

excitotoxicidad – excitotoxicity

Authored by
memjavad

February 15, 2026

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2026). *excitotoxicidad – excitotoxicity*. Spanish Psychological Databases.
Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=9069>

Excitotoxicidad

Campo(s) Disciplinario(s) Primario(s): Neurociencia, Neurología, Bioquímica, Farmacología, Patología Molecular.

1. Definición Central

La **excitotoxicidad** se define como el proceso patológico mediante el cual las neuronas sufren daños irreversibles o mueren debido a una estimulación excesiva por parte de neurotransmisores excitatorios, siendo el [glutamato](#) el principal agente implicado en este fenómeno. En condiciones fisiológicas normales, el glutamato es esencial para funciones cognitivas superiores como el aprendizaje y la memoria; sin embargo, cuando sus concentraciones en el espacio sináptico alcanzan niveles tóxicos, desencadena una cascada de eventos intracelulares que conducen a la degradación de componentes celulares vitales. Este proceso no es una respuesta inmediata y única, sino una secuencia compleja de fallos metabólicos que comprometen la integridad de la membrana plasmática y la función mitocondrial.

A nivel molecular, la excitotoxicidad ocurre cuando el delicado equilibrio entre la liberación de neurotransmisores y su posterior recaptación se rompe. Las células gliales, particularmente los astrocitos, juegan un papel crucial en la limpieza del exceso de glutamato mediante transportadores específicos. Cuando estos mecanismos de transporte fallan, ya sea por falta de energía (como en la isquemia) o por daño oxidativo, el glutamato permanece en la hendidura sináptica, manteniendo los receptores postsinápticos en un estado de activación persistente. Esta sobreactivación permite una entrada masiva e incontrolada de iones, principalmente calcio, hacia el interior de la neurona, lo que actúa como la señal de inicio para los mecanismos de **muerte celular programada** o necrosis.

Es fundamental distinguir que la excitotoxicidad puede manifestarse de forma aguda o crónica. En su forma aguda, como ocurre tras un traumatismo craneoencefálico o un accidente cerebrovascular, la muerte neuronal sucede de manera rápida debido al edema citotóxico y la lisis celular. En contraste, la excitotoxicidad crónica se caracteriza por una exposición prolongada a niveles moderadamente elevados de glutamato o una hipersensibilidad de los receptores, lo que contribuye al deterioro progresivo observado en diversas enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, el estudio de este concepto es vital para comprender la fisiopatología del sistema nervioso central y para el desarrollo de estrategias terapéuticas neuroprotectoras.

2. Etimología y Desarrollo Histórico

El término **excitotoxicidad** fue acuñado originalmente por el Dr. [John Olney](#) en 1969, tras observar que la administración sistémica de glutamato monosódico en ratones recién nacidos

provocaba lesiones específicas en las neuronas del hipotálamo. Olney postuló que las propiedades excitatorias de ciertos aminoácidos estaban intrínsecamente ligadas a su potencial neurotóxico. Sus hallazgos iniciales fueron recibidos con escepticismo por la comunidad científica, ya que el glutamato era considerado en aquel entonces simplemente un intermediario metabólico y no un neurotransmisor clave. No obstante, sus rigurosos experimentos demostraron que el daño se limitaba a las áreas donde los receptores de glutamato eran abundantes, estableciendo la base de la hipótesis excitotóxica.

Durante las décadas de 1970 y 1980, la investigación se expandió significativamente con el descubrimiento y la clasificación de los diferentes tipos de receptores de glutamato. El avance tecnológico en la electrofisiología y la biología molecular permitió a los científicos identificar que no todos los receptores contribuían de la misma manera a la toxicidad. Se descubrió que el [receptor NMDA](#) poseía una permeabilidad al calcio única, lo que lo situó en el centro de las investigaciones sobre la muerte neuronal. Este periodo marcó un cambio de paradigma, pasando de ver al glutamato como una simple molécula de señalización a identificarlo como una potencial "toxina endógena" bajo condiciones de estrés celular.

