



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

PSICOLOGÍA

**MODELO EXPERIMENTAL DE LA COMORBILIDAD
DEPRESIÓN-EPILEPSIA: ESTRÉS CRÓNICO IMPREDECIBLE,
KINDLING AMIGDALINO Y ACTIVIDAD
ELECTROENCEFALOGRÁFICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A:
CESAR ALFONSO GARCIA CABALLERO**

JURADO DE EXAMEN:

DIRECTOR: DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ

COMITÉ: DR. ALFONSO SERGIO CORREA REYES

DR. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL

DRA. LILIA MESTAS HERNÁNDEZ

LIC. RUBÉN TORRES AGUSTÍN



CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación de la Dirección de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz con el número de proyecto NC123240.1.

Se agradece la asistencia técnica del señor Alejandro Rubio Luviano por el suministro de material especializado.



**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**

Dedicatorias

A mi madre Guadalupe que sin ella nada de este trabajo (ni de mi existencia) sería posible. Gracias mamá por tu ejemplo de fortaleza, amor y alegría ante la vida. Gracias por apoyar el sueño que tuve de hacer investigación en neurociencias, gracias por la paciencia y gracias por tanto amor. Te amo.

“Caminante no hay camino, se hace camino al andar, al andar se hace camino y al volver la vista atrás se ve la senda que nunca se ha de volver a pisar. Caminante no hay camino sino estelas en la mar”.

A mi abuelita Guadalupe que me ha cuidado desde que tenía 3 meses, gracias por amarme como a un hijo, yo te amo como a una madre. Gracias por siempre estar para mí, eres mi ejemplo de fortaleza y de plenitud.

A mis tíos Enriqueta, Gil, Ignacio, Dora, Carmen, Jaime, Lorenzo y Rosario por siempre brindarme su apoyo, su amor, y por siempre intentar darme el mejor consejo para mi desarrollo personal y profesional. A mis primos Beto, Pablo, Karen, Anahí, Santiago, Erandi y Nayeli que los quiero sobremanera.

A mi mejor amiga Barbie España, gracias por todo tu apoyo, tanto personal como profesional, gracias por revisar mi tesis y por resolver todas mis dudas acerca del proceso de titulación. Gracias por tu amistad la cual siempre atesoraré en mi corazón.

“Soy la forma que me forma, mi yo visible”.

A mi mejor amigo, compañero de laboratorio y de juerga Allen Díaz. Gracias por todo tu apoyo y motivación durante el laboratorio. Gracias por tu amistad y siempre recordaré todas nuestras platicas, y nuestras recomendaciones de qué ver y qué leer.

“Las personas tienen que salvarse a sí mismas. Una persona salvando a otra es imposible”.

A mi novia Laura Teresa García por su inmenso amor y apoyo durante la parte final de la tesis, gracias por siempre motivarme y confiar en mí. Te amo muchísimo. Eres un ejemplo de libertad y excelencia en el trabajo.

A mis amigas y amigo de la carrera Barbie, Montse, Shei, Sofía, Fernanda, Pamela y Chucho. A mis amigos de la Prepa 2 Joassmara, Diana, Mariana, Laura, Dania, Roberto, Rafa, Israel, Alejandro y Daniel.

A mis amigos y compañeros del NFCR Allen, Samaria, David, Julia, Fernando, Mario, Ale Garay, Pablo, Josué, Edgar, Gerardo, Brenda, Claudia, Jacqueline e Ileri gracias por tantas risas y por hacer del laboratorio el lugar con el mejor ambiente del mundo.

Al doctor Alejandro Valdés Cruz, gracias por ser un gran formador de recursos humanos hacia la investigación. Desde sus primeras clases me enseñó lo hermoso de las neurociencias. Gracias por su apoyo, su accesibilidad y su calidad humana. Es una persona admirable y un docente que inspira a los alumnos a dedicarse a la ciencia.

Al doctor Víctor Manuel Madrigal, gracias por sus enseñanzas y por ser una peculiar combinación entre los mejores consejos profesionales y una alta exigencia científica.

Al doctor David Martínez gracias por su inmenso apoyo durante el laboratorio, tanto en sus recomendaciones para mejorar la calidad científica del trabajo como en los *rides* que nos daba para intentar hacernos más fácil el día a día en el laboratorio, en verdad que su apoyo fue clave.

Al ingeniero Salvador por sus clases que nos hicieron entender las neurociencias de otra manera, y nos permitieron empezar a entender cómo funciona el mundo eléctrico y físico de las neuronas y de los mecanismos que las registran.

A la Dra. Alba Esperanza García López, por ser la primera en enseñarme qué realmente era investigar y hacerlo con la mejor actitud que he tenido el placer de conocer. La persona más dadivosa del mundo.

A los excelentes profesores que tuve durante la carrera: al Dr. Correa, a la Dra. Lilia Mestas, al Mtro. Rubén, al Mtro. Daniel Rosas, a la Dra. Sughey, a la Mtra. Xóchitl Becerril y al Mtro. Omar Villeda quienes fueron pieza fundamental de mi formación como persona y psicólogo.

Índice

Capítulo 1: Comorbilidad	1
1.1 Hacia un entendimiento del concepto comorbilidad.....	1
1.2 Comorbilidad epilepsia-depresión.....	3
1.3 Patofisiología	10
1.3.1 Mecanismos Patofisiológicos de la Depresión	10
1.3.1.1 Hipótesis monoaminérgica	10
1.3.1.2 Hipótesis del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA).....	11
1.3.1.3 Hipótesis de la neurogénesis y neuroplasticidad comprometidas.	18
1.3.1.4 Hipótesis de la neuroinflamación	18
1.3.1.5 Dimensión genética	19
1.3.1.6 Dimensión de la conectividad funcional.....	21
1.3.2 Mecanismos Patofisiológicos de la Epilepsia	21
1.3.2.1 Etiología de la epilepsia.....	21
1.3.2.2 Patofisiología de la epileptogénesis	23
1.3.3 Mecanismos Patofisiológicos de la Comorbilidad Epilepsia-Depresión.	29
Capítulo 2: Conectividad Funcional Electroencefalográfica	33
2.1 Definición	33
2.2 Depresión y Coherencia del EEG	35
2.3 Epilepsia y Coherencia del EEG	39
2.4 Comorbilidad Epilepsia-Depresión y Coherencia del EEG	41
Capítulo 3: Modelos Animales	44
3.1 Definición	44
3.2 Modelos Animales de Depresión	46
3.2.3. Modelos de predisposición depresiva	46
3.2.3.1 Crianza selectiva	46
3.2.3.2 Modelos genéticos.....	46
3.2.3.3 Modelos optogenéticos.....	47
3.2.2 Otros modelos.....	47
3.2.2.1 Bulbectomía olfatoria	47
3.2.2.2 Modelo de corticoesterona	48
3.2.1 Modelos basados en estímulos estresantes	48
3.2.1.1 Prueba de nado forzado (PNF).....	48
3.2.1.2 Suspensión de cola	49
3.2.1.3 Desesperanza aprendida.....	50
3.2.1.4 Restricción de movimiento.....	51
3.2.1.5 Estrés social	51
3.2.1.6 Estrés en etapas tempranas de la vida.....	52

3.2.1.7 Estrés crónico impredecible (ECI)	54
3.3 Modelos Animales de Epilepsia	57
3.3.1 Pentilentetrazol (PTZ)	57
3.3.2 Modelos de estatus epiléptico (EE)	57
3.3.2.1 Pilocarpina	57
3.3.2.2 Ácido kaínico	58
3.3.3 Otros modelos	58
3.3.3.1 Hipoxia e isquemia neonatal	58
3.3.3.2 Hipertermia	59
3.3.3.3 Modelos de trauma craneoencefálico	59
3.3.4 Modelo Kindling	59
3.4 Modelos animales de la comorbilidad epilepsia-depresión	64
4. Justificación	66
5. Hipótesis	67
6. Objetivos	70
7. Método	71
8. Resultados	81
8.1 Histología	81
8.2 Prueba de preferencia de agua azucarada	82
8.3 Prueba de Nado Forzado	83
8.4 Desarrollo del Kindling Amigdalino	84
8.5 Severidad de las crisis	85
8.6 Actividad posictal	86
8.7 Susceptibilidad a las crisis focales	87
8.8 Coherencia del EEG	88
9. Discusión	92
9.1 Efecto del ECI sobre las conductas tipo depresivas	92
9.2 Implicaciones de la implantación de un electrodo sobre las conductas tipo depresivas	95
9.3 Desarrollo de la epileptogénesis	98
9.4 Efecto del ECI sobre la severidad y susceptibilidad de las crisis	99
9.5 Implicaciones de las espigas interictales	100
9.6 Efecto del ECI sobre la coherencia del EEG	102
10. Conclusión	104

11. Referencias..... 105

Índice de tablas

Tabla 1. Orden de los estímulos del modelo de estrés crónico impredecible	73
---	----

Índice de figuras

Figura 1. Sintomatología de la depresión	4
Figura 2. Clasificación operacional extendida de las crisis propuestas por la ILAE	6
Figura 3. Funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA)	13
Figura 4. Diagrama de las regiones susceptibles al kindling	61
Figura 5. Correlato conductual y electrofisiológico de la escala de Racine	62
Figura 6. Representación gráfica del método	79
Figura 7. Histología	81
Figura 8. Prueba de preferencia de agua azucarada	82
Figura 9. Prueba de nado forzado	83
Figura 10. Número de estimulaciones para inducir CCG	85
Figura 11. Frecuencia de espigas por segundo de cada estadio	86
Figura 12. Actividad postictal por minuto de cada estadio	87
Figura 13. Porcentaje de cambio de la corriente necesaria para evocar crisis focales	88
Figura 14. Coherencia electroencefalográfica	90

Glosario de abreviaturas

5-HT	5-hidroxitriptamina o serotonina
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa
AMPA	Receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
BBB	Barrera hematonencefálica
BDNF	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
CCG	Crisis Convulsiva Generalizada
CRH	Hormona Liberadora de la Corticotropina
CRP	Proteína C Reactiva
ECI	Estrés Crónico Impredecible
EEG	Electroencefalograma
ELT	Epilepsia del Lóbulo Temporal
EE	Estatus Epiléptico
FU	Fascículo Unicanado
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HPA	Eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal
IL	Interleucina
ISRS	Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina
KEA	Kindling Eléctrico Amigdalino
NMDA	Receptor N-metil-D-aspartato
PAA	Prueba de Agua Azucarada
PGE2	Prostaglandina E2
PNF	Prueba de Nado Forzado
PTZ	Pentilentetrazol
SM	Separación materna
SNC	Sistema Nervioso Central
TNF	Factor de Necrosis Tumoral

Resumen

La principal comorbilidad de los pacientes con epilepsia es la depresión, aproximadamente más del 50% de sujetos con epilepsia refractaria sufren depresión (Gilliam & Kanner, 2002). No obstante, los mecanismos de esta comorbilidad no son totalmente conocidos, viéndose comprometido el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Es por ello que se ha buscado desarrollar modelos animales que permitan esclarecer la influencia bidireccional de estas dos patologías. Uno de ellos es el modelo de estrés crónico impredecible (ECI) el cual induce conductas tipo depresivas a través de estímulos estresantes. A su vez, el kindling eléctrico amigdalino (KEA) es un modelo de epileptogénesis y crisis convulsivas. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue analizar el efecto del ECI sobre la epileptogénesis producida por el KEA, la severidad y la susceptibilidad de las crisis convulsivas, las conductas tipo depresivas y la coherencia electroencefalográfica. Se utilizaron 3 grupos testigos de estrés agudo, generado por el modelo de Porsolt (grupo Naive, KEA NF y Sham). Resultando un total de 5 grupos: Naive, Control KEA, KEA NF, Sham y ECI KEA. Los resultados en la prueba de agua azucarada (PAA) muestran que el grupo ECI tuvo un menor porcentaje de consumo en comparación al grupo Naive (antes del modelo Porsolt) ($p < .01$). En la prueba de nado forzado (PNF) se observó que el grupo KEA NF tuvo un menor tiempo de inmovilidad que todos los demás grupos ($p < .01$), y el grupo Sham también mostró un menor tiempo de inmovilidad en comparación al grupo ECI KEA ($p < .05$). El grupo ECI KEA tuvo una mayor frecuencia: de espigas por segundo en la postdescarga en el estadio V y de espigas por minuto en los estadios II y III ($p < .05$). Las ratas ECI KEA mostraron una mayor susceptibilidad a evocar crisis focales que el grupo Control KEA y KEA NF ($p < .05$) y una mayor coherencia en la banda de 0 a 4 Hz en las tres condiciones en comparación al grupo Control KEA ($p < .05$). Los resultados sugieren que la combinación de los protocolos ECI y KEA son adecuados para la investigación de la comorbilidad depresión-epilepsia, logrando mimetizar la relación bidireccional y acumulativa de ambas patologías.

