.

RESUMEN

La sinapsis es el proceso fundamental de comunicación neuronal mediante señales químicas y eléctricas. En la sinapsis química, la más frecuente en el sistema nervioso central, la llegada del potencial de acción despolariza el terminal presináptico, abre canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y activa el complejo SNARE, permitiendo la exocitosis de vesículas con neurotransmisores como el glutamato. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador y actúa sobre receptores ionotrópicos NMDA, AMPA y kainato, y receptores metabotrópicos mGluR. Los AMPA generan respuestas rápidas mediadas por Na^+ , mientras que los NMDA requieren despolarización previa para liberar el bloqueo por Mg^{2+} y permitir la entrada de Ca^{2+} . La activación coordinada de ambos participa en la plasticidad sináptica, base del aprendizaje y la memoria. En la potenciación a largo plazo (LTP), el Ca^{2+} activa CaMKII y PKC, promoviendo la incorporación de receptores AMPA y fortaleciendo la sinapsis. En la depresión a largo plazo (LTD), disminuye la cantidad de AMPA y se reduce la eficacia sináptica. Sin embargo, la sobreestimulación glutamatergica puede producir excitotoxicidad. La activación excesiva de NMDA genera una entrada masiva de Ca^{2+} , activando proteasas, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y muerte neuronal. Este mecanismo participa en Alzheimer, ELA, Huntington, epilepsia e isquemia cerebral. El equilibrio entre liberación, recaptación mediante EAAT, regulación de receptores y control del Ca^{2+} determina si la señalización glutamatergica será fisiológica o neurotóxica. Comprender estas vías permite orientar terapias neuroprotectoras dirigidas a modular NMDA, reducir el estrés oxidativo y mejorar la recaptación de glutamato.

Palabras Clave: Sinapsis; Ácido Glutámico; Plasticidad Neuronal; Receptores de N-Metil-D-Aspartato; Síndromes de Neurotoxicidad (**Fuente:** DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Synaptic transmission is the fundamental process of neuronal communication through chemical and electrical signals. In chemical synapses, the most common type in the central nervous system, the arrival of an action potential depolarizes the presynaptic terminal, opens voltage-gated Ca^{2+} channels, and activates the SNARE complex, enabling vesicular exocytosis and neurotransmitter release, including glutamate. Glutamate is the main excitatory neurotransmitter and acts on ionotropic NMDA, AMPA, and kainate receptors, as well as metabotropic mGluR receptors. AMPA receptors mediate rapid responses through Na^+ influx, whereas NMDA receptors require prior depolarization to relieve Mg^{2+} blockade and allow Ca^{2+} entry. The coordinated activation of both receptor types contributes to synaptic plasticity, which underlies learning and memory. During long-term potentiation (LTP), Ca^{2+} activates CaMKII and PKC, promoting AMPA receptor insertion and strengthening synaptic transmission. In long-term depression (LTD), AMPA receptor availability decreases, reducing synaptic efficacy. However, excessive glutamatergic stimulation may lead to excitotoxicity. Overactivation of NMDA receptors causes massive Ca^{2+} influx, triggering protease activation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuronal death. This mechanism is involved in Alzheimer disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington disease, epilepsy, and cerebral ischemia. The balance among glutamate release, EAAT-mediated reuptake, receptor regulation, and Ca^{2+} homeostasis determines whether glutamatergic signaling remains physiological or becomes neurotoxic. Understanding these pathways may support the development of neuroprotective therapies aimed at modulating NMDA receptors, reducing oxidative stress, and enhancing glutamate reuptake.

Keywords: Synapses; Glutamic Acid; Neuronal Plasticity; Receptors, N-Methyl-D-Aspartate; Neurotoxicity Syndromes (**Source:** DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la evidencia científica respalda que la comunicación entre neuronas ocurre por medio de sinapsis. Sin embargo, hace más de un siglo, cuando Santiago Ramón y Cajal describió en España que las neuronas establecen contacto mediante estructuras especializadas, no podía imaginar las profundas implicancias de su hallazgo ni el vasto desarrollo científico que impulsaría en el estudio del cerebro. Sin embargo, se agradece también a las técnicas modernas como el patch clamp, que permite analizar de forma aislada la actividad de los canales iónicos, igual que los avances de la biología molecular, hoy es posible comprender con mayor claridad los mecanismos de la sinapsis y sus principales mediadores como los neurotransmisores y sus receptores (1).

Como son el glutamato, que se destaca como el neurotransmisor excitatorio más estudiado y sobre todo importante del sistema nervioso central, que participa en cerca de dos tercios de todas las sinapsis. Cumpliendo también un papel esencial en la plasticidad sináptica, la neurogénesis y los procesos de neurodegeneración (2).

Por otro lado, alteraciones en el funcionamiento de receptores como el NMDA (N-metil-D-aspartato) pueden desencadenar procesos de excitotoxicidad, fenómeno caracterizado por el daño neuronal debido a la liberación excesiva de glutamato y la hiperactivación de los receptores excitatorios de la membrana plasmática. Este mecanismo, ampliamente documentado en el cerebro de los

mamíferos, se asocia con diversas patologías neurodegenerativas, constituyendo un campo de estudio de gran relevancia actual (3).

La transmisión rápida mediada por glutamato representa el principal mecanismo excitatorio del sistema nervioso central, participando de forma crucial en la modulación de la excitabilidad neuronal, la plasticidad sináptica y los procesos asociados al aprendizaje y la memoria. Estas funciones se sustentan, principalmente, en la acción coordinada de los receptores ionotrópicos NMDA y AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato), responsables del flujo regulado de iones y de la generación de la potenciación a largo plazo (LTP), considerada la base molecular del aprendizaje y la consolidación de la memoria (4).