En la era contemporánea, el desarrollo histórico del concepto se ha fusionado con la genética y la proteómica. Los investigadores han identificado polimorfismos genéticos que afectan la eficiencia de los transportadores de glutamato y la sensibilidad de los receptores, lo que explica por qué ciertos individuos son más vulnerables al daño excitotóxico que otros. La evolución del concepto ha permitido transitar de una visión puramente química de la lesión neuronal a una comprensión sistémica que integra la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la disfunción de la barrera hematoencefálica como componentes interconectados del proceso excitotóxico global.

3. Mecanismos Fisiopatológicos Fundamentales

El mecanismo central de la excitotoxicidad reside en la ruptura de la **homeostasis iónica** intracelular. Bajo una estimulación normal, la entrada de iones sodio y calcio es transitoria y rápidamente corregida por bombas iónicas dependientes de ATP. Sin embargo, durante un evento excitotóxico, la apertura prolongada de los canales iónicos asociados a los receptores de glutamato provoca un flujo masivo de sodio hacia el interior de la célula, seguido por el movimiento osmótico de agua, lo que resulta en el hinchamiento celular o edema citotóxico. Este fenómeno inicial puede causar la ruptura física de la neurona si el estrés osmótico es lo suficientemente severo.

Más allá del daño osmótico, el factor determinante en la cascada excitotóxica es la acumulación excesiva de **calcio intracelular**. El calcio actúa como un potente segundo mensajero que, en concentraciones elevadas, activa una serie de enzimas destructivas. Entre estas se encuentran las proteasas (como las calpaínas), que degradan las proteínas del citoesqueleto; las lipasas, que

destruyen las membranas lipídicas celulares; y las nucleasas, que fragmentan el ADN genómico. La activación descontrolada de estas enzimas desmantela la estructura celular desde su interior, haciendo que la recuperación funcional sea prácticamente imposible una vez que se ha superado un umbral crítico.

Finalmente, la disfunción mitocondrial representa el punto de no retorno en la excitotoxicidad. Las mitocondrias intentan secuestrar el exceso de calcio citosólico para proteger a la célula, pero esto sobrecarga su capacidad de almacenamiento y despolariza su membrana interna. Como consecuencia, se detiene la producción de ATP y se liberan **especies reactivas de oxígeno** (radicales libres) y factores pro-apoptóticos como el citocromo c. La falta de energía impide que las bombas iónicas funcionen para expulsar el glutamato o el calcio, creando un ciclo de retroalimentación positiva que acelera la muerte neuronal y propaga el daño a las células vecinas mediante la liberación de contenido citotóxico al espacio extracelular.

4. Receptores Ionotrópicos y su Implicación

La excitotoxicidad está mediada principalmente por tres tipos de receptores ionotrópicos: NMDA, AMPA y Kainato. El **receptor NMDA** (N-metil-D-aspartato) es el más crítico debido a su alta permeabilidad al calcio y su bloqueo dependiente de voltaje por iones de magnesio. En condiciones de despolarización sostenida, el tapón de magnesio se expulsa, permitiendo una entrada masiva de calcio. Este receptor no solo actúa como un canal iónico, sino que está físicamente anclado a complejos de señalización postsináptica que activan directamente la síntesis de óxido nítrico, un gas que en exceso contribuye al estrés oxidativo y al daño celular.

Por otro lado, los receptores **AMPA** y de Kainato median la transmisión excitatoria rápida. Aunque tradicionalmente se pensaba que eran permeables principalmente al sodio, se ha descubierto que ciertas subunidades de estos receptores (específicamente la ausencia de la subunidad GluR2 editada) pueden hacerlos altamente permeables al calcio. En situaciones de isquemia, la expresión de estas subunidades puede cambiar, aumentando la vulnerabilidad de la neurona a la excitotoxicidad. Además, la activación de los receptores AMPA proporciona la despolarización necesaria para liberar el bloqueo de magnesio de los receptores NMDA, actuando como un facilitador esencial del daño.