Palabras clave: estrés crónico, kindling, comorbilidad, depresión, epilepsia, EEG.

Introducción

La depresión se caracteriza por un estado de ánimo depresivo, pérdida de interés, incapacidad para disfrutar (anhedonia) y fatiga, al menos por dos semanas. También se pueden presentar síntomas de ansiedad, alteraciones en el sueño, el apetito, sentimientos de culpa y problemas para concentrarse. Es el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente, afectando a más de 300 millones de personas en todo el mundo, siendo así la principal causa de discapacidad laboral. En el peor escenario la depresión puede llevar al suicidio (OMS, 2018). Es un problema de salud importante no sólo por su alta incidencia sino también porque se ha comprobado que tan sólo entre un 50% de los pacientes con depresión responden a algún tipo de medicamento antidepresivo (Warden, Rush, Trivedi, Fava, & Wisniewski, 2007). El alto porcentaje de pacientes fármacorresistentes conlleva a que la depresión sea una enfermedad que coexiste con muchas patologías, es decir, es una patología muy común en cualquier comorbilidad.

La epilepsia es definida por la aparición de dos o más convulsiones no provocadas. Las convulsiones se producen por descargas eléctricas excesivas de grupos neuronales que pueden localizarse en diferentes áreas del cerebro, pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o contracciones musculares hasta convulsiones tónico-clónicas prolongadas y graves, en ocasiones son acompañadas de pérdida de la consciencia. La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes, 50 millones de personas padecen de esta enfermedad alrededor del mundo (OMS, 2019).

La principal comorbilidad de los pacientes con epilepsia es la depresión, siendo la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) la más incidente con problemas del estado de ánimo, presentados entre el 24% y el 74% de la población con ETL y/o refractaria (Gaitatzis, Trimble, & Sander, 2004). La comorbilidad epilepsia-depresión no tiene una expresión homogénea, por consiguiente, también existe la expresión de la comorbilidad depresión-epilepsia. Investigaciones han demostrado que la

depresión puede surgir como un síntoma prodrómico a la epilepsia, siendo esta expresión de la comorbilidad la de un pronóstico más reservado, debido a su difícil control de crisis y síntomas depresivos. Lo cual plantea una relación bidireccional entre la depresión y la epilepsia (Josephson et al., 2017).

En un principio se creía que esta comorbilidad era debida a que los pacientes con epilepsia tenían más obstáculos de todo tipo que los sujetos sanos, por consiguiente su comprometida calidad de vida causaba los síntomas depresivos. Sin embargo, esta idea es parcialmente cierta, si bien la calidad de vida de los pacientes con epilepsia es una variable directa para sus síntomas depresivos se ha demostrado que ambas patologías comparten mecanismos patofisiológicos, es decir, mecanismos biológicos, neuroanatómicos, neuroquímicos y de conectividad neuronal en su etiología y su relación bidireccional (Epps & Weinschenker, 2013).

Una herramienta fundamental para el estudio de la etiología, los mecanismos y posibles intervenciones son los modelos animales. Un modelo animal es un organismo vivo que se utilizar para estudiar la relación entre el cerebro y la conducta, bajo condiciones controladas, con el objetivo de aumentar el conocimiento acerca de un tema y/o poder realizar predicciones acerca de la relación entre este ser vivo y los humanos, u organismos de especies distintas al original u organismos de la misma especie bajo diferentes condiciones (van der Staay, 2006). Para ser considerado un modelo animal debe cumplir criterios éticos para minimizar o evitar el daño y/o sufrimiento al animal y debe cumplir con validez de constructo, validez de apariencia y validez predictiva (van der Staay, Arndt, & Nordquist, 2009).

A pesar de que existen modelos animales de epilepsia y depresión, actualmente no hay un modelo bien validado para estudiar la comorbilidad de ambas patologías en su expresión depresión-epilepsia. Existen acercamientos que generan un estatus epiléptico (EE) y han reportado afectaciones en las conductas tipo depresivas de los animales (Mazarati et al., 2008a), sin embargo, dichos resultados no son consistentes (Wei-feng Peng et al., 2018). Existiendo así un

considerable desconocimiento de la relación bidireccional de la depresión y la epilepsia.

Por tanto, resulta fundamental la validación de un modelo, o una combinación de modelos, que permitan analizar diferentes expresiones de la comorbilidad epilepsia-depresión, y su relación acumulativa y bidireccional.

En el presente trabajo primero se describe a la epilepsia y a la depresión de manera individual, con énfasis en su etiología y sus mecanismos patofisiológicos, para posteriormente delinear la relación bidireccional de ambas patologías y los mecanismos patofisiológicos que comparten.

En el inicio se aborda la historia y definición del concepto comorbilidad, posteriormente se exponen datos epidemiológicos de la depresión y de la epilepsia, de manera ecológica las cifras indican una relación consistente entre estas dos patologías. El primer capítulo aborda los mecanismos biológicos de la depresión, haciendo una revisión de las hipótesis que intentan explicar la etiología de dicha enfermedad, así como su dimensión genética y de conectividad neuronal. A su vez, se describe la etiología y los mecanismos patofisiológicos de la epilepsia y la epileptogénesis, para concluir en los mecanismos de la comorbilidad epilepsia-depresión.

En el segundo capítulo se aborda la conectividad funcional del electroencefalograma (EEG). En este apartado se define la conectividad funcional del EEG y se explica su utilidad para encontrar biomarcadores que permitan agilizar el diagnóstico y el tratamiento de cierta patología. A continuación se exponen las afecciones que causa la depresión, la epilepsia, y la comorbilidad de ambas a la conectividad funcional del EEG.

El tercer capítulo está dedicado a los modelos animales. Al principio se define el concepto, sus tipos de validez y sus normas éticas, para continuar con una revisión de los diferentes modelos de depresión, epilepsia, y los acercamientos existentes a la comorbilidad epilepsia-depresión. Haciendo énfasis en el modelo

de estrés crónico impredecible (ECI) y el modelo de kindling eléctrico amigdalino (KEA), los cuales fueron utilizados en la presente investigación.

La forma de presentar el trabajo se fundamenta en el propósito de dar un panorama de lo que implicada cada patología y abordar las particularidades que plantean las diferentes expresiones de la comorbilidad epilepsia-depresión. Lo que da contexto al abordaje metodológico y el trabajo experimental propuesto.

Capítulo 1: Comorbilidad

“Los males nunca llegan solos”

Proverbio

“Melancholics ordinarily become epileptics, and epileptics, melancholics”

Hippocrates (citado en Lewis, 1934).

1.1 Hacia un entendimiento del concepto comorbilidad

El concepto comorbilidad puede tener tres dimensiones: epidemiológica, clínica y de planificación de servicios de salud. De ahí que haya sido definida de diferentes maneras, existiendo así una ambigüedad que ha durado hasta principios del siglo XXI, cuando además de definir el concepto se buscó tener un consenso (Gijsen et al., 2001; Van Den Akker, Buntinx, & Knottnerus, 1996). No obstante, las distintas definiciones son correctas en sentido estricto, debido a que corresponde a diferentes tipos de análisis y diferentes objetivos.

Feinstein (1970) definió la comorbilidad como cualquier entidad clínica que existe o aparece durante el curso clínico de un paciente que tiene una enfermedad principal bajo estudio. El término surge a partir de la necesidad médica de estudiar y clasificar cuadros patológicos, más que enfermedades aisladas. El concepto significó un avance en la clínica y la epidemiológica. Además, cobró relevancia en la investigación y la clínica dirigida a la población anciana, debido a que el desgaste propio de este grupo de edad provoca una salud delicada, que permite que muchas patologías se agrupen en un mismo paciente.

Valderas, Starfield, Sibbald, Salisbury, & Roland (2009) hacen una reseña del concepto y una propuesta para definir comorbilidad retomando un aspecto fundamental, la cronicidad. Por lo tanto, definen a la comorbilidad como la aparición de dos o más enfermedades en un periodo simultáneo de tiempo, o no, es decir, un padecimiento puede ocurrir primero y posteriormente otro sin estar en simultáneo, o un padecimiento surge secuencialmente de otro. En suma, no

importa si un padecimiento existe simultáneamente o no, lo que importa es que en un determinado periodo existan dos enfermedades. Esta definición de comorbilidad es amplia debido a que tiene un uso en la clínica, partiendo de una patología principal y las consecuencias que tiene para la existencia de más entidades médicas.

Aunque el concepto de comorbilidad surge en el área geriátrica, su utilidad fue tal que pronto empezó a ser un concepto popular en otras áreas de la salud. En el área de la salud mental tiene un impacto favorable, debido a que muchos padecimientos crónicos tienen puntos de encuentro con padecimientos psiquiátricos

La depresión es frecuente entre pacientes que padecen migraña; y en pacientes con trastorno del espectro autista y sus cuidadores. Se ha descrito una relación bidireccional entre los trastornos neurodegenerativos y la depresión. Mientras que en pacientes con epilepsia, sobre todo la del lóbulo temporal, la depresión es la principal comorbilidad (Amoozegar, 2017; Bennett & Thomas, 2014; Bitsika, Sharpley, Andronicos, & Agnew, 2016; Błaszczuk & Czuczwar, 2016; Salpekar & Mula, 2018).

La comorbilidad no sólo se limita a la existencia temporal de dos patologías, muchas veces esta relación es bidireccional. Una relación bidireccional se refiere a que la aparición de una enfermedad aumenta la probabilidad de en un futuro desarrollar otra patología. A su vez, si esta segunda patología aparece va a empeorar los síntomas de la primera, y por último con los síntomas agravados de la primera, la segunda patología también se verá potencializada. En suma, la relación bidireccional se refiere a un círculo vicioso patológico de dos entidades médicas.

La complejidad de la comorbilidad requiere varios niveles de análisis en diferentes ramas de las ciencias de la salud:

- Nivel epidemiológico: indaga el nivel de ocurrencia de una patología y otra, además se encarga de la incidencia y prevalencia de una comorbilidad en una muestra determinada.
- Nivel etiológico: analiza los factores de riesgo asociados a una enfermedad, en el terreno de la comorbilidad analiza cómo una primera patología conlleva factores de riesgo para desarrollar una segunda entidad médica, o cómo los factores de riesgo del primer padecimiento también son factores de riesgo para un segundo padecimiento
- Nivel fisiopatológico: analiza los mecanismos fisiopatológicos, es decir, qué diferencias a nivel estructural, funcional o de conectividad comparten dos patologías. Este nivel pone énfasis en que la comorbilidad no es un suceso fortuito y busca responder a la pregunta ¿Qué mecanismos fisiológicos subyacen a una comorbilidad específica?

Estos niveles de análisis potencializan el entendimiento de una patología no como un suceso aislado, sino que amplían el conocimiento de cómo se da una relación bidireccional entre dos entidades médicas.

1.2 Comorbilidad epilepsia-depresión

La depresión es una enfermedad del estado de ánimo que cursa con síntomas fundamentales como la anhedonia y el estado de ánimo depresivo, no obstante, tiene más síntomas que pueden ser divididos en tres categorías: síntomas emocionales, síntomas neurovegetativos y síntomas neurocognitivos (Figura 1), así mismo estos síntomas son acumulativos a través del tiempo, es decir, entre más tiempo un sujeto sufra depresión los síntomas, de cualquier tipo, serán más severos (Malhi & Mann, 2018).