Sin embargo, cuando la activación glutamatérgica se prolonga o se produce en exceso, puede originarse una sobrecarga intracelular de calcio que desencadena procesos de excitotoxicidad. Este fenómeno se caracteriza por daño mitocondrial, incremento del estrés oxidativo y muerte neuronal, mecanismos involucrados en diversas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la epilepsia o el accidente cerebrovascular isquémico (5).

Además, se ha comprobado que la ubicación de los receptores NMDA, influye directamente en la respuesta celular, pudiendo promover tanto la supervivencia neuronal como procesos de neurodegeneración (6). Por lo tanto, el problema que orienta la presente revisión es: ¿Cuál es el papel de los receptores NMDA y AMPA en la regulación de la excitabilidad neuronal y en la aparición de mecanismos excitotóxicos?

El estudio de la neurotransmisión glutamatérgica rápida resulta fundamental debido a que constituye el principal mecanismo excitatorio del sistema nervioso central participando directamente en la regulación de la actividad sináptica. El glutamato, como neurotransmisor excitador predominante, actúa sobre los receptores ionotrópicos NMDA y AMPA, los cuales

permiten la transmisión rápida de impulsos nerviosos y la regulación de procesos de plasticidad sináptica implicados en el aprendizaje y la memoria (7). Comprender el funcionamiento preciso de estos receptores es esencial, dado que cada uno desempeña un papel fisiológico diferenciado: mientras los receptores AMPA generan despolarizaciones rápidas mediante el flujo de sodio y potasio, los receptores NMDA, dependientes del voltaje y modulados por el bloqueo del ion magnesio, facilitan la entrada de calcio, un evento crucial para la potenciación a largo plazo y la consolidación de la memoria (7).

La activación glutamatérgica también adquiere gran importancia desde una perspectiva clínica, ya que cuando supera los niveles fisiológicos normales puede desencadenar un ingreso excesivo de Ca^{2+} y activar procesos excitotóxicos que derivan en daño mitocondrial, estrés oxidativo y muerte neuronal (8). Estos mecanismos patológicos se han asociado de forma consistente con diversas enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la epilepsia y los eventos isquémicos cerebrales. En particular, la estimulación prolongada de los receptores NMDA extrasinápticos favorece rutas proapoptóticas que contribuyen al deterioro progresivo de las neuronas, lo que evidencia la necesidad de profundizar en el estudio de estos procesos para comprender su papel en la evolución de la neurodegeneración (8).

Por ello, resulta imprescindible profundizar en el análisis de la neurotransmisión glutamatérgica rápida, puesto que comprender la función dual de los receptores NMDA y AMPA que permitirá establecer bases conceptuales más sólidas para el desarrollo de intervenciones terapéuticas. Este conocimiento contribuirá al diseño de estrategias farmacológicas orientadas a prevenir, modular o atenuar el daño neuronal asociado a la excitotoxicidad, representando así un aporte significativo para la comprensión y abordaje de diversas patologías neurológicas (9).

ANÁLISIS DE LA REVISIÓN

Antecedentes

El reconocimiento del glutamato como principal neurotransmisor excitador del SNC requirió varias décadas de evidencia. En los años 50, Hayashi mostró que su aplicación en la corteza generaba una fuerte excitación y convulsiones, pero no fue aceptado como neurotransmisor debido a su alta abundancia en el metabolismo cerebral (10).

En los años 60-70, estudios de microaplicación demostraron que el glutamato producía despolarizaciones rápidas y reproducibles, diferenciándose farmacológicamente de otros

aminoácidos y sugiriendo la existencia de receptores específicos (10).

Durante los años 80, se identificó su acción sobre receptores NMDA, AMPA y kainato, confirmando que cumplía los criterios clásicos de neurotransmisor: síntesis neuronal, liberación Ca^{2+} -dependiente, acción sobre receptores propios y remoción mediante transportadores. En cuanto a la excitotoxicidad, estudios recientes muestran que la sobreestimulación de receptores ionotrópicos, especialmente NMDA, provoca una entrada excesiva de Ca^{2+} que activa proteasas, endonucleasas y vías oxidativas conducentes a

muerte celular; los receptores extrasinápticos están particularmente ligados a rutas proapoptóticas y disfunción mitocondrial (8). Este proceso participa no solo en isquemia, sino también en trastornos neuropsiquiátricos, donde un desequilibrio entre liberación de glutamato, función de transportadores EAAT y regulación astrocitaria favorece su acumulación extracelular y la activación persistente de iGluRs (8).

La comprensión de este mecanismo ha impulsado terapias como moduladores selectivos de subunidades NMDA, potenciadores de EAAT2 y estrategias para reducir glutamato extracelular, buscando limitar el daño por Ca^{2+} y mejorar la plasticidad sináptica (8).

Importancia fisiológica del glutamato como principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central.

El glutamato desempeña un papel esencial a lo largo de toda la vida del sistema nervioso central, no solo durante su formación, sino también cuando este necesita repararse frente a una lesión o agresión. Este aminoácido, es el neurotransmisor excitatorio de gran significancia en el encéfalo y su actividad debe mantenerse regulada para el equilibrio de la excitación neuronal (11).

El glutamato participa en diferentes procesos, como son la neurogénesis, el establecimiento de sinapsis, el crecimiento de prolongaciones neuronales y la supervivencia celular, que asegura la estabilidad del sistema; lo que hacen que el glutamato desempeñe un papel esencial en la plasticidad cerebral, en los procesos de recuperación después de una lesión y en el adecuado funcionamiento cognitivo, lo que subraya la necesidad de mantener una regulación estricta de su actividad. Sin embargo, cuando se sobre activa la señal glutamatérgica, puede desencadenar excitotoxicidad y daño neuronal (11).

Síntesis, almacenamiento presináptico y liberación sináptica.