La distribución heterogénea de estos receptores en el cerebro explica por qué ciertas regiones son más susceptibles a la excitotoxicidad que otras. El hipocampo y la corteza cerebral, áreas con alta densidad de receptores NMDA, son particularmente vulnerables a insultos isquémicos y procesos neurodegenerativos. La comprensión de la estequiometría de estos receptores y su regulación post-traducciona es un área de intensa investigación, ya que modular su actividad sin bloquear completamente la neurotransmisión fisiológica es el "santo grial" de la farmacología neuroprotectora actual.

5. Significado Clínico e Impacto en la Salud

El impacto clínico de la excitotoxicidad es vasto, ya que constituye el mecanismo final común de una amplia gama de patologías neurológicas. En el contexto de los eventos agudos, como el **ictus isquémico**, la interrupción del flujo sanguíneo priva a las neuronas de glucosa y oxígeno, provocando el fallo de las bombas de recaptación de glutamato. Esto genera un área de infarto central rodeada por una "penumbra isquémica", donde la excitotoxicidad es el proceso dominante. Las intervenciones médicas actuales buscan salvar esta penumbra limitando la propagación de la cascada excitotóxica en las horas posteriores al evento.

En las enfermedades crónicas, la excitotoxicidad se manifiesta de forma más sutil pero igualmente devastadora. Se ha postulado que niveles bajos de inflamación crónica o disfunción metabólica pueden causar una "excitotoxicidad latente". En condiciones como la [Esclerosis Lateral Amiotrófica](#) (ELA), se ha observado una deficiencia en los transportadores de glutamato en la médula espinal, lo que lleva a la degeneración selectiva de las motoneuronas. De igual manera, en la enfermedad de Huntington, las neuronas estriatales muestran una sensibilidad extrema a la activación de los receptores NMDA, lo que acelera su muerte celular.

Además de las enfermedades neurodegenerativas, la excitotoxicidad está implicada en trastornos neuropsiquiátricos y condiciones como la epilepsia. Durante una crisis epiléptica, la descarga sincrónica y excesiva de neuronas glutamatérgicas crea un ambiente altamente excitotóxico que puede causar daño permanente si las convulsiones son prolongadas (status epilepticus). La relevancia de este concepto también se extiende al ámbito del dolor crónico y la dependencia de sustancias, donde la plasticidad sináptica mal adaptada mediada por el glutamato altera los circuitos neuronales de forma persistente.

6. Relación con Trastornos Neurodegenerativos

La relación entre la excitotoxicidad y enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson y la enfermedad de Huntington es uno de los pilares de la neurología molecular moderna. En la **enfermedad de Alzheimer**, se ha demostrado que los oligómeros de la proteína beta-amiloide pueden inducir la liberación de glutamato de los astrocitos y sensibilizar los receptores NMDA extracelulares. Esto provoca una entrada crónica de calcio que interfiere con la potenciación a largo plazo (LTP), afectando la memoria mucho antes de que se produzca la muerte neuronal masiva. El uso de la [memantina](#), un antagonista de afinidad moderada para el receptor NMDA, es un ejemplo clínico de cómo se intenta mitigar este proceso.

En la enfermedad de Parkinson, la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra altera el equilibrio de los circuitos de los ganglios basales, lo que resulta en una sobreactividad de las vías glutamatérgicas que se proyectan desde el núcleo subtalámico. Esta hiperestimulación glutamatérgica contribuye a la degeneración progresiva de las neuronas restantes, creando un

ciclo de retroalimentación que acelera el curso de la enfermedad. La investigación actual sugiere que la modulación de los receptores de glutamato podría ralentizar la progresión del Parkinson, ofreciendo una alternativa a los tratamientos puramente sintomáticos basados en la dopamina.

Finalmente, en la enfermedad de Huntington, el papel de la excitotoxicidad es quizás más evidente debido a la vulnerabilidad específica de las neuronas espinosas medianas del estriado. La proteína huntingtina mutante interfiere con el tráfico vesicular y la función mitocondrial, haciendo que las células sean incapaces de manejar incluso niveles normales de estimulación glutamatérgica. Este fenómeno de "vulnerabilidad selectiva" subraya que la excitotoxicidad no solo depende de la cantidad de neurotransmisor presente, sino también del estado metabólico y genético de la neurona receptora.