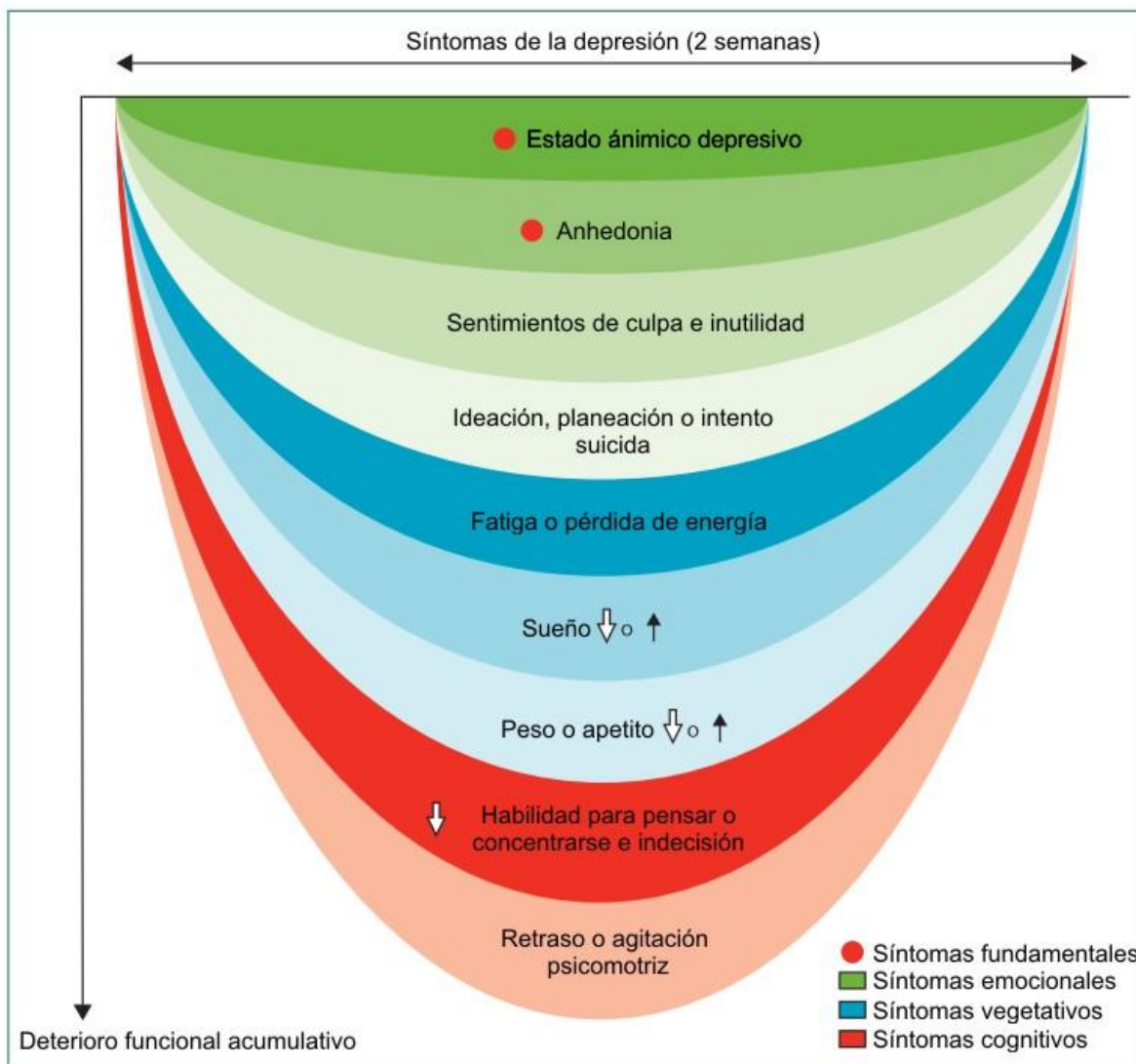


Figura 1. Definición del trastorno depresivo mayor. Síntomas clave para el diagnóstico de depresión mayor según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). Para el diagnóstico de la depresión mayor el individuo debe presentar cinco o más síntomas, casi todos los días durante dos semanas, presentando al menos uno de los síntomas fundamentales. La sintomatología clínica de la depresión usualmente se acompaña de deterioro funcional acumulativo. Los síntomas pueden ser agrupados en: emocionales, vegetativos y cognitivos. Modificado de Malhi & Mann, 2018.

La depresión afecta aproximadamente a 300 millones de personas, lo que significa que la depresión afecta al 4% de la población mundial, siendo la principal causa de discapacidad en el mundo, y afecta más a mujeres que a hombres (OMS, 2018).

Aunque la OMS señala que existen tratamientos eficaces, se ha demostrado en una investigación con diversos fármacos antidepresivos y con una muestra de 4 mil personas que apropiadamente tan sólo el 50% de los pacientes con intervención farmacológica tienen remisión. Además, hay una alta probabilidad de recaer en un cuadro depresivo. Por la considerable cantidad de pacientes fármacorresistentes se han desarrollado intervenciones alternativas, validadas con modelos animales y pacientes humanos para el tratamiento de la depresión resistente a fármacos. Un ejemplo es la estimulación cerebral profunda la cual ha tenido éxito en este tipo de depresiones (Kisely, Li, Warren, & Siskind, 2018; Warden et al., 2007).

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico caracterizado por crisis convulsivas, episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo o a su totalidad, éstas a veces son caracterizadas por pérdida o compromiso de consciencia (OMS, 2018). La Liga Internacional en Contra de la Epilepsia (Internacional League Against Epilepsy, por sus siglas en inglés ILAE) clasifica a las crisis operacionalmente como de inicio focal, de inicio generalizado y de inicio desconocido (Figura 2) (Fisher et al., 2017).

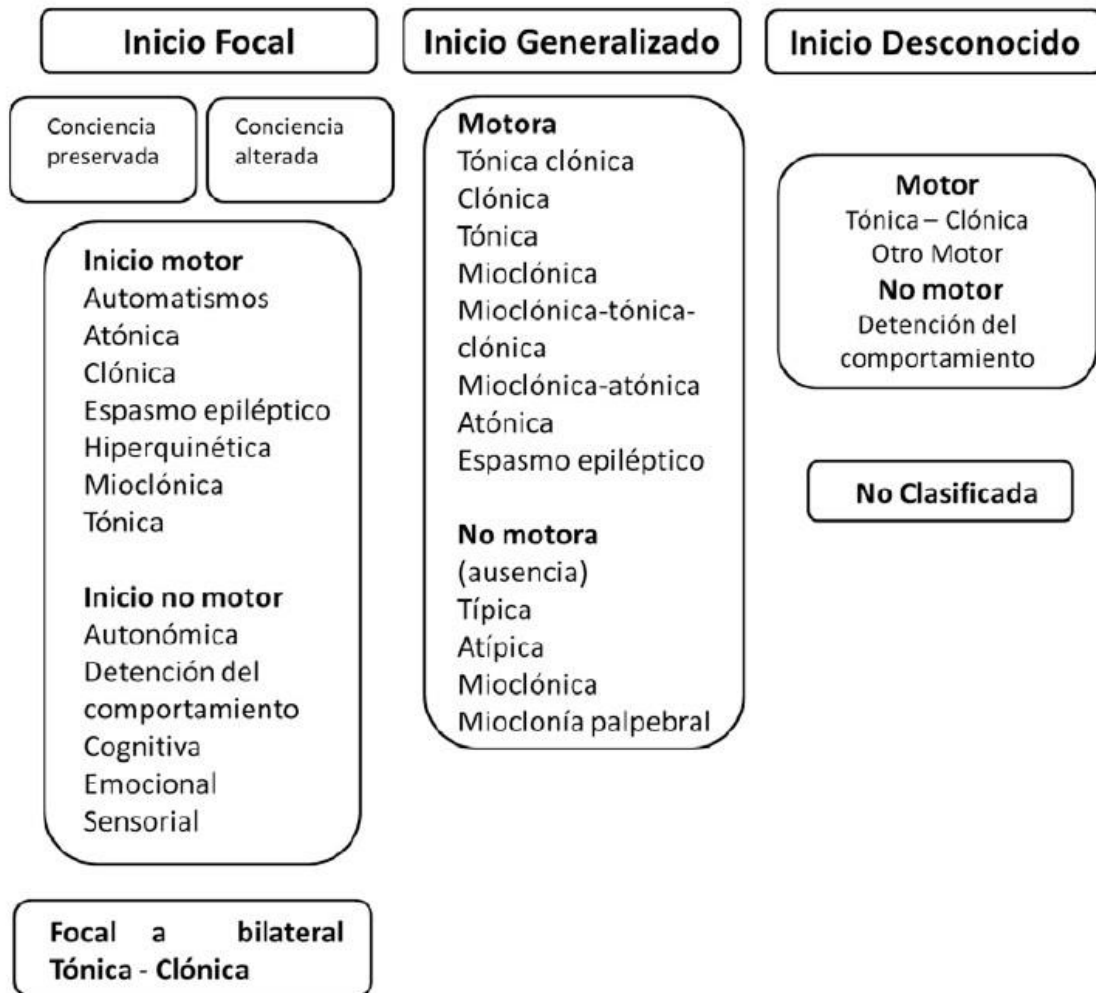


Figura 2. Clasificación operativa extendida de las crisis propuestas por la ILAE. Modificado de Fisher, et al., 2017.

Las crisis convulsivas se dan por una sobreexcitación en algunos grupos neuronales, las convulsiones pueden variar en severidad y duración. Es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes en el mundo, aproximadamente 50 millones de personas padecen epilepsia, es decir, afecta el .7% de la población mundial, y 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos, muchos de estos pacientes al vivir en condiciones de carencia no reciben un tratamiento adecuado. Los pacientes con convulsiones tienden a tener más problemas físicos y más trastornos psicoemocionales (OMS, 2019).

En un estudio con niños y adolescentes iraníes se encontró que aproximadamente 82.2% de la población analizada sufrían epilepsia y algún trastorno psiquiátrico, siendo la depresión uno de los más comunes con una prevalencia del 29.6% (Amiri, Taghibeigi, Farhang, & Noorazar, 2017). En Tailandia se encontró que la prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos es mayor en personas con epilepsia en comparación con la población sana de ese país. Además los trastornos más frecuentes son del estado de ánimo, seguidos de trastornos psicóticos, ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo (Kuladee et al., 2019). En una muestra de 7946 pacientes: 1763 de epilepsia, 1304 de accidente cerebrovascular y 4879 de esclerosis múltiple encontraron que la depresión estaba presente en 33.1% de la muestra de epilepsia, 23% para las pacientes con accidente cerebrovascular y 29.2% para los pacientes con esclerosis múltiple (Viguera et al., 2018). En una muestra con 422 pacientes epilépticos de Etiopia se encontró que el 43.8% sufrían de depresión. Además, la poca adherencia a los medicamentos antiepilépticos y el estigma por la epilepsia son dos factores que aumentan hasta tres veces las probabilidades de sufrir depresión (Chaka et al., 2018). La prevalencia de depresión en personas con epilepsia es consistente en todas las naciones analizadas, en promedio el 25% de los pacientes asiáticos con epilepsia sufren depresión (Asadi-Pooya et al., 2018).

Se ha reportado que pacientes con depresión, trastornos de ansiedad y psicosis tienen una mayor probabilidad a desarrollar epilepsia. Así mismo, sujetos con epilepsia tiene mayor probabilidad de padecer estas enfermedades psiquiátricas, lo que sugiere una relación bidireccional. También, existe una relación entre la epilepsia y los intentos suicidas (Hesdorffer, Allen Hauser, Olafsson, Ludvigsson, & Kjartansson, 2006; Mynepalli et al., 2012).

En una exhaustiva revisión de casos clínicos, cerca de 11 millones, se ha identificado la relación existente entre depresión y epilepsia encontrando que los sujetos con un incidente depresivo tienen mayor riesgo de sufrir epilepsia que los sujetos sanos. Los pacientes con depresiones graves que necesitan medicación y/o psicoterapia tienen un mayor riesgo que los pacientes con sólo un incidente

depresivo y los sujetos sanos. Además, existe un mayor riesgo de padecer depresión después de un incidente epiléptico (Josephson et al., 2017). La evidencia remarca la relación bidireccional que existe en la comorbilidad epilepsia-depresión (o depresión-epilepsia). La depresión conlleva a un peor pronóstico del manejo de las convulsiones en pacientes epilépticos, lo que a su vez da como resultado un sujeto con un mayor riesgo de sufrir depresión.

En una muestra de 203 pacientes con epilepsia se encontró que el 49.2% sufrían de síntomas depresivos: tenían desde una depresión severa hasta una depresión de mediana severidad. Con un modelo de regresión encontraron que las variables que explican la depresión son: la actividad ocupacional (tener empleo o estudiar), la hospitalización, las convulsiones parciales complejas y la ausencia de convulsiones generalizadas. Las variables que no se asociaron a la depresión fueron: sexo, etiología de la epilepsia, cambios en las imágenes cerebrales, historia familiar y presente o pasada, y mono o politerapia. Este tipo de investigaciones establecen el hecho de que las variables predictoras de la depresión son psicológicas y fisiológicas, la interacción entre ambas dimensiones es necesaria para explicar la comorbilidad epilepsia-depresión.

El estigma es un elemento importante para entender todas las dificultades que enfrentan las personas con epilepsia. La discriminación y la estigmatización social que rodean a la epilepsia son muy graves en algunos países, llegando al punto de que los pacientes no buscan ayuda médica por miedo a que los cataloguen con este padecimiento OMS (2019). Siendo en ocasiones las dificultades sociales más graves que las propias convulsiones. Esto es grave porque se ha encontrado que un paciente con epilepsia que no tiene una intervención en etapas iniciales de la enfermedad tiene un peor pronóstico tanto en la epilepsia como en la depresión (Chaka et al., 2018).