El sistema glutamatérgico cuenta con mecanismos de captación de alta afinidad en neuronas y células gliales. La mayor parte del glutamato liberado es retirado por los astrocitos, convertido en glutamina y retornado a las neuronas presinápticas para resintetizar glutamato mediante glutaminasa mitocondrial; luego es empaquetado en vesículas por los transportadores VGL, completando el ciclo glutamato-glutamina y evitando su acumulación excesiva (12).

Durante la estimulación neuronal, la llegada del potencial de acción al terminal presináptico provoca su despolarización y la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (VGCC). Esto genera una entrada súbita de Ca^{2+} que forma microdominios alrededor de los sitios de liberación vesicular (13). En estos microdominios, el calcio activa a la sinaptotagmina, que desencadena la exocitosis al promover la fusión vesicular mediante

el complejo SNARE (13). Las vesículas liberan glutamato a la hendidura sináptica, donde se une a receptores ionotrópicos y metabotrópicos para generar la señal excitatoria postsináptica (14).

Unión del glutamato a receptores postsinápticos y generación de la respuesta excitadora.

Tras su liberación, el glutamato se difunde por la hendidura sináptica y activa los receptores postsinápticos (GluR). Estos se dividen en ionotrópicos (iGluR: AMPA, NMDA, kainato), que median la transmisión rápida, y metabotrópicos (mGluR), que generan respuestas lentas y regulan procesos de plasticidad como LTP y LTD. La concentración extracelular del neurotransmisor se controla mediante los transportadores EAAT1-EAAT5, que previenen la sobreestimulación y la excitotoxicidad (14).

La activación de estos receptores permite la entrada de Ca^{2+} , principalmente por NMDA y por algunos AMPA permeables, iniciando cascadas intracelulares que involucran CaMKII, calcineurina, PKC, fosfolipasas y NOS. Estas señales son esenciales para la plasticidad sináptica, la regulación de la eficacia sináptica y los mecanismos de memoria y aprendizaje (14).

Recaptación y reciclaje mediante los astrocitos como mecanismo de regulación sináptica.

En la actualidad, los astrocitos se reconocen como reguladores activos de la neurotransmisión, ya que recaptan, metabolizan y reciclan el glutamato. Tras su liberación, eliminan el exceso mediante transportadores EAAT, evitando la activación excesiva de NMDA y AMPA, y protegiendo contra la excitotoxicidad. Dentro del astrocito, el glutamato puede convertirse en α -cetoglutarato vía glutamato deshidrogenasa o transformarse en glutamina por glutamina sintetasa; esta glutamina es exportada y reutilizada por las neuronas, que la convierten nuevamente en glutamato a través de la glutaminasa, cerrando el ciclo glutamato-glutamina (15).

La señalización astrocítica depende de aumentos de Ca^{2+} intracelular, que inducen la liberación de gliotransmisores y modulan procesos de LTP, LTD, la disponibilidad de glutamato y coagonistas del NMDA como glicina o D-serina. Estos mecanismos influyen en memoria, emociones, ritmos circadianos, sueño y actividad motora, mostrando que los astrocitos no solo reciclan glutamato, sino que ajustan la fuerza sináptica y el procesamiento neuronal en tiempo real (16).

Fisiología de los receptores ionotrópicos glutamatérgicos

• Principios generales de la neurotransmisión ionotrópica.

Los receptores ionotrópicos pertenecen a una de las dos familias principales de receptores glutamatérgicos, que son canales iónicos que

tienen la función de abrir de manera inmediata cuando el neurotransmisor se une a ellos. Dentro de esta categoría se encuentran tres tipos fundamentales de receptores permeables a cationes: NMDA, AMPA y kainato; de la misma manera, pertenecen a esta familia otros receptores como los nicotínicos, los de glicina y los GABA tipo A. En caso de una activación excesiva de los receptores NMDA y AMPA por glutamato endógeno puede provocar daño cerebral agudo en situaciones como el estado epiléptico, la isquemia cerebral o el traumatismo craneoencefálico, asociado a procesos neurodegenerativos crónicos (17).

- **Mecanismo de apertura de canales dependientes de ligando y flujo iónico**

Los canales iónicos dependientes de ligando permanecen cerrados en reposo y se abren solo cuando el neurotransmisor se une a su sitio específico en el dominio extracelular del receptor. Esa unión del ligando provoca un cambio conformacional en la proteína que “abre” el poro, permitiendo que los iones crucen la membrana siguiendo su gradiente electroquímico. Los receptores ionotrópicos de glutamato, la unión de glutamato al receptor produce un cambio de estructura que abre el canal y deja pasar principalmente Na^+ y Ca^{2+} hacia el interior y, en menor medida, K^+ hacia afuera, generando una corriente rápida que modifica el potencial de membrana en milisegundos (1).

- **Rol fisiológico en la despolarización de la membrana postsináptica.**

En las sinapsis, la apertura de canales ionotrópicos permeables a cationes, el AMPA y NMDA, permite una entrada neta de cargas positivas (Na^+ y Ca^{2+}) que vuelve menos negativo el interior celular, produciendo un potencial postsináptico excitatorio (PEPS). Si la liberación de glutamato es repetida, la despolarización se acumula hasta alcanzar un nivel para remover el bloqueo por Mg^{2+} del receptor NMDA, lo que aumenta aún más el influjo de Ca^{2+} y Na^+ y genera una despolarización postsináptica más intensa, capaz de llevar la membrana al umbral y disparar potenciales de acción (18).

- **Receptor NMDA: estructura y función fisiológica**

Subunidades principales (NR1, NR2A-D, NR3) y su organización estructural.

El receptor NMDA es un complejo canal iónico de alta especialización que pertenece a la familia de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos. Su estructura tetramérica está formada por combinaciones específicas de subunidades, principalmente GluN1, GluN2 (A-D) y, en menor proporción, GluN3 (A-B). Las subunidades GluN1 son indispensables porque contienen el sitio de unión para glicina o D-serina, actuando como un co-agonistas necesarios para su activación. Las subunidades GluN2 confieren la especificidad de unión al glutamato y determinan propiedades

funcionales como la cinética del canal, la sensibilidad a antagonistas y la permeabilidad iónica. Las subunidades GluN3, aunque menos frecuentes, modulan profundamente la respuesta del receptor al disminuir la conductancia de calcio y alterar la señalización (19).