7. Debates Científicos y Críticas Actuales

A pesar de la solidez de la hipótesis excitotóxica, el campo no está exento de debates y críticas. Una de las mayores controversias surge del fracaso de numerosos ensayos clínicos que utilizaron antagonistas potentes de los receptores NMDA para tratar el ictus isquémico. Aunque estos fármacos mostraron resultados espectaculares en modelos animales, en humanos causaron efectos secundarios neuropsiquiátricos graves (como alucinaciones y estados psicóticos) o simplemente no mejoraron el pronóstico clínico. Esto ha llevado a algunos investigadores a cuestionar si la excitotoxicidad es el motor principal del daño en humanos o si las ventanas terapéuticas son demasiado estrechas para ser prácticas.

Otra crítica importante se centra en la simplificación excesiva del papel del glutamato. El glutamato no es solo una toxina; es el mediador fundamental de la comunicación neuronal, la plasticidad y la supervivencia celular. Bloquear indiscriminadamente sus receptores puede interferir con los mecanismos naturales de reparación y neuroplasticidad que la propia célula activa tras una lesión. Por tanto, el debate actual se ha desplazado hacia la búsqueda de moduladores más sutiles que solo bloqueen la señalización "tóxica" (a menudo asociada a receptores NMDA extrasinápticos) mientras preservan la señalización "fisiológica" (asociada a receptores sinápticos).

Asimismo, existe un debate creciente sobre la importancia relativa de la excitotoxicidad frente a otros procesos como la neuroinflamación mediada por la microglía o el estrés del retículo endoplasmático. Algunos expertos argumentan que la excitotoxicidad podría ser solo un síntoma de un fallo metabólico más profundo y no la causa primaria de la neurodegeneración. Estas discusiones han enriquecido el campo, llevando a una visión más integrada donde la excitotoxicidad se considera parte de un "interactoma" de mecanismos de muerte celular que deben ser abordados de manera combinada para lograr una neuroprotección eficaz.

8. Estrategias de Intervención y Neuroprotección

El desarrollo de estrategias para combatir la excitotoxicidad se ha diversificado en varias líneas de ataque. La primera consiste en la modulación directa de los receptores. Fármacos como la memantina actúan como antagonistas no competitivos que solo bloquean el canal cuando está excesivamente abierto, permitiendo la neurotransmisión normal. Otros enfoques exploran moduladores alostéricos que ajustan la sensibilidad del receptor sin apagarlo por completo. La meta es reducir la entrada de calcio a niveles manejables por la célula sin interrumpir los procesos de aprendizaje y memoria.

Una segunda línea de intervención se enfoca en mejorar la capacidad de limpieza del glutamato extracelular. Se están investigando fármacos que aumentan la expresión o la actividad de los transportadores de aminoácidos excitatorios (como el EAAT2) en los astrocitos. Al acelerar la eliminación del glutamato de la hendidura sináptica, se reduce el tiempo de exposición de los receptores a niveles tóxicos. Además, el uso de enzimas como la glutamato piruvato transaminasa en la sangre ha mostrado resultados prometedores en modelos experimentales al crear un gradiente que "succiona" el exceso de glutamato del cerebro hacia la circulación sistémica.

Por último, las estrategias neuroprotectoras modernas también apuntan a los eventos "aguas abajo" de la entrada de calcio. Esto incluye el uso de antioxidantes potentes para neutralizar los radicales libres, inhibidores de calpaínas para prevenir la degradación del citoesqueleto y agentes estabilizadores de la mitocondria. La combinación de estos enfoques con terapias de hipotermia inducida (que reduce el metabolismo general y la liberación de glutamato) representa actualmente la frontera más avanzada en el tratamiento de la excitotoxicidad aguda en entornos de cuidados intensivos.

Further Reading

[Excitotoxicidad - Wikipedia, la enciclopedia libre](#)

[Excitotoxicity and Neurodegeneration - National Center for Biotechnology Information \(NCBI\)](#)

[Receptor NMDA y su función - Wikipedia](#)

[El papel del Glutamato en el Sistema Nervioso - Wikipedia](#)

[Biography and Works of John Olney - Wikipedia](#)