Se ha analizado la correlación entre la sintomatología depresiva y estigmatización, encontrando que el 46.9% de los pacientes que percibían estigmatización sufrían síntomas depresivos de mediana intensidad (Yıldırım, Ertem, Ceyhan Dirican, & Baybaş, 2018), por lo tanto, la estigmatización estaría asociado a la presencia de

estados depresivos repercutiendo severamente en la calidad de vida de los pacientes. También pacientes con epilepsia fármacorresistente y comorbilidad con depresión reportan una peor calidad de vida que pacientes con sólo epilepsia. La depresión es un elemento que quebranta la rutina diaria de las personas y repercute de manera adversa en la percepción subjetiva de la salud del paciente y de la medicación. La severidad de la depresión tiene una mayor relación con la calidad de vida que inclusive la frecuencia de las crisis epilépticas (Scévola et al., 2017).

La calidad de vida no sólo es un concepto que se relaciona con la percepción subjetiva de las personas, además se correlaciona con la capacidad económica, este poder adquisitivo resulta notable en la calidad de vida de los sujetos que sufren algún trastorno neuropsiquiátrico. Las comorbilidades repercuten de manera adversa en el costo anual del tratamiento de pacientes con depresión. En un estudio realizado en Alemania con una muestra de 31741 pacientes donde promediaron el costo anual de un tratamiento farmacológico (incluyendo diversas coberturas de seguros y seguros públicos) encontraron que el costo anual para un paciente con depresión sin comorbilidades es de 78 euros, el costo asciende a 134 euros cuando existen más de 5 comorbilidades (Jacob & Kostev, 2016). Por lo tanto, las consecuencias de la comorbilidad no sólo son subjetivas, sino fisiológicas y también económicas

La depresión a pesar de ser una de las enfermedades más frecuente en la comorbilidad aún se llega a subestimar, debido a que en ocasiones es considerada como consecuencia de las adversidades sociales y personales que los pacientes experimentan por tener epilepsia u otra enfermedad. Sin embargo, la incidencia de las comorbilidades con depresión varía de acuerdo con la enfermedad, siendo la epilepsia la que tiene una mayor incidencia, lo que indica que va más allá de los factores sociales, pues de ser así no habría diferencia en la comorbilidad entre las distintas enfermedades o con disminuir la presión de las condiciones sociales no se presentaría la depresión, lo cual no sucede.

La comorbilidad epilepsia-depresión tiene mecanismos patofisiológicos. La epilepsia conlleva un sistema nervioso proclive a sufrir depresión, así como la depresión conlleva un sistema nervioso proclive a sufrir epilepsia, y además existen datos que demuestran que los obstáculos sociales por tener epilepsia coadyuvan al desarrollo o aumento de síntomas depresivos.

Para poder entender la totalidad de esta comorbilidad es necesario plantear que los procesos fisiológicos y sociales son dos dimensiones de un mismo proceso que son intrínsecos, por eso revisar e integrar ambas dimensiones, lo biológico y el psicológico permitirá un mayor entendimiento de esta comorbilidad.

1.3 Patofisiología

1.3.1 Mecanismos Patofisiológicos de la Depresión

No existe un modelo o un experimento que pueda explicar en totalidad las bases biológicas de la depresión, a pesar de que este padecimiento es de los más antiguos dentro de las enfermedades anímicas y pese a que su tratamiento farmacológico tiene más de 50 años de antigüedad, la efectividad de los mismos es de alrededor del 50%. Además, no se saben todos los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad ni en su remisión.

El desarrollo de hipótesis acerca de este trastorno ha sido como una bola de nieve, se propone una hipótesis, se experimenta con ésta se encuentran datos a favor pero hay datos que no se explican en su totalidad, así que se propone otra hipótesis que también tiene datos a su favor pero sigue sin explicar en totalidad del fenómeno lo cual crea que ambas hipótesis no sean mutuamente excluyentes pero tampoco suficientes para explicar todo el proceso de depresión.

1.3.1.1 Hipótesis monoaminérgica

Es la hipótesis más antigua y con más investigaciones acerca de la depresión, postula que la depresión es causada por una alteración en los niveles de una o más monoaminas, las más investigadas son la serotonina (5-HT), la norepinefrina y la dopamina. Se observó mejora en los síntomas depresivos con la utilización de los inhibidores de la actividad de la monoaminoxidasa que inducen un aumento en

la transmisión serotoninérgica y noradrenalérgica (Coppen, 1967). También, inyectar un precursor de dopamina indujo una disminución de síntomas depresivos. La acumulación de evidencias permitió establecer la bioquímica de los trastornos del estado de ánimo asociándola a una disfunción de la transmisión monoaminérgica (Pineda, Shin, Sankar, & Mazarati, 2010).

Experimentos con modelos animales han demostrado la importancia de las monoaminas para la remisión de una condición depresiva. Incluso en los que no se hace uso de fármacos. Se ha demostrado que la estimulación cerebral profunda en el área infralímbica de la corteza prefrontal en ratones, provoca un aumento en la expresión monoaminérgica: serotonina, dopamina, noradrenalina asociada a la disminución de conductas tipo depresivas (Jiménez-Sánchez, Linge, et al., 2016)

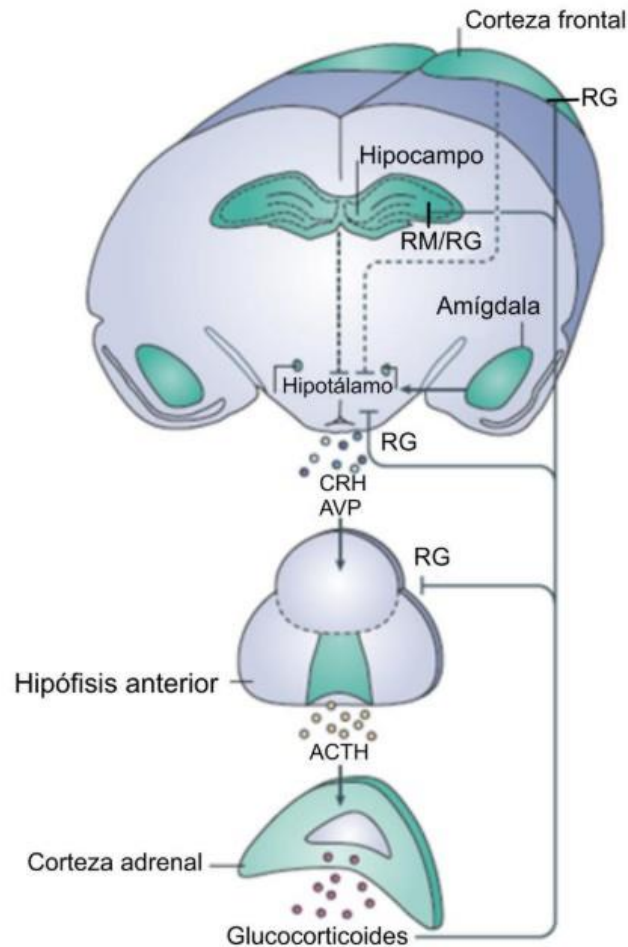
Utilizando la aplicación de para-clorofenilalanina (PCPA), que bloquea la triptófano-hidroxilasa que es la enzima precursora de la 5-HT, provoca reducción de la concentración de 5-HT y su metabolito (el ácido 5-hidroindoleacético) en un 90 y 96% respectivamente en comparación con su línea base, lo cual se asocia en un incremento de las conductas tipo depresivas (Jiménez-Sánchez, Castañé, et al., 2016). Por lo tanto, se puede establecer un vínculo entre un nivel adecuado de las monoaminas, en especial de la serotonina, la dopamina y la norepinefrina, con la expresión de conductas tipo depresivas.

La hipótesis de las monoaminas tiene sus limitantes, debido a que surgió a partir de los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos. No obstante representa una parte del fenómeno de la depresión (Ferrari & Villa, 2017).

1.3.1.2 Hipótesis del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA)

El HPA es el sistema neurobiológico que se activa ante un estímulo que se percibe como amenazante. La amígdala es la estructura que está implicada en darle un correlato emocional a los estímulos, una vez que el sujeto detecta un estímulo estresante, a través de la activación de la amígdala que hace la evaluación afectiva, envía proyecciones que estimulan al núcleo para ventricular del

hipotálamo el cual segrega la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) y vasopresina, este proceso desencadena la liberación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) proveniente de la glándula pituitaria, lo que conlleva la producción de glucocorticoides (cortisol en humanos y corticoesterona en roedores) en la corteza adrenal. La efectividad de respuesta del HPA está determinada por la capacidad de los glucocorticoides para regular la liberación de CRH y de ACTH mediante la unión de los dos receptores corticoesteroides, el receptor glucocorticoide y el receptor mineralcorticoide. El funcionamiento del eje corresponde a una lógica de retroalimentación, es decir, una vez que el estímulo estresante desaparece, se activan ciclos de retroalimentación desde las glándulas suprarrenales hasta el hipotálamo, y otras regiones como el hipocampo y la corteza prefrontal que tiene como objetivo detener la activación del eje HPA y regresar a una actividad basal, este proceso se representa en la Figura 3 (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009).



ACTH, Hormona adrenocorticotrópica; CRH, Hormona liberadora de corticotropina; AVP, Arginina vasopresina; RM, Receptores de mineralocorticoides; RG, Receptores de glucocorticoides.

Figura 3. Representación del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). Modificado de Lupien, et al., 2009.

Los glucocorticoides no sólo tienen funciones implicadas en el metabolismo y la inmunidad, también tienen efectos cardinales en la regulación de la supervivencia neuronal, la neurogénesis, el tamaño y la conectividad del hipocampo, el cual se relaciona con formación de nuevos recuerdos y la evaluación emocional de los eventos (Nestler et al., 2002).

Además, se ha observado que existe una actividad incrementada del HPA en pacientes con depresión, que han reportado niveles incrementados de cortisol en la sangre y orina, además de un nivel incrementado en la CRH en el fluido

cerebroespinal en regiones límbicas, así como un incremento del tamaño y la actividad e glándulas suprarrenales y pituitaria (Ferrari & Villa, 2017).

Cuando el eje HPA no funciona de manera efectiva, es decir, cuando la cantidad de glucocorticoides es significativamente mayor a la capacidad de los receptores glucocorticoides y mineralcorticoides, existe una acumulación patológica de estos agentes en todas las regiones del eje, principalmente para el fenómeno depresivo, existe una cantidad exacerbada de glucocorticoides en el hipocampo y la corteza prefrontal, esta cantidad elevada de glucocorticoides genera neurotoxicidad lo cual provoca daño neuronal en el hipocampo y las cortezas. La muerte neuronal en estas regiones se relaciona con un peor control emocional debido a que hay daño tisular en regiones claves para la correcta evaluación emocional y la correcta regulación y expresión de este estado emocional (Dean & Keshavan, 2017; Lupien et al., 2009).

El estrés sufrido en etapas tempranas de la vida, o inclusive sufrido en una etapa perinatal deja consecuencias a largo plazo en la bioquímica cerebral. Cuando una madre está sometida a mucho estrés la concentración de CRH y ACTH en su cuerpo aumenta de manera considerable lo cual repercute en el producto, estas elevadas concentraciones entran en interacción con su bioquímica alterando el desarrollo. Siendo muy esquemáticos, altas concentraciones de CRH y ACTH provocan que el feto esté acostumbrado a cantidades considerables de estas hormonas, por tanto cuando nace su sistema bioquímico del estrés necesitará liberar una mayor cantidad de CRH y ACTH para provocar una respuesta de estrés lo cual repercute en su desarrollo neuronal. Un proceso parecido pasa en el estrés en etapas tempranas de la vida, debido a que el cerebro no está completamente desarrollado la neurotoxicidad por altas concentraciones de glucocorticoides genera muerte neuronal, esto es grave porque merma el desarrollo y consolidación de conexiones cerebrales en áreas importantes para el aprendizaje y para desempeñar tareas que involucren regulación (Franklin, Saab, & Mansuy, 2012; Lupien et al., 2009).

Se ha demostrado con un modelo animal de estrés en etapas tempranas de la vida lo siguiente: el número de células inmunorreactivas a la CRH en la región hipocampal CA1 y CA3 es mayor en ratas con estrés en comparación a ratas control. Además la exposición de las neuronas piramidales del hipocampo a altas concentraciones de CRH es suficiente para atrofiar la arborización dendrítica, este fenómeno que ocurre en etapas tempranas de la vida tiene consecuencias inclusive en la edad adulta. Este daño en la ramificación neuronal del hipocampo conlleva a problemas de aprendizaje en comparación a las ratas que no fueron sometidas a estrés (Ivy et al., 2010).

Existen diferentes modelos de estrés crónico impredecible en etapas tempranas de la vida, uno de ellos es el paradigma de estrés en ratas con días postnatales 2 ó 3 provocado por conductas fragmentadas de cuidado y alimentación por parte de la rata madre.