Activación dependiente de voltaje y ligando: intervención del Mg^{2+} y la glicina.

El receptor NMDA presenta un mecanismo de activación particular porque necesita que coincidan señales químicas y eléctricas para abrirse. La unión del glutamato a las subunidades GluN2 y de la glicina o D-serina a GluN1 induce la reorganización del receptor y lo deja en un estado preparado, aunque todavía inactivo debido al bloqueo por Mg^{2+} que se mantiene mientras la membrana está en reposo (20). Cuando la despolarización postsináptica generada por la activación previa de otros receptores reduce la fuerza que retiene al Mg^{2+} dentro del canal, este ion es expulsado y el poro queda libre para permitir el paso de Ca^{2+} y Na^+ . Esta doble exigencia garantiza que el receptor solo se active durante momentos de sincronización sináptica adecuada y evita respuestas inapropiadas ante liberaciones aisladas de glutamato (20).

Adicionalmente, el poro del receptor está bloqueado por un ion Mg^{2+} cuando la membrana neuronal está en reposo. Este bloqueo es voltaje-dependiente: en condiciones de despolarización el Mg^{2+} es expulsado del canal, permitiendo la entrada masiva de cationes. Esta doble exigencia convierte al receptor NMDA en un “sensor de coincidencia” que solo se activa cuando convergen señales presinápticas y postsinápticas, lo que le confiere un papel clave en la sincronización neuronal y en la señalización de eventos neuronales relevantes (20).

Permeabilidad al calcio y participación en la plasticidad sináptica y el aprendizaje.

La permeabilidad al Ca^{2+} del receptor NMDA es esencial para su función sináptica. Tras su activación conjunta por glutamato y glicina/D-serina, y la expulsión de Mg^{2+} dependiente de la despolarización, el canal permite una entrada sostenida de calcio que activa rutas intracelulares como CaMKII, PKC y ERK, promoviendo la fosforilación de proteínas del andamiaje y la inserción de más receptores AMPA, mecanismo clave de la LTP y del aprendizaje (21).

La magnitud del influjo de Ca^{2+} depende de la combinación de subunidades del NMDAR, particularmente GluN2A y GluN2B, que presentan cinéticas y permeabilidades distintas. Algunas configuraciones se acoplan funcionalmente a canales BK, que se activan por el calcio local. Este acoplamiento establece una retroalimentación rápida en la que los NMDARs potencian la sinapsis mientras los canales BK regulan la excitabilidad, evitando hiperactivación y excitotoxicidad (22).

Además, el NMDAR actúa como un “detector de coincidencia”, ya que solo genera la señal adecuada de Ca^{2+} cuando coinciden la liberación presináptica de glutamato y la despolarización postsináptica. La dinámica de su activación, incluida su ubicación sináptica o extrasináptica, determina si la sinapsis se fortalece o se debilita, modulando los circuitos asociados a memoria y adaptación conductual (23).

Receptor AMPA: función fisiológica y modulación sináptica

- **Subunidades GluA1–GluA4 y mecanismo de apertura rápida.**

Las subunidades GluA1–GluA4 constituyen la base estructural de los receptores AMPA; al formar tetrámeros funcionales, su composición define características como la desensibilización, la permeabilidad y la cinética de apertura. Cada subunidad tiene un dominio intracelular C-terminal (CTD) que se conecta con proteínas sinápticas y señales de fosforilación, un dominio transmembrana (TMD) que crea el poro iónico, un dominio extracelular N-terminal (NTD) involucrado en la modulación alostérica y el ensamblaje, y un dominio de unión al ligando (LBD), cuya forma es similar a una “concha” y se cierra cuando el glutamato se une. El cierre del LBD alrededor del glutamato provoca una tensión mecánica en las hélices del TMD, lo que da lugar a la apertura rápida del canal y separa las compuertas del poro (24).

Esta transición conformacional ocurre en milisegundos y es extremadamente eficiente. La combinación de GluA1–GluA4 en homotetrámeros o heterotetrámeros determina la velocidad de apertura, la sensibilidad al glutamato y la permeabilidad a Ca^{2+} , especialmente cuando la subunidad GluA2 está ausente o sin edición en Q/R (24).

- **Conducción de iones Na^+ y K^+ durante la transmisión sináptica.**

Tras ser activado por glutamato, el receptor AMPA abre su poro iónico, lo que facilita un flujo de cationes monovalentes a gran velocidad. El gradiente electroquímico promueve que entre una gran cantidad de Na^+ , lo cual fomenta la despolarización inicial de la neurona postsináptica. Simultáneamente, aunque en menor medida, el K^+ sale de la célula siguiendo su propio gradiente. Esto contribuye a acotar la amplitud de la despolarización y favorece que se vuelva al potencial de reposo (24).

Además, la selectividad y la velocidad del flujo dependen de las hélices del TMD y del residuo Q/R de GluA2: cuando GluA2 está editada (R), el canal se vuelve impermeable al Ca^{2+} , estabilizando eléctricamente la sinapsis; en caso contrario, los AMPARs recuperan su permeabilidad a Ca^{2+} , lo que eleva su efecto sobre la plasticidad y la señalización intracelular. La señal excitatoria que resulta de este flujo simultáneo de Na^+ y K^+ es muy rápida y breve,

lo cual es típico en las sinapsis glutamatérgicas del tipo AMPA (24).