Este paradigma obedece la siguiente lógica: existen periodos críticos en la maduración del sistema nervioso, varían según la especie, en las ratas son los días post natales del 0 al 15, en este periodo se consolida gran parte del sistema nervioso. Si algún estímulo estresante se presenta en esta etapa crucial del sujeto tendrá consecuencias bioquímicas y de interconectividad a largo plazo. No obstante, las ratas en esos días postnatales son muy delicadas a cualquier estímulo clásico de otros paradigmas de estrés, como podrían ser, cama mojada o estar en un lugar con intenso frío, por tanto la alternativa más viable es afectar las conductas de alimentación y cuidado que les brinda la madre. Este estado de negligencia en la madre se logra provocándole estrés a ésta. El estrés se logra reduciendo o quitando completamente la cama de las cajas (la cama normalmente se refiere a una capa de aserrín de una pulgada de grosor) además de que algunos laboratorios brindan material de anidamiento, que es como un algodón que las ratas madres pueden utilizar para crear un nido para sus crías, pareciera demasiado sencillo pero sólo con esos dos estímulos la rata madre se estresa y empieza a mostrar un cuidado errático a sus crías lo cual les generará estrés (Molet, Maras, Avishai-Eliner, & Baram, 2014).

El estrés en etapas tempranas de la vida provoca un aumento en la expresión de la CRH en la amígdala lo cual se correlaciona con una hiperexcitabilidad, definida como espigas en el EEG, crisis tipo flexión y/o crisis límbicas, o que indica que un péptido proconvulsivo como la CRH provoca un estado de susceptibilidad en el cerebro propicio a tener eventos epilépticos (Dubé et al., 2015).

Un mecanismo colateral que matiza la propiedad proconvulsiva del CRH plantea una relación directa entre la actividad de la CRH y la actividad glutamatérgica. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso, entonces a mayor actividad de CRH mayor actividad glutamatérgica lo cual da como resultado una mayor excitabilidad del sistema nervioso, dejando un sistema nervioso proclive a actividad convulsiva (Soukupova et al., 2015; Wittmann, Lechan, Liposits, & Fekete, 2005).

A partir de las alteraciones en HPA provocadas por el estrés se puede asociar la presencia de la depresión, pudiendo ser un elemento desencadenante e inherente que propicia que la depresión sea más severa.

En un estudio, entrevistaron a 1677 sujetos con epilepsia preguntando cuáles eran los factores que desencadenaban sus crisis convulsivas, el 24% de los sujetos afirmaron que el “estrés emocional” es la principal causa que desencadena eventos epilépticos, este factor fue el principal seguido de falta de sueño, cansancio, destellos de luz y menstruación (Nakken et al., 2005).

Sin embargo, el modelo homeostático que sitúa al estrés como un agente que informa qué necesidades tiene el individuo por satisfacer, ha conceptualizado dos tipos de estrés, el eustrés, y el distrés. Yuen et al. (2012) reportó que el estrés repetido, restricción de movimiento por 5 y 7 días, afecta la comunicación glutamatérgica por la disminución del número de receptores AMPA y NMDA (receptores glutamatérgicos), lo cual afecta el funcionamiento de la corteza prefrontal que conlleva a un peor desempeño en pruebas de memoria. En contraste, las ratas que sólo tuvieron una exposición de una cierta intensidad puede “ayudar” a mejorar las capacidades cognitivas, sin embargo, el estrés

crónico tiene un efecto contrario que genera una baja en las capacidades cognitivas (Yuen et al., 2009).

Se ha hipotetizado que existen sujetos que son más resistentes a eventos estresantes y otros que son más susceptibles. Existen datos que indican que antecedentes genéticos de trastornos depresivos o de ansiedad son factores de riesgo para tener susceptibilidad a sufrir una hiperactividad del eje HPA.

La epigenética se refiere a la interacción que tienen las variables genéticas con los factores ambientales, es decir, es innegable que casi toda patología tiene un sustrato de predisposición genética, sin embargo no todos los pacientes con este factor de riesgo desarrollan las enfermedades, debido a que el factor ambiental es fundamental para la expresión de estos genes, por lo cual se ha remarcado la importancia de los primeros años de vida en un sujeto, ya que este periodo es crítico para el desarrollo de una bioquímica cerebral adecuada (Franklin et al., 2012; Palazidou, 2012).

Si un sujeto tiene la predisposición genética y tiene eventos estresantes en el periodo peri o postnatal es muy probable que desarrolle patología depresiva o al menos tenga una actividad exacerbada del eje HPA. Pacientes con depresión y antecedentes de abuso en la infancia muestran una mayor concentración de ACTH y cortisol en la sangre, así como un ritmo cardiaco más elevado que sujetos control o sujetos con depresión pero sin historial de abuso en una actividad de estrés psicosocial (Heim et al., 2000).

En suma, si bien esta hipótesis ayuda a esclarecer algunos mecanismos de la depresión y permite establecer una interacción entre factores genéticos y ambientales, remarcando la importancia de un correcto desarrollo neuronal en los primeros años de vida, sigue siendo un modelo parcial del fenómeno depresivo ya que no todos los pacientes depresivos muestran una actividad exacerbada del eje HPA, por tanto es necesario seguir explorando otras explicaciones de la depresión (Ferrari & Villa, 2017).

1.3.1.3 Hipótesis de la neurogénesis y neuroplasticidad comprometidas

El factor neurotrófico derivado del cerebro (brain-derived neurotrophic factor, por sus siglas en inglés BDNF) es una proteína que se ha relacionado con la neurogénesis y la supervivencia neuronal. En pacientes con depresión las concentraciones de BDNF son menores en comparación con sujetos sanos (Monteleone, Serritella, Martiadis, & Maj, 2008)..

Se reportó que al aumentar las concentraciones de BDNF, con una inyección de esta proteína en el hipocampo, hay un aumento en la neurogénesis y existen efectos antidepresivos en pruebas conductuales (Shirayama, Chen, Nakagawa, Russell, & Duman, 2002).

Bambico et al. (2015) reportó que la estimulación cerebral profunda provoca un aumento en la neurogénesis y en las concentraciones de BDNF en el hipocampo y el corteza prefrontal, pese a que eran animales estresados, que tenían una menor plasticidad neuronal que el grupo control. Dicho aumento se relacionó con un menor número de conductas tipo depresivas en las pruebas conductuales en comparación a las ratas estresadas que no recibieron estimulación.

No obstante, algunas revisiones señalan que la hipótesis del BDNF no explica de manera total el fenómeno de la depresión por lo cual es importante indagar otros mecanismos asociados, como los mecanismos inmunológicos (Ferrari & Villa, 2017; Palazidou, 2012).

1.3.1.4 Hipótesis de la neuroinflamación

Los mecanismos inmunológicos plantean una compleja fisiopatología del fenómeno depresivo. Las citosinas proinflamatorias son moléculas de señalización del sistema inmune que provocan conductas características de la enfermedad como fatiga y aletargamiento, se les ha correlacionado con sintomatología depresiva o ansiosa. Algunos autores plantean que estos estados pasivos son un resultado evolutivo, y su función reside en que el sujeto renuncie a la exploración y el apareamiento y se centre en la curación de sus estados (Dean & Keshavan, 2017; Palazidou, 2012).

Sin embargo, la depresión está asociada con una activación crónica del sistema inmune, en específico, con un aumento en las concentraciones de citosinas. Se han encontrado elevadas concentraciones de marcadores inflamatorios como IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , CRP y PGE2 en pacientes con depresión (Felger & Lotrich, 2013).

La activación del sistema inflamatorio puede afectar otros mecanismos asociados a la patogénesis de la depresión. Un aumento en los niveles de citosinas proinflamatorias está asociado con una reducción en las concentraciones de BDNF, además de percutir en una reducción del triptófano (precursor de la 5-HT), que puede comprometer la actividad de la noradrenalina y estimular la reactividad del eje HPA, debido a que los cambios en la bioquímica cerebral liderados por cambios neuroendocrinos pueden ser interpretado por el cerebro como un fenómeno estresante lo que provoca al activación del eje HPA (Felger & Lotrich, 2013; Ferrari & Villa, 2017; Lima-Ojeda, Rupprecht, & Baghai, 2018; Palazidou, 2012; Weiss et al., 1999).

Se ha descrito que la exposición crónica a elevadas concentraciones de citosinas proinflamatorias puede estar asociada a un funcionamiento deficiente en los receptores de glucocorticoides, lo cual puede generar neurotoxicidad por elevadas concentraciones de CRH y de ACTH. Un funcionamiento deficiente en los receptores de glucocorticoides también puede provocar mayor liberación de factores proinflamatorios, lo cual crea un círculo nocivo, que se ha propuesto como un mecanismo para explicar la elevada incidencia de comorbilidad en pacientes con depresión (Pace, Hu, & Miller, 2007; Palazidou, 2012).

1.3.1.5 Dimensión genética

La heredabilidad de la depresión se estima entre 31% y 42% en estudios de gemelos monocigóticos, lo cual resulta ser un promedio moderado en comparación con la heredabilidad de la esquizofrenia o del trastorno bipolar los cuales se estiman en aproximadamente 70% (Sullivan, Neale, & Kendler, 2000). El

porcentaje de probabilidad moderado remarca la importancia de los factores ambientales para la expresión o reprogramación genética.

La etiología de la depresión no se puede explicar sólo con variables genéticas ni tampoco se puede explicar únicamente con factores ambientales, es necesario el análisis de ambas dimensiones para este complejo trastorno (Franklin et al., 2012; Palazidou, 2012).

Anormalidades genéticas en la transmisión serotoninérgica están implicadas en el desarrollo de la depresión. Un polimorfismo en la región relacionada al transportado de serotonina (5-HTTLPR) se asocia a una reducción en la expresión de serotonina lo cual se asocia con una vulnerabilidad a sufrir depresión. Además un polimorfismo en el gen relacionado con el receptor de serotonina 1A (Htr1a) está asociado a una reducción en la expresión de receptores 5-HT1A lo cual también se asocia con una susceptibilidad a padecer depresión (Avshalom, Hariri, Andrew, Uher, & Moffitt, 2010).

Así mismo, existen polimorfismos genéticos relacionados con un aumento de las citosinas pro inflamatorias y asociados a una baja en las concertaciones del BDNF, estas dos alteraciones en la bioquímica cerebral se relacionan con un estado de predisposición a tener depresión (Felger & Lotrich, 2013; Monteleone et al., 2008).

Las investigaciones genéticas y ambientales dan explicaciones parciales de la etiología de la depresión, la conjunción de ambas dimensiones se ha propuesto como un modelo más completo para analizar el fenómeno. Casi todas las revisiones acerca de los mecanismos de la depresión señalan que si bien el estado genético de un individuo puede aumentar los factores de riesgo a padecer depresión sólo la interacción de estos genes con un determinado ambiente podrá corroborar la expresión de dicha carga genética o por el contrario demostrar que el ambiente puede influir en que a pesar de que haya antecedentes directos de la enfermedad, ésta no se exprese.

1.3.1.6 Dimensión de la conectividad funcional

Existen datos consistentes que afirman que la depresión altera toda la bioquímica cerebral, provocando neurotoxicidad, que conlleva muerte neuronal en regiones clave para el control emocional. Es decir, la depresión genera daño tisular (Dean & Keshavan, 2017; Ferrari & Villa, 2017; Nestler et al., 2002). Por otra parte, existen resultados que reportan el daño neuronal como un elemento clave en una deficiente conectividad funcional. La conectividad funcional se refiere al grado de asociación o acoplamiento entre dos poblaciones neuronales (Bowyer, 2016).

La conectividad se puede utilizar como un biomarcador para determinar la severidad y pronóstico de una depresión mayor. Además algunos autores hipotetizan que si bien es importante conocer el daño neuronal que existe en un paciente depresivo resulta todavía más importante saber cómo se están conectando las neuronas existentes (Castreñ, 2013; Lee, Wu, Yu, Chen, & Chen, 2011).

1.3.2 Mecanismos Patofisiológicos de la Epilepsia

A pesar de que se conocen algunos mecanismos patofisiológicos de la epilepsia, no existe una explicación completa del fenómeno y sus causas. La complejidad de los mecanismos corresponde a la diversidad de causas etiológicas que provocan esta enfermedad neurológica. Por tanto, para conocer de manera más precisa los mecanismos implicados es necesario analizar la variedad de causas etiológicas que existen.

1.3.2.1 Etiología de la epilepsia

La OMS (2019) señala que existen dos tipos de epilepsia, la idiopática y la sintomática o secundaria. Seis de cada diez sujetos que padecen epilepsia idiopática, la cual se caracteriza por no tener una causa identificable, no obstante, algunas revisiones precisan que a pesar de que no hay un suceso evidente para su generación deben de existir condiciones de predisposición genética (Guerrini, 2006).

Las epilepsias sintomáticas surgen a partir de un daño primario que compromete el funcionamiento iónico, molecular y celular del sistema nervioso. Además se caracterizan por tener una causa identificable y suelen ser resultado de daño cerebral, que no necesariamente se percibe en pruebas de neuroimagen (Guerrini, 2006; Pitkänen, Immonen, Gröhn, & Kharatishvili, 2009). La OMS (2019) establece que las causas de estas epilepsias secundarias pueden ser:

- Daño cerebral en etapas prenatales o perinatales, por ejemplo, hipoxia o traumatismos durante el parto.
- Malformaciones congénitas o alteraciones genéticas con malformaciones en el sistema nervioso asociadas.
- Traumatismos craneoencefálicos como fractura de cráneo, hematoma intracraneal o contusión.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Infecciones cerebrales como meningitis, encefalitis o neurocisticercosis.
- Algunos síndromes genéticos.
- Tumores cerebrales.

La prevalencia e incidencia de epilepsia es básicamente la misma en todo el mundo, lo cual sugiere que las causas son constantes en toda la población mundial, no obstante, algunos investigadores se han esforzado en conocer cuáles son las causas más comunes en sus regiones.

García-Martin et al. (2012) tuvieron como objetivo conocer cuál era la prevalencia clínica y qué características tenían las epilepsias de pacientes al sur de España. El equipo entrevistó a 495 pacientes encontrando que el 31.8% tuvo una etiología desconocida, 16.7% reportaron una etiología genética, el 24.5% congénita, 4.3% esclerosis temporal, 5.8% craneoencefálica, 2.5% por toxicidad, 4.1% vascular, 1.9% de origen infeccioso y 4.5% por tumor o postquirúrgica (existió un 3.9% de muerte experimental, que completa el 100%). La principal causa congénita fue la

hipoxia, seguida de desarrollo cortical comprometido, origen a partir de una enfermedad congénita, infección en la madre y malformación vascular. Haddad et al. (2016) analizaron la etiología de 468 sujetos con epilepsia en Qatar. La causa del 57% de la muestra fue desconocida, el 11% fue por una etiología vascular (9% fue por accidente cerebro vascular y 2% por malformación vascular), 7% esclerosis hipocampal, 6% por infección, 6% por trauma, 3% por desarrollo cortical comprometida, 2% por tumor, 2% por una causa degenerativa y 5% fue por otras causas.

1.3.2.2 Patofisiología de la epileptogénesis

La diversidad en la etiología de la epilepsia complica el análisis de los mecanismos fisiológicos. No obstante, la diferenciación conceptual entre la epilepsia, y el periodo entre la lesión y la primera crisis convulsiva ha ayudado a analizar esta problemática neurológica.

La epilepsia es un desorden neuronal crónico caracterizado por una predisposición a generar crisis convulsivas espontáneas, dicho padecimiento acarrea consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. Para diagnosticar epilepsia es necesario que existe al menos una crisis convulsiva espontánea (Guerrini, 2006).

La epileptogénesis se refiere al proceso dinámico en el cual un cerebro sano se transforma en un cerebro epiléptico. Es decir, el periodo de latencia entre la lesión cerebral y la aparición de la primera crisis convulsiva espontánea. En esta etapa la excitabilidad neuronal se ve afectada, estableciendo interconexiones críticas, que acarrear cambios estructurales y de conectividad en el cerebro. La epileptogénesis está asociada al desarrollo de la epilepsia sintomática que presenta lesiones estructurales identificables, sin embargo se ha sugerido que la epileptogénesis también ocurre en las epilepsias genéticas, debido a que es el periodo en el que se pueden analizar la interacción de factores ambientales para la reprogramación o expresión genética (Pitkänen & Lukasiuk, 2011).

Los cambios moleculares y celulares que ocurren en este periodo son las bases fisiopatológicas que traerán como consecuencia la aparición de crisis convulsivas espontáneas. La revisión de Pitkänen & Lukasiuk (2009) señala que los mecanismos son:

- Neurodegeneración: se ha encontrado que existe una importante pérdida neuronal en el hipocampo en el área CA1, las neuronas afectadas son las interneuronas mientras que ocurre un daño más moderado en CA3 y CA2 en neuronas piramidales, de igual modo se han descubierto daños en la amígdala, la corteza entorrinal, perirrinal e hipocampal, el tálamo y el cerebelo.
- Neurogénesis: crisis convulsivas generan neurogénesis. Modelos animales han demostrado que la actividad convulsiva puede interrumpir la migración neuronal de neuronas nacientes, resultando en una localización anormal de éstas, lo cual conlleva a conexiones aberrantes y que pueden aumentar la excitabilidad neuronal.
- Gliosis: se refiere a la proliferación de células gliales en regiones lesionadas del cerebro, dejando una cicatriz glial, los 4 principales tipos de células gliales incluyen astrocitos, microglía, oligodendrocitos y células NG2 o ploidendrocitos. Las células gliales pueden contribuir al proceso epiléptico de diversas maneras, incluyendo el soporte estructural neuronal, la homeostasis de agua y iones, regulación de neurotransmisores, respuestas inflamatorias y potencial neurogenético. Por ejemplo, la activación continua de la microglía a tiene como consecuencia la liberación de citosinas proinflamatorias como las interleucinas 1, 6 y el factor de necrosis tumoral α .
- Crecimiento axonal y daño axonal: el crecimiento axonal de neuronas glutamatérgicas es frecuente después de un accidente cerebrovascular, una crisis convulsiva o trauma craneoencefálico, también se ha encontrado crecimiento axonal de neuronas GABAérgicas, ambos tipos de neuronas se

han investigado en el hipocampo. Algunos autores postulan que este crecimiento se correlaciona con la muerte neuronal y tiene una función de mecanismo compensatoria ante la lesión. Por su parte, el daño axonal es un proceso frecuente en las accidentes cerebrovasculares y los traumatismos craneoencefálicos, ocurre casi de inmediato a la lesión y puede seguir hasta por un año, no obstante, no se ha encontrado una correlación directa como un mecanismo de la epileptogénesis pero si de problemas cognitivos y sensorio motrices.

- Plasticidad dendrítica: las epilepsias del lóbulo temporal causan pérdida de espinas dendríticas, lo cual se ha relacionado con una disminución en varios tipos de receptores así como una alteración en la estequiometría cerebral. Así mismo se ha descrito que la disminución de espinas dendritas puede conllevar a la proliferación de conexiones aberrantes.
- Angiogénesis: la barrera hematoencefálica es una barrera aislante de permeabilidad altamente selectiva que separa la sangre que circula por el fluido extracelular cerebral en el sistema nervioso, sus siglas en español son BHE y en inglés son BBB. Se ha encontrado que varias lesiones epileptogénicas y epilepsias del lóbulo temporal se relacionan con un daño en la BBB, y en consecuencia la expresión de factores angiogénicos y la proliferación de células endoteliales.
- Cambios en la matriz extracelular: lesiones cerebrales traen como consecuencia una reorganización en los circuitos neurales, incluyendo migración neuronal, muerte dendrítica y axonal y angiogénesis, estos elementos están acompañados de alteraciones en la matriz extracelular, un conjunto de células y macromoléculas extracelulares que brindan soporte estructural y bioquímico a las células cercanas. Existen pocas investigaciones acerca del tema, sin embargo, se ha demostrado que tras una lesión se aumenta la expresión enzimática, dicha sobreexpresión se ha relacionado con una degradación y remodelación en la matriz extracelular.

- Canalopatías adquiridas: lesiones cerebrales resultan en cambios en los receptores ionotrópicos, dichos receptores son proteínas transmembranales que permiten la entrada de iones, como el Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ y Cl⁻ a través de la membrana celular, dicho proceso es fundamental en la excitabilidad y la inhibición eléctrica de las neuronas, a este fenómeno se le conoce como canalopatía adquirida, que contribuyen a una disminución en el umbral eléctrico para desarrollar una crisis convulsiva. Por ejemplo, cambios en la composición del receptor GABA1A pueden afectar la efectividad farmacológica.

Dubé, Vezzani, Behrens, Bartfai, & Baram (2005) encontraron que la IL-1 β está implicada en la excitabilidad del sistema nervioso, por tanto, existen una relación directa entre esta interleucina y el desarrollo de crisis convulsivas por fiebre o hipertermia. Vezzani et al. (1999) reportó que existen un aumento en la producción de IL-1 β en el hipocampo después de aplicar ácido kaínico, también la aplicación exógena del IL-1 β potencia el efecto convulsivo del ácido kaínico debido a un aumento en la transmisión glutamatérgica.

Las crisis convulsivas pueden ocurrir a partir de diversos eventos celulares que comprometen una adecuada excitación e inhibición del sistema nervioso. Uno de ellos es una inadecuada transmisión monoaminérgica, se ha demostrado que si existen altas concentraciones de glutamato el sistema nervioso es más proclive a tener eventos epilépticos, debido a que no existe una suficiente transmisión GABAérgica que pueda inhibir esta excitación. Las bajas concentraciones de GABA se han correlacionado como un mecanismo implicado en la neurobiología de la epilepsia (Helen E. Scharfman, 2007; Holmes, Ben-Ari, & Zipursky, 2001).

Clinckers, Smolders, Meurs, Ebinger, & Michotte (2004) administraron diferentes concentraciones de dopamina y serotonina en el hipocampo dorsal a través de microdiálisis para investigar el efecto protector o convulsivo que tienen en un modelo de pilocarpina. Encontró que la administración de concentraciones bajas de dopamina y serotonina (de 1 a 2 nanomolares) tuvieron un efecto protector, en

contraste, concentraciones altas (10 nanomolares) tuvieron un efecto proconvulsivo, debido a que existe un efecto de retroalimentación monoaminérgica que provoca que un aumento considerable de serotonina y dopamina esté acompañado de un aumento a la par de glutamato, un elemento proconvulsivo.

Kumar et al. (2011) encontraron que las ratas que fueron sometidas a separación materna tenían altas concentraciones de corticoesterona, lo cual se correlacionó con un acelerado procesos de epileptogénesis y una mayor susceptibilidad del sistema a sufrir eventos ictales, además se encontró una neurogénesis incrementada en el giro dentado y un decremento en las neuronas piramidales del CA3, ambos procesos coinciden con mecanismos de la epilepsia.

Altas concentraciones de cortisol pueden afectar la hiperexcitabilidad cortical a través de efectos sobre los neurotransmisores. Por ejemplo, la disminución en la densidad celular de la glía, y su funcionalidad, en conjunto con elevadas concentraciones de cortisol pueden ser resultado de un exceso de transmisión glutamatérgica (Crossin, Tai, Krushel, Mauro, & Edelman, 1997).

Estas alteraciones celulares y moleculares del sistema nervioso están mediadas por un contexto genético. Se han encontrado genes específicos implicados en el desarrollo de diversos tipos de epilepsia, por ejemplo los genes GABRA1, GABRG2, GABRD asociados a diferentes receptores y subunidades de GABA; de diferentes canales y subunidades de sodio los genes SCN2A, SCN1A, SCN1B; de canales de potasio están KCNQ2, KCNQ3; CHRNA4 y CHRMB2 que son diferentes subunidades de acetilcolina, y el CLCN2 que se asocia con los canales de cloro voltaje dependientes, por mencionar algunos (Guerrini, 2006).

Las investigaciones genéticas han ampliado su campo de estudio a través de la epigenética. La epigenética se refiere a cambios específicos en la expresión de genes que no están incorporados al genoma y constantemente están siendo reprogramados por factores ambientales, es decir, los genes son un contexto importante acerca de los factores de riesgo que puede presentar un paciente, no

obstante, la reprogramación (que no se expresen) o su expresión se pueden ver afectadas por factores ambientales (Younus & Reddy, 2017).

La epigenética no sólo es un concepto abstracto surgido como resultado de la discusión “genética vs ambiente”, las investigaciones en esta área han identificado modificaciones específicas como alteraciones en las histonas y remodelación cromática, desarrollo y acción de RNAs no codificados, la metilación del AND, cambios en el control de transcripción del microRNA y cambios en la actividad de lectura de los bromodominios. Así mismo se han identificado genes específicos que son susceptibles a reprogramación por factores del medio. Estos cambios son más susceptibles a ocurrir dentro de los periodos de gestación, neonatal, pubertad y senectud, estas alteraciones en los genes no son exclusivas de la epilepsia sino que guardan relación con otras enfermedades psiquiátricas (Qureshi & Mehler, 2010; Younus & Reddy, 2017).

Por ejemplo, la desregulación en la expresión del BDNF está implicada como uno de los mecanismos subyacentes a la epileptogénesis, y la expresión de BDNF está coordinada por varios procesos celulares incluyendo la metilación del promotor de BDNF (Aid, Kazantseva, Piirsoo, Palm, & Timmusk, 2007).

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la epilepsia son diversos y amplios, lo cual corresponde a la misma amplitud de causas etiológicas para desarrollar este padecimiento. Además los mecanismos celulares y moleculares tienen repercusiones a largo plazo que afectan la estructura, neurotransmisión, conectividad y funcionamiento del sistema nervioso, dejando así un cerebro susceptible no sólo a presentar más eventos ictales sino también a presentar cualquier otro trastorno psiquiátrico en paralelo a la epilepsia.