- **Generación del potencial postsináptico excitador y adaptación neuronal.**

La entrada rápida del Na^+ provoca un PPSE que se distingue por una despolarización de gran pendiente y corta duración. La neurona llega a un umbral para disparar un potencial de acción si se combinan varias PPSE en el tiempo o en el espacio. La desensibilización del receptor y la existencia de subunidades auxiliares como TARPs, CNIHs, GSG1L o Shisa modifican la cinética del canal, la afinidad al glutamato y el acoplamiento a proteínas sinápticas y al citoesqueleto. Estos elementos son los que regulan el tamaño del PPSE, su tiempo de ascenso y su decaimiento. Estas proteínas adicionales regulan, además, la inserción, la estabilidad y el tráfico de AMPARs en la membrana; al hacerlo, modulan la intensidad sináptica en escalas que van desde segundos hasta horas (25).

Los lípidos de membrana modifican la probabilidad de apertura y la recuperación después de desensibilización, lo que afecta tanto a la interacción con estas subunidades como a la dinámica del poro. Asimismo, representa la base molecular de procesos tales como el aprendizaje, la memoria, la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD) (25).

Modulación de la excitabilidad neuronal

- **Relación entre el potencial de membrana y la entrada iónica**

El potencial de membrana es el determinante principal del movimiento iónico a través de los canales neuronales. Utilizando una versión simplificada del modelo Poisson–Nernst–Planck (PNP), los autores describen cómo los iones Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- se desplazan bajo la influencia combinada del gradiente de concentración y del voltaje transmembrana. Este enfoque permitió cuantificar con precisión cómo variaciones incluso pequeñas del potencial de membrana modifican el flujo iónico. El modelo fue calibrado y validado mediante datos experimentales obtenidos de canales iónicos reales, logrando reproducir curvas corriente-voltaje equivalentes a las observadas en neuronas humanas diferenciadas, lo que confirma la relación directa entre el voltaje y la entrada iónica (26).

El estudio también evidencia que el potencial de membrana regula la probabilidad de apertura y la conductancia efectiva de los canales iónicos, modulando así la magnitud y dirección de la corriente que atraviesa la membrana. Durante la despolarización, por ejemplo, el voltaje favorece la entrada de sodio y calcio, mientras que potenciales más negativos facilitan la salida de potasio. Además, el modelo muestra que cada ion responde de manera diferente a los cambios en el voltaje debido a sus gradientes electroquímicos específicos. Según los autores, esta relación entre

potencial y entrada iónica es fundamental para comprender fenómenos como la excitabilidad neuronal, la señalización rápida y los efectos de la neuromodulación aplicados desde el exterior, ya que cualquier intervención que altere el potencial de membrana repercute directamente sobre el flujo iónico (26).

- **Influencia de los receptores ionotrópicos en la propagación del impulso nervioso**

Los receptores NMDA que contienen la subunidad GluN2B se acumulan en la sinapsis como respuesta a la señalización por BDNF-TrkB, lo que potencia la entrada de Ca^{2+} y modula la propagación del impulso nervioso en condiciones de alta excitabilidad (27). En neuronas de hipocampo cultivadas y en sinaptoneurosomas, la aplicación de BDNF incrementa de forma dependiente del tiempo la expresión sináptica de GluN2B, un efecto mediado por la activación de PKC y la fosforilación de la cinasa Pyk2. Durante la potenciación a largo plazo (LTP) inducida por estimulación θ -burst, la inhibición específica de GluN2B bloquea el efecto facilitador de BDNF, lo que sugiere que este receptor ionotrópico es clave para fortalecer la transmisión sináptica. Además, en un modelo animal de status epiléptico (pilocarpina), se observa una acumulación sináptica de GluN2B que depende de la activación de TrkB, lo que implica que este mecanismo también está implicado en la hiperexcitabilidad patológica. Estos hallazgos indican que los receptores NMDA-GluN2B no solo participan en la plasticidad sináptica, sino que también regulan la propagación del impulso nervioso mediante la modulación de su densidad y actividad en la sinapsis (27).

- **Regulación sináptica por mecanismos inhibitorios y excitadores**

En la regulación sináptica, los mecanismos inhibitorios (GABAérgicos) y excitadores (glutamatérgicos) interactúan de manera muy dinámica para mantener el equilibrio excitatorio-inhibitorio (E/I). Existe un “crosstalk” entre neurotransmisores y receptores: el glutamato no solo activa sus propios receptores excitatorios, sino que también modula al receptor GABAA_{AA}, potenciando su función inhibitoria cuando las concentraciones de glutamato extracelular son elevadas (28). Esta regulación alostérica asegura una retroalimentación homeostática que previene la sobreexcitación neuronal. Además, estudios recientes muestran que las sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas no operan de manera aislada: la plasticidad inducida en sinapsis excitadoras puede afectar sinapsis inhibitorias cercanas, generando microdominios dendríticos donde la potenciación de una sinapsis excitadora conduce a la depresión de sinapsis inhibitorias adyacentes, y viceversa; los cuales son esenciales para la estabilidad de las redes neuronales, debido que permiten ajustar finamente la fuerza sináptica a nivel local y prevenir desbalances que puedan

derivar en hiperexcitabilidad o disfunción sináptica (28).

- **Factores fisiológicos que determinan el equilibrio excitación-inhibición**

El equilibrio entre la excitación y la inhibición en los circuitos neuronales depende de una serie de factores fisiológicos que interactúan para mantener la estabilidad funcional del sistema nervioso. Diversos estudios recientes muestran que la organización estructural de las sinapsis, incluyendo la proporción entre sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas, determina la forma en que se distribuye la actividad eléctrica dentro de la red. Además, intervienen mecanismos de plasticidad homeostática, los cuales ajustan la fuerza sináptica cuando existen cambios prolongados en la actividad neuronal, previniendo que la red se vuelva demasiado excitada o demasiado inhibida (29).