Dichos cambios están mediados por un contexto genético, que en la actualidad se nutre de la investigación epigenética, la cual busca en la reprogramación genética una potencial estrategia terapéutica para interrumpir o evitar el proceso de epileptogénesis desde un acercamiento no reduccionista.

1.3.3 Mecanismos Patofisiológicos de la Comorbilidad Epilepsia-Depresión

Investigaciones que determinaron a la depresión como un factor de riesgo para desarrollar epilepsia, que los pacientes con epilepsia tienen una pobre calidad de vida, y que los problemas emocionales son un elemento característico de las epilepsias refractarias, fueron los primeros acercamientos para hipotetizar que la epilepsia y la depresión comparten una misma patofisiología (Josephson et al., 2017).

La administración de pilocarpina para inducir un estatus epiléptico (EE) es un modelo animal de epilepsia del lóbulo temporal, se demostró que después del EP existe un incremento en el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado y una disminución en el consumo de agua azucarada en la prueba de preferencia de agua azucarada (PAA). Estos hallazgos están asociados con una disminución en las concentraciones de serotonina y un decremento en la liberación serotoninérgica desde el hipocampo en respuesta a la estimulación del núcleo del rafe (Mazarati et al., 2008a).

Después de un EE la comunicación serotonérgica entre los núcleos del rafe y el córtex prefrontal queda comprometida. La comunicación noradrenalinérgica entre el locus coeruleus y el córtex prefrontal sufre una disminución. Las alteraciones relacionadas al 5-HT se relacionan con conductas tipo depresivas, por su parte las alteraciones en la noradrenalina tienen un correlato conductual de impulsividad (Pineda et al., 2014).

Dichas alteraciones en parte están mediadas por la galanina, un péptido localizado en el cerebro de mamíferos, se le ha descrito como un modulador de la transmisión monoaminérgica. El bloqueo de los receptores de galanina provoca una mejora la transmisión monoaminérgica lo cual está asociado a una reducción en el tiempo de inmovilidad de la PNF (Jesus Servando Medel-Matus, Shin, Sankar, & Mazarati, 2017).

Estas disfuncionalidades en las monoaminas parcialmente explican la alta incidencia de pacientes epilépticos con depresión, o trastorno por déficit de atención con hiperactividad o trastornos de ansiedad y pánico. Existen un efecto bidireccional que intensifica la epileptogénesis y las conductas de pánico, además dicho binomio también provoca conductas tipo depresivas (Medel-Matus, Shin, Sankar, & Mazarati, 2017).

Una hipótesis de la comorbilidad epilepsia del lóbulo temporal y la depresión realizada por Pineda, Shin, Sankar, & Mazarati (2010) plantea que la epilepsia crónica conlleva una desregulación en el eje HPA esto debido a varios mecanismos, uno de ellos es la activación de $IL-1\beta$ en el hipocampo. Una posible consecuencia de la desregulación del eje HPA es la regulación a la alza (*upregulation*) de los receptores somato dendríticos 5-HT_{1A} en el rafe dorsal lo que incrementa la autoinhibición de la liberación de serotonina en la vía rafe-hipocampo. Todo esto provoca una comprometida comunicación serotoninérgica entre el hipocampo y el rafe lo que conlleva a síntomas depresivos. Además, el hipocampo tiene aferencias al rafe, y viceversa, estas conexiones son serotoninérgicas. La activación de los receptores 5-HT_{1A} inhibe la liberación serotoninérgica. En la epilepsia los receptores 5-HT_{1A} incrementan la inhibición de la serotonina del sistema nervioso lo que provoca síntomas depresivos.

Otro mecanismo asociado es el eje HPA. Se ha demostrado que pacientes con depresión y pacientes con epilepsia sin depresión tienen altas concentraciones de cortisol en consecuencia a una alteración en el control inhibitorio del eje HPA (Zobel et al., 2004).

Un aumento en la concentración de corticoesterona conlleva un incremento en la hiperexcitabilidad del sistema nervioso que puede acelerar el proceso de epileptogénesis o provocar crisis tipo febriles sin necesidad de estimulación eléctrica. Además altas concentraciones de corticoesterona provocan un decremento en la comunicación serotoninérgica, pueden provocar muerte neuronal y una baja en las concentraciones de BDNF (Dubé et al., 2015; Kanner, 2016; Kumar et al., 2011; Monteleone et al., 2008).

¿Por qué si hay una reducción en las concentraciones de BDNF, existen artículos que reportan mayor neurogénesis en cerebros epilépticos? El fenómeno que explica estos dos sucesos en apariencia contradictorios es el siguiente: después de un daño cerebral ocurre un estado de susceptibilidad en las células inmaduras antes del trauma, las cuales se pueden integrar de manera aberrante o pueden desarrollar características anormales, de igual modo la lesión aumenta la neurogénesis, sin embargo, algunas de las nuevas células se integran de manera anormal y otro grupo de nuevas neuronas se integran de manera correcta, esto compromete el funcionamiento del hipocampo lo cual puede crear un estado de susceptibilidad a desarrollar depresión. En la siguiente etapa que puede tardar meses o años desde el inicio de la muerte neuronal y gliosis. Por último, ocurre una disminución dramática en la neurogénesis y la pequeña cantidad de nuevas neuronas tienen un alto riesgo de integrarse de manera aberrante (Danzer, 2012).

Citosinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-2, IL-6 y el TNF α también han sido identificadas como mecanismos patogénicos implicados en las conductas tipo depresivas de modelos animales y estudios clínicos. Además la IL-1 β se ha descrito como un elemento proconvulsivo, la aplicación intracerebral de IL-1 β en conjunto con el ácido kaínico aumenta significativamente el tiempo de duración de las crisis convulsivas (Vezzani et al., 1999). Los mecanismos responsables de las propiedades proconvulsivas de la IL-1 β implican una reducción de la recaptura de glutamato por células gliales o un aumento en la liberación glutamatérgica mediada por el TNF- α (Kanner, 2012).

Todos estos mecanismos están mediados por un contexto genético. Anormalidades en los genes relacionados a la depresión, como por ejemplo, polimorfismos genéticos que pueden dar como resultado una menor concentración de 5-HT también están implicados en el desarrollo de epilepsia, debido a que bajas concentraciones de 5-HT, en conjunción con un aumento en el glutamato, pueden provocar crisis convulsivas, es así que muchos genes implicados en los procesos monoaminérgicos, de regulación del HPA o en la producción de factores inflamatorios que comúnmente se pueden describir como “genes relacionados a la

depresión” o “relacionados con la epilepsia” son genes que pueden crear, en conjunto con condiciones del medioambiente, un estado de susceptibilidad en las propiedades celulares y moleculares del cerebro, proclive a desarrollar una comorbilidad epilepsia-depresión.

Capítulo 2: Conectividad Funcional Electroencefalográfica

“Yo había sostenido durante largo tiempo la creencia de que el pensamiento humano consiste básicamente en movimientos atómicos y moleculares, transformables en ondas etéreas de energía radiante, tales como el calor, la luz y la electricidad.”

H.P. Lovecraft en 1919, en *Más allá del muro del sueño*

2.1 Definición

El electroencefalograma (EEG) es un instrumento que permite hacer un análisis cuantitativo de la actividad cerebral, dicha actividad corresponde a la distribución de los electrodos. Normalmente las áreas cerebrales que se analizan durante el kindling eléctrico son: el área de estimulación, por ejemplo la amígdala o el hipocampo, y las cortezas. Con estos canales se puede apreciar la generalización de las crisis epilépticas, primero la actividad ictal comienza en la zona de estimulación, y a medida que el proceso de epileptogénesis avanza la actividad se propaga a las cortezas, normalmente esto ocurre en el estadio III.

Entonces, el EEG permite analizar la severidad de las crisis, la severidad se puede medir por el número de espigas por segundo que ocurren en una crisis y la duración de la misma. También, se pueden descomponer las fases de una crisis, y analizar la frecuencia de cada fase. La duración se estudia a través de contar el tiempo que existe entre la primera espiga y la última, dichos análisis permiten examinar las diferencias que existen entre distintas condiciones experimentales.

En general existen tres categorías de análisis para estudiar conexiones cerebrales Bowyer (2016)

1.- El estudio de la conectividad estructural: este tipo de investigaciones se basan en la detección de tractos de fibras que están físicamente relacionados, es un análisis anatómico de las aferencias y eferencias. Normalmente este tipo de

investigaciones marcan con diferentes técnicas inmunohistoquímicas las neuronas de interés de una estructura hacia otra y toman fotografías de alta resolución para poder escudriñar de manera más precisa el acomodo anatómico (Clemente-Perez et al., 2017).

2.- El estudio de la conectividad funcional: este tipo de investigaciones permiten identificar la actividad de regiones cerebrales que tienen una frecuencia, y una fase y/o amplitud de actividad correlacionada similar. La conectividad funcional guarda relación con procesos de descanso y procesamiento de la información de alto orden, respuestas sensoriales, respuestas motoras y procesamiento emocional e intelectual.

3.- El estudio de la conectividad efectiva: este tipo de investigaciones va un paso más allá y pretende determinar la influencia directa e indirecta que un sistema neural puede ejercer sobre otro, usando la información de la conectividad funcional. Siendo más específicos, busca la dirección del flujo dinámico de información en el cerebro.

Una forma de estudiar la conectividad funcional es con la coherencia, que es definida como el grado de asociación o acoplamiento entre dos señales, que cuantitativamente se expresa de 0 a 1, donde 0 representa nada de coherencia y 1 es total coherencia (Leuchter, Cook, Hunter, Cai, & Horvath, 2012). No obstante la anterior definición es muy general, debido a que la coherencia es un análisis de señales eléctricas, que no solamente se limita a las señales del sistema nervioso.

En cada región cerebral existen grandes grupos de neuronas que de manera natural generan actividad oscilatoria y sincronizada, a este tipo de actividad se le conocen como ritmos. Los ritmos se han asociado a diversas funciones como el procesamiento de la información sensorial, la memoria, el ciclo sueño-vigilia y la conciencia. La mayoría de las neuronas dentro de una misma región funcional se interconectan con otras neuronas cercanas, lo que les permite disparar en sincronía durante una oscilación. La sincronía dentro de una población local de neuronas implica que las distancias que las separan son relativamente pequeñas y

que los retardos de conducciones axonales pueden ser de un valor tan pequeño que pueden ser despreciables. No obstante, algunos axones de las neuronas contenidas en un circuito proyectan hacia otras regiones más lejanas, lo que posibilita que dos sistemas neurales discretos, pero interconectados, puedan presentar actividad oscilatoria sincrónica. Los ritmos neurales se les clasifica en rangos según su frecuencia:

- Delta (δ) de 0 a 4 Hz
- Theta (θ) de 5 a 7 Hz
- Alfa (α) de 8 a 14 Hz
- Beta (β) de 15 a 30 Hz
- Gamma (γ) de 30 a 100 Hz
- Ondas de alta frecuencia que van por encima de los 100 Hz

Sin embargo, en la literatura hay variaciones en la consideración de las frecuencias que componen estas bandas que van de .05 a 1 Hz (Treviño & Gutiérrez, 2007).

Por tanto, la coherencia del EEG se puede definir como el grado de asociación funcional entre dos estructuras. La coherencia no es una relación de la actividad entre neuronas individuales, más bien se refiere a cuando una población de neuronas se activa al mismo tiempo que otro grupo neuronal ubicado en otra estructura cerebral, dicha interacción funcional debe ser descompuesta y analizada en las diferentes bandas (Bowyer, 2016).

2.2 Depresión y Coherencia del EEG

La coherencia da el grado de asociación funcional entre una estructura y otra, sin embargo, esto no es un dato suficiente por sí mismo, es necesario asociar la coherencia a una patología para poder comparar las variaciones de coherencia en cada estado de un sujeto o entre sujetos con distintas características o que hayan sido sometidos a condiciones diferentes.

Haciendo la comparación de la coherencia entre sujetos con depresión mayor y sujetos sanos, con acomodo de 35 electrodos para analizar nodos específicos entre regiones cerebrales. Los sujetos con depresión mostraron una mayor coherencia en las bandas delta, theta, alfa y beta en comparación con los sujetos control. Los sujetos con depresión mostraron una mayor coherencia en las ondas theta y alfa entre regiones frontotemporales y temporales o parieto-occipitales, y una mayor coherencia en las ondas beta entre las regiones corticales prefrontales dorsolaterales y las regiones temporales (Leuchter et al., 2012). Además, se reportó una mayor coherencia en las bandas theta y alfa de pacientes con depresión en la región izquierda parietooccipital y sobre todo en la región frontal (Fingelkurts et al., 2007).