Otros factores esenciales incluyen la neuromodulación, donde sustancias como dopamina, acetilcolina, serotonina o BDNF alteran la excitabilidad mediante cambios en conductancias iónicas o en la probabilidad de liberación sináptica. Asimismo, el estado metabólico de la neurona, como la disponibilidad de ATP para mantener gradientes iónicos y la función de bombas como la Na^+/K^+ -ATPasa, influye directamente en la capacidad de sostener un equilibrio excitación-inhibición adecuado. En conjunto, estos factores estructurales, dinámicos y metabólicos garantizan que la actividad neuronal se mantenga dentro de rangos fisiológicos seguros (29).

Excitotoxicidad glutamatérgica

- **Sobreactivación de los receptores NMDA y AMPA**

La sobreactivación de los receptores ionotrópicos de glutamato es el mecanismo central de la excitotoxicidad. Cuando hay liberación excesiva o prolongada de glutamato y una recaptación ineficaz por los transportadores gliales EAAT, los receptores NMDA y AMPA se estimulan de manera persistente, generando una entrada descontrolada de iones que activa procesos neurotóxicos (8).

A nivel molecular, esta hiperestimulación altera la permeabilidad de la membrana y eleva el Ca^{2+} intracelular más allá de la capacidad de amortiguación neuronal. El exceso de Ca^{2+} activa proteasas, fosfolipasas, endonucleasas y promueve la formación de ROS. Mientras AMPA causa la despolarización rápida inicial, NMDA amplifica el efecto permitiendo una entrada masiva de Ca^{2+} y prolongando la señal excitatoria (30). Clínicamente, esta sobreactivación participa en isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, epilepsia y diversas enfermedades neurodegenerativas. En todas ellas, el exceso de activación de NMDA/AMPA genera un desequilibrio excitatorio que las neuronas y la glía

no pueden compensar, convirtiéndose así en un punto crítico donde la neurotransmisión normal se transforma en daño patológico (31).

- **Mento patológico del calcio intracelular**

Cuando la transmisión glutamatérgica se altera los receptores ionotrópicos de glutamato permiten una entrada exagerada de Ca^{2+} al citosol neuronal. Esta sobrecarga iónica supera la capacidad buffer de la célula y conduce a una disrupción del equilibrio iónico. Estudios recientes señalan que incluso aumentos moderados pero sostenidos en $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{nt}}$ pueden desencadenar vías de daño neuronal, pues la magnitud y duración de la elevación del calcio intracelular determinan si la señal es fisiológica o letal (32).

Adicionalmente, la entrada de Ca^{2+} a través de los NMDA se acompaña de activaciones secundarias: se desencadenan canales de calcio dependientes de voltaje (VDCC) y liberaciones de Ca^{2+} de organelos como el retículo endoplásmico, amplificando el efecto. El resultado es una perturbación del potencial de membrana, activación de proteasas, fosfolipasas y endonucleasas, y compromiso del transporte iónico y energético neuronal (33).

Tal elevación patológica del calcio desencadena mecanismos de adaptación y defensa que pueden volverse contraproducentes: activación de calcineurina, liberación de calcio mitocondrial, deterioro del ATP, y eventual fallo en la restauración del equilibrio iónico. En consecuencia, lo que en condiciones fisiológicas contribuye a la plasticidad sináptica, bajo estas circunstancias se transforma en un camino hacia la disfunción y muerte neuronal (31).

- **Estrés oxidativo y daño mitocondrial**

La sobrecarga de Ca^{2+} intracelular no actúa de forma aislada: rápidamente impacta la función mitocondrial. Las mitocondrias, al intentar captar el exceso de Ca^{2+} para proteger el citosol, se ven sometidas a un estrés tal que se produce una pérdida de la membrana mitocondrial interna, apertura de la porción de transición de permeabilidad mitocondrial, y una disminución de la producción de ATP. Este colapso energético, a su vez, favorece la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, estableciendo un círculo vicioso de daño (31).

De forma más detallada, la elevada $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{nt}}$ activa proteasas como calpaínas, fosfolipasas y nNOS, que generan NO. Este gas reacciona con superóxido para formar peroxinitrito, que daña lípidos, proteínas y ADN mitocondrial. Al mismo tiempo, la alteración del transporte de electrones mitocondrial aumenta la fuga de electrones y la producción de radicales libres. Esta cascada conduce a disfunción mitocondrial progresiva, reducción del potencial de membrana mitocondrial y liberación de factores pro-apoptóticos al citosol (8).

Por último, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial afectan no sólo la viabilidad neuronal, sino también la conectividad sináptica. La alteración del metabolismo energético reduce la capacidad de las neuronas para mantener los gradientes iónicos esenciales, la recaptación de glutamato o la reparación de daño, lo que perpetúa la excitotoxicidad (31).

- **Alteraciones de la señalización neuronal y muerte celular**

Cuando los mecanismos de reparación y control neuronal son superados por la sobreestimulación glutamatérgica, la señalización intracelular se ve gravemente alterada. La entrada excesiva de Ca^{2+} mediante los receptores N metil D aspartato receptor (NMDA) y, en algunos casos, los AMPA receptor permeables a calcio, desencadena una cascada que afecta la homeostasis de la neurona. Esta cascada incluye activación incontrolada de calpaínas, fosfolipasas, endonucleasas y óxido nítrico sintasa, mecanismos que comprometen el citoesqueleto, los organelos intracelulares y el material genético. Estudios recientes muestran que esta disrupción va más allá de procesos individuales: se observan alteraciones en la transcripción génica, tráfico de proteínas sinápticas, remodelado del citoesqueleto y pérdida de conectividad sináptica (34).

En contexto, las alteraciones en la señalización neuronal sustentan no sólo la pérdida de células, sino también la disfunción de redes neuronales. Las neuronas supervivientes pueden presentar sinapsis empobrecidas, menor densidad de receptores, alteración del equilibrio excitación/inhibición y menor plasticidad. Este deterioro estructural y funcional predispone a la pérdida progresiva de funciones cognitivas o motoras, aún antes de que ocurra la muerte masiva de neuronas (34).

- **Implicancias fisiopatológicas en enfermedades neurodegenerativas**

El fenómeno de la excitotoxicidad mediada por glutamato se encuentra ahora claramente implicado en la fisiopatología de múltiples enfermedades neurodegenerativas crónicas. Una revisión exhaustiva de 2025 describe que la excitotoxicidad “está intrínsecamente ligada al desarrollo de enfermedades como Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington y Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)”(35). Así mismo la sobreactivación de los receptores de glutamato y la acumulación de Ca^{2+} intracelular crónica contribuye a la pérdida sináptica, atrofia neuronal selectiva, disfunción mitocondrial sostenida y activación de microglía (31).

Las alteraciones en la señalización glutamatérgica interfieren con procesos críticos como la plasticidad sináptica, la memoria o el control motor, lo cual se traduce en manifestaciones

clínicas tempranas de deterioro cognitivo, movimientos involuntarios, o debilidad progresiva según la enfermedad (36).

CONCLUSIONES

La neurotransmisión glutamatérgica es fundamental para la comunicación excitatoria del sistema nervioso central. La interacción regulada entre glutamato y los receptores AMPA y NMDA permite tanto la transmisión rápida de señales como la plasticidad sináptica necesaria para el aprendizaje, la memoria y la adaptación neuronal.

Los receptores AMPA y NMDA cumplen funciones complementarias: los AMPA median la despolarización postsináptica rápida, mientras que los NMDA, mediante su permeabilidad al Ca^{2+} y dependencia del voltaje, integran señales y activan mecanismos relacionados con la potenciación y depresión sináptica.

La homeostasis del glutamato también depende de los astrocitos, que participan en su recaptación, metabolismo y redistribución. La interacción funcional entre neuronas y células gliales resulta esencial para evitar la acumulación extracelular de

glutamato y mantener la integridad de la transmisión sináptica.

La alteración de estos mecanismos puede desencadenar excitotoxicidad. La activación excesiva de receptores NMDA y AMPA permeables al Ca^{2+} produce sobrecarga intracelular de calcio, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y daño neuronal, procesos implicados en diversas enfermedades neurológicas y neurodegenerativas.

En conjunto, los receptores NMDA y AMPA presentan una función dual: son esenciales para la plasticidad y comunicación neuronal, pero pueden contribuir al daño cuando se pierde la regulación glutamatérgica. Su comprensión constituye una base relevante para desarrollar estrategias neuroprotectoras destinadas a preservar la función sináptica y reducir la neurotoxicidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fouilloux C, Contreras F, Rivera M, Terán A, Velasco M. Receptores de glutamato: implicaciones terapéuticas. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2004 Jul;23(2):99-108.
2. Stallard CN, Anoruo MD, Saadabadi A. Biochemistry, Glutamate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Updated 2022 Dec 19 [cited 2026 Sep 26].
3. Wong TP, Howland JG, Wang YT. NMDA receptors and disease. In: Squire LR, editor. Encyclopedia of Neuroscience. Amsterdam: Academic Press; 2009. p. 1177-82. doi: 10.1016/B978-008045046-9.01223-7.
4. Diering GH, Hugarir RL. The AMPA receptor code of synaptic plasticity. Neuron. 2018 Oct 24;100(2):314-329. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.018.
5. Freudenberg F, Reif-Leonhard C, Dawson GR, McKernan RM, Reif A. All roads lead to glutamate: NMDA and AMPA receptors as targets for rapid-acting antidepressants. Pharmacol Res. 2025 Oct;220:107918. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107918. DOI
6. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. Nat Rev Neurosci. 2010 Oct;11(10):682-696. doi: 10.1038/nrn2911
7. Mutluay SU, Karataş H. A review of glutamate and its receptors: their roles in brain physiology and pathology. Acta Medica. 2022;53(2):99-109. doi: 10.32552/2022.ActaMedica.650.
8. Nicosia N, Giovenzana M, Misztak P, Mingardi J, Musazzi L. Glutamate-mediated excitotoxicity in the pathogenesis and treatment of neurodevelopmental and adult mental disorders. Int J Mol Sci. 2024 Jun 13;25(12):6521. doi: 10.3390/ijms25126521.
9. Yu SP, Jiang MQ, Shim SS, Pourkhodad S, Wei L. Extrasynaptic NMDA receptors in acute and chronic excitotoxicity: implications for preventive treatments of ischemic stroke and late-onset Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2023 Jul 3;18(1):43. doi: 10.1186/s13024-023-00636-1.
10. Watkins JC, Jane DE. The glutamate story. Br J Pharmacol. 2006 Jan;147 Suppl 1:S100-8. doi: 10.1038/sj.bjp.0706444.
11. Chakraborty P, Dey A, Gopalakrishnan AV, Swati K, Ojha S, Prakash A, et al. Glutamatergic neurotransmission: a potential pharmacotherapeutic target for the treatment of cognitive disorders. Ageing Res Rev. 2023 Mar;85:101838. doi: 10.1016/j.arr.2022.101838.
12. Sidoryk-Węgrzynowicz M, Adamiak K, Strużyńska L. Astrocyte-neuron interaction via the glutamate-glutamine cycle and its dysfunction in tau-dependent neurodegeneration. Int J Mol Sci. 2024 Mar 6;25(5):3050. doi: 10.3390/ijms25053050.
13. Cunningham KL, Littleton JT. Mechanisms controlling the trafficking, localization, and abundance of presynaptic Ca^{2+} channels. Front Mol Neurosci. 2023 Jan 13;15:1116729. doi: 10.3389/fnmol.2022.1116729.
14. Zhao C, Wang C, Zhang H, Yan W. A mini-review of the role of vesicular glutamate transporters in