En general, las investigaciones de coherencia intentan descubrir y asociar actividades cerebrales específicas a un determinado proceso patológico. A esta delimitada actividad electrofisiológica se le conoce como biomarcador electroencefalográfico. Existen diferentes tipos de biomarcadores químicos, fisiológicos y/o morfológicos. Estos marcadores biológicos pretenden ser elementos para mejorar el diagnóstico y pronóstico de pacientes con patologías neuropsiquiátricas (Martínez-Rivera, Menéndez-González, Calatayud, & Pérez-Piñera, 2008).

Se ha comparado la coherencia de sujetos con diferentes patologías, asociando frecuencias particulares con los síntomas más característicos de trastornos de adaptación y el trastorno depresivo mayor, encontrando que existe una coherencia aumentada (hipercoherencia) en regiones frontotemporales en pacientes con depresión en las bandas alfa y beta siendo este aumento un biomarcador común en pacientes con depresión (Lee et al., 2012). Así mismo, sujetos con depresión mostraron una hipercoherencia en cortezas en la banda alfa en comparación con pacientes con trastorno de juego por internet con depresión (Youh et al., 2017).

Analizando las depresiones unipolar y bipolar, se ha observado que ambas manifiestan la misma potencia en el EEG; sin embargo, existen diferencias en su coherencia. En la depresión bipolar se tuvo una mayor coherencia en las regiones

centro-temporales en la banda theta, y en las zonas parieto temporales en la banda alfa y theta. Mientras que en la depresión unipolar se presentó una mayor coherencia entre las regiones derechas frontales y centrales en los acomodos ipsilateral y contralateral de la banda alfa. Así, la banda alfa puede considerarse un biomarcador para la depresión tanto unipolar como bipolar (Tas et al., 2014).

Se ha descrito que la conectividad funcional de pacientes con depresión se caracteriza por una hipercoherencia entre regiones frontales y límbicas, no obstante, el estudio de Knott, Mahoney, Kennedy, & Evans (2001) demostró que existe una hipocoherencia (menor coherencia) en todas las bandas de pacientes con depresión en comparación con sujetos sanos. Vallamov (2013) también describió una menor coherencia de pacientes con depresión en contraste con sujetos sanos en los nodos de zonas frontales y zonas límbicas.

En un modelo de estrés crónico impredecible (ECI) de 7 semanas en roedores, se observó que las conductas tipo depresivas están asociadas con una baja en la potencia y coherencia en todas las bandas de las ratas con ECI en comparación al grupo control. Sin embargo, cuando se aplicó estimulación cerebral profunda de baja y alta frecuencia hubo un efecto antidepresivo asociado a una mayor potencia y coherencia en las bandas alfa, gamma y delta (Jia et al., 2019).

La evidencia indica una asociación funcional anormal en los cerebros de sujetos con depresión, tanto al alza como a la baja, por tanto, resulta relevante indagar en la coherencia del EEG de pacientes con depresión para localizar y especificar un biomarcador que brinde un mejor diagnóstico y pronóstico.

La hipercoherencia en las bandas beta, gamma y sobre todo alfa, en regiones límbicas y frontales como un biomarcador de la depresión se ha observado de manera constante. Lo que sugiere, que la región del córtex prefrontal dorsolateral tiene un alto grado de relación estructural y funcional en el hipocampo y la amígdala (Alamian et al., 2017). Por lo tanto, la hipercoherencia entre zonas límbicas y frontales con una predominancia de la actividad del córtex sobre la amígdala; las regiones frontales frenarían la actividad cerebral de carácter

emocional que junto con una reducción en la comunicación dopaminérgica y serotoninérgica, explicaría síntomas de la depresión como la anhedonia. Por su parte, si existe una hipocoherencia entre estas regiones podría significar que el córtex es incapaz de regular la actividad de carácter emocional lo cual podría estar asociado con los sentimientos de desesperanza.

También se ha descrito una hipercoherencia entre la región frontal y temporal derechas en la frecuencia delta como un biomarcador de pacientes fármacorresistentes que no responden a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los participantes fueron pacientes de depresión sin comorbilidad, evaluados por medio de la escala Hamilton para la depresión, que no respondieron a un tratamiento de ISRS por ocho semanas (Lee, Wu, Yu, Chen, & Chen, 2011).

Encontrar biomarcadores es útil para la mayor eficacia del tratamiento con fármacos, debido a que se estima que aproximadamente menos del 50% de los pacientes con depresión responden al primer tratamiento farmacológico, afectando la adherencia. Se ha encontrado que los pacientes con depresión que no perciben cambios en sus síntomas a corto plazo abandonan el uso del fármaco. Además si el sujeto presenta una actividad del EEG coincidente con fármacorresistencia y su historia clínica lo comprueba, los biomarcadores del EEG pueden agilizar el uso de terapéuticas alternativas para mejorar los síntomas depresivos (Hunter, Cook, & Leuchter, 2007; Mumtaz, Malik, Yasin, & Xia, 2015).

La depresión comúnmente coexiste con otros trastornos lo que genera diferentes características en el EEG en los sujetos. Pacientes con depresión mostraron una hipercoherencia en cortezas en la banda alfa en comparación con pacientes con trastorno de juego por internet y depresión. En contraste los pacientes con ambas patologías mostraron una mayor coherencia intrahemisférica en la banda alfa en los nodos perietales-cocipitales del lado izquierdo y una mayor coherencia intrahemisférica para la banda beta en los nodos del lado derecho fronto-temporal, temporal-occipital y parieto-occipital (Youh et al., 2017).

Una de las patologías que más se relaciona con la depresión es la epilepsia del lóbulo temporal. El análisis del EEG, con todas sus posibilidades, como el análisis de potencia y de coherencia, ha sido una herramienta fundamental para avanzar en el entendimiento de la epilepsia.

2.3 Epilepsia y Coherencia del EEG

La conectividad funcional es un método de análisis que nos permite escudriñar nodos específicos y así poder confirmar o descartar su importancia en la patología. El primer investigador en usar la coherencia para analizar pacientes epilépticos fue Brazier en 1972, para poder analizar detalladamente cómo ocurría la generalización de crisis convulsivas, con casos muy específicos. Encontró que un paciente exhibía una mayor coherencia en el hemisferio derecho, a excepción del córtex temporal izquierdo. Desde este primer trabajo Brazier planteó que los nodos relacionados a las zonas frontales y límbicas eran fundamentales para entender la epilepsia (Brazier, 1972).

Se ha encontrado que en epilepsias temporales como la epilepsia del lóbulo temporal medial (ELTM) existe un decremento de la potencia en la banda theta en las zonas epilépticas, además de que la conectividad funcional, coherencia, de estas regiones está aumentada en el periodo interictal en las bandas theta, alfa, beta y gamma, independientemente de las espigas interictales.. Es decir, la hipercoherencia es un estado normal en pacientes con ELTM, en contraste a pacientes con otro tipo de epilepsias (Bettus et al., 2008). Se encontró una mayor potencia y coherencia en todo el cerebro en pacientes con ELT derecho en comparación con sujetos sanos, sobre todo en la región donde se encontraba el foco epiléptico (Yu et al., 2018).

También, en sujetos humanos las imágenes por magnetoencefalografía han sido una herramienta para el estudio de la epilepsia. Se ha estudiado, las características en la coherencia de los focos epilépticos de los pacientes. Se encontró en sujetos con epilepsia una hipercoherencia en la banda beta de ambos lóbulos en comparación a sujetos sanos (Wu et al., 2014).

En un modelo animal de epileptogénesis inducido por pilocarpina se analizó la coherencia en un estado de reposo, encontrando un decremento en la conectividad intrahemisférica en el córtex prefrontal izquierdo (Hyoin Lee, Jung, Lee, & Jeong, 2017). De esta manera podemos conceptualizar a la epilepsia como una patología neurológica que impacta la conectividad funcional de diversas áreas, incrementando la conectividad funcional en algunos nodos y disminuyéndola en otros.

La conectividad funcional es un método auxiliar al determinar diferencias en la lateralización del foco epiléptico. Comparando la conectividad funcional y estructural de pacientes con ELT en comparación con sujetos sanos. A través del método difusión por resonancia magnética y tractografía se han encontrado diferencias en la conectividad de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo y derecho. Los pacientes con ELT izquierdo mostraron una mayor desconexión en todo el hemisferio izquierdo, con un énfasis en la zona lateral inferior del lóbulo temporal y el córtex perisilviano. Tanto la lateralización como la intensidad de las desconexiones fueron mayores en las pacientes con ELT izquierdo que los pacientes con ELT derecho (Besson et al., 2014)

Así mismo, se ha encontrado evidencia de un funcionamiento anormal en la conectividad funcional y en la conectividad estructural de pacientes con ELT según la lateralización del foco. Este funcionamiento anormal corresponde a cambios estructurales y funcionales en el hipocampo, giro orbital frontal inferior y el cíngulo posterior, además se encuentra un mayor desacoplamiento de la conectividad en pacientes con ELT izquierdo que en sujetos con ELT derecho (Chiang, Stern, Engel, & Haneef, 2015).

Las alteraciones estructurales y funcionales del hipocampo en pacientes con ELT son esenciales para entender todas las dificultades que abarca la enfermedad. Allone et al. (2017) realizaron una revisión de la literatura acerca de los déficits cognitivos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que hicieran triangulación con neuroimagen, y encontraron que el principal déficit cognitivo eran problemas de memoria, con énfasis en la memoria episódica. Estas deficiencias

comúnmente se relacionaron de manera anatómica con alteraciones en los tractos de materia blanca o pérdida de neuronas en el hipocampo. Las deficiencias en la memoria guardan una fuerte relación con problemas de lenguaje, que avanzan con la duración de la epilepsia. Las deficiencias cognitivas son un parte crítica en el decremento de la calidad de vida de los pacientes.

Otra disfuncionalidad cognitiva que sufren los pacientes con ELT son los problemas atencionales, en específico problemas en el control ejecutivo, asociado a una baja en la potencia y una hipocoherencia del EEG en la banda theta en toda la región del córtex prefrontal (Li, Hou, Ren, Tian, & Song, 2018).

Se han usado combinaciones de los métodos EEG e imagen por resonancia magnética funcional. Se ha encontrado que pacientes con ELTM presenta alteraciones significativas en la conectividad funcional en estados de reposo. También presentan una ausencia o una disminución en la conectividad funcional en áreas del córtex prefrontal medial y dorsolateral, y un incremento en la conectividad del tálamo y zonas prefrontales (Burianová et al., 2017). Las regiones del córtex prefrontal medial y dorsolateral, son conexiones implicadas en la asociación funcional patológica de pacientes con depresión mayor.

2.4 Comorbilidad Epilepsia-Depresión y Coherencia del EEG

Además, del córtex prefrontal medial y dorso lateral existen otras regiones implicadas en la comorbilidad depresión-epilepsia. Comparando la conectividad funcional de pacientes con epilepsia y depresión, sólo epilepsia y sujetos sanos, se reportó un decremento en la conectividad funcional entre el hipocampo y el cerebelo en pacientes con sólo epilepsia y epilepsia con depresión. Lo cual indicaría que estas estructuras tienen implicaciones en los procesos patológicos relacionados con las crisis convulsivas debido a sus prominentes tractos ascendentes que conectan con el tálamo. Pacientes con epilepsia y depresión muestran un decremento de la conectividad funcional en el nodo hipocampo-cerebelo en comparación con pacientes con sólo epilepsia (Peng et al., 2018).

Comparando la conectividad funcional de pacientes con ELT y depresión, sólo ELT, y sujetos sanos; se observó que los pacientes con ELT y depresión tienen una conectividad funcional alterada en la región del córtex prefrontal, el giro temporal inferior, el giro angular y la precuña (región parietal). A su vez, algunas regiones mostraron una mayor actividad neuronal relacionada con las crisis convulsivas, y otras estructuras presentaron hipocoherencias (Zhu et al., 2018).

El fascículo uncinado (FU), conecta a las cortezas prefrontales, orbitales y mediales con la región temporal medial. Se encontró que un compromiso estructural en el FU está asociado con mayores síntomas depresivos en pacientes con ELT izquierda y derecha. Un mayor nivel de síntomas depresivos en pacientes con ELT izquierdo está asociado con un aumento en la conectividad funcional del hipocampo y el córtex prefrontal anterior. Existe un compromiso en la estructura y conectividad funcional de la región temporal medial con la región prefrontal en pacientes con ELT izquierdo. También se ha demostrado que la conectividad funcional entre el hipocampo y la corteza prefrontal guarda una mayor relación que la pérdida de volumen de estas estructuras con la intensidad de los síntomas depresivos en pacientes con ELT (Kemmons et al., 2013, 2014).

Normalmente la coherencia y potencia en pacientes se miden en estado de reposo. Sin embargo, no es el único contexto donde se puede analizar el funcionamiento cerebral. También existen investigaciones centradas en analizar la actividad neural en la realización de alguna tarea.

Se ha analizado la conectividad funcional de las zonas