- Parkinson's disease. *Front Mol Neurosci.* 2023 May 11;16:1118078. doi: 10.3389/fnmol.2023.1118078.
15. Won W, Bhalla M, Lee JH, Lee CJ. Astrocytes as key regulators of neural signaling in health and disease. *Annu Rev Neurosci.* 2025 Jul;48(1):251-276. doi: 10.1146/annurev-neuro-112723-035356.
16. Cuellar-Santoyo AO, Ruiz-Rodríguez VM, Mares-Barbosa TB, Patrón-Soberano A, Howe AG, Portales-Pérez DP, et al. Revealing the contribution of astrocytes to glutamatergic neuronal transmission. *Front Cell Neurosci.* 2023 Jan 19;16:1037641. doi: 10.3389/fncel.2022.1037641
17. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr.* 2000 Apr;130(4S Suppl):1007S-1015S. doi: 10.1093/jn/130.4.1007S.
18. Neubauer FB, Min R, Nevian T. Presynaptic NMDA receptors influence Ca²⁺ dynamics by interacting with voltage-dependent calcium channels during the induction of long-term depression. *Neural Plast.* 2022;2022:2900875. doi: 10.1155/2022/2900875.
19. Huang Y, Xie J, Chen J, Guo S, Li Y, Liu F. Emerging roles of GluN3B NMDA receptor subunit in the central nervous system. *Neurosci Bull.* 2026 Mar;42(3):663-678. doi: 10.1007/s12264-025-01523-z.
20. Álamo C. Glutamato como diana terapéutica en la depresión: una hipótesis hecha realidad. *Psychiatric Times Argentina.* 2021;(5):2-6.
21. Inglebert Y, Debanne D. Calcium and spike timing-dependent plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2021 Sep 20;15:727336. doi: 10.3389/fncel.2021.727336.
22. Gómez R, Maglio LE, Gonzalez-Hernandez AJ, Rivero-Pérez B, Bartolomé-Martín D, Giraldez T. NMDA receptor-BK channel coupling regulates synaptic plasticity in the barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Aug 31;118(35):e2107026118. doi: 10.1073/pnas.2107026118.
23. Dupuis JP, Nicole O, Groc L. NMDA receptor functions in health and disease: old actor, new dimensions. *Neuron.* 2023 Aug 2;111(15):2312-2328. doi: 10.1016/j.neuron.2023.05.002.
24. Kamalova A, Nakagawa T. AMPA receptor structure and auxiliary subunits. *J Physiol.* 2021 Jan;599(2):453-469. doi: 10.1113/JP278701.
25. Choquet D, Hosy E. AMPA receptor nanoscale dynamic organization and synaptic plasticities. *Curr Opin Neurobiol.* 2020 Aug;63:137-145. doi: 10.1016/j.conb.2020.04.003.
26. Werneck L, Han M, Yildiz E, Keip MA, Sitti M, Ortiz M. A simple quantitative model of neuromodulation, Part I: ion flow through neural ion channels. *J Mech Phys Solids.* 2024 Jan;182:105457. doi: 10.1016/j.jmps.2023.105457.
27. De Luca P, Mele M, Tanqueiro S, Napoli F, Butkevičiūtė U, Souto AC, et al. Synaptic accumulation of GluN2B-containing NMDA receptors mediates the effects of BDNF-TrkB signalling on synaptic plasticity and in hyperexcitability during status epilepticus. *J Biomed Sci.* 2025 Sep 1;32(1):82. doi: 10.1186/s12929-025-01164-4.
28. Chai A. Pleiotropic neurotransmitters: neurotransmitter-receptor crosstalk regulates excitation-inhibition balance in social brain functions and pathologies. *Front Neurosci.* 2025 Mar 14;19:1552145. doi: 10.3389/fnins.2025.1552145.
29. Shirani F, Choi H. On the physiological and structural contributors to the overall balance of excitation and inhibition in local cortical networks. *J Comput Neurosci.* 2024 Feb;52(1):73-107. doi: 10.1007/s10827-023-00863-x.
30. Zhai D, Yan S, Samsom J, Wang L, Su P, Jiang A, et al. Small-molecule targeting AMPA-mediated excitotoxicity has therapeutic effects in mouse models for multiple sclerosis. *Sci Adv.* 2023 Dec 8;9(49):eadj6187. doi: 10.1126/sciadv.adj6187.
31. Wu WL, Gong XX, Qin ZH, Wang Y. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to the pathogenesis of neurodegenerative diseases-an update. *Acta Pharmacol Sin.* 2025 Dec;46(12):3129-3142. doi: 10.1038/s41401-025-01576-w.
32. Guidolin D, Tortorella C, Marcoli M, Cervetto C, De Caro R, Maura G, et al. Possible roles of heteroreceptor complexes in excitotoxic processes. *Explor Neuroprot Ther.* 2024;4:366-391. doi: 10.37349/ent.2024.00089.
33. Nam D, Kim H, Han SJ, Son I, Ho DH. Effects of calcium ion dyshomeostasis and calcium ion-induced excitotoxicity in Parkinson's disease. *J Mol Pathol.* 2024;5(4):544-557. doi: 10.3390/jmp5040037.
34. Suryavanshi P, Langton R, Fairhead K, Glykys J. Brief and diverse excitotoxic insults increase the neuronal nuclear membrane permeability in the neonatal brain, resulting in neuronal dysfunction and cell death. *J Neurosci.* 2024 Oct 9;44(41):e0350242024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0350-24.2024
35. Arnold FJ, Putka AF, Raychaudhuri U, Hsu S, Bedlack RS, Bennett CL, et al. Revisiting glutamate excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis and age-related neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2024 May 21;25(11):5587. doi: 10.3390/ijms25115587.
36. Cheng JL, Cook AL, Talbot J, Perry S. How is excitotoxicity being modelled in iPSC-derived neurons? *Neurotox Res.* 2024 Oct 15;42(5):43. doi: 10.1007/s12640-024-00721-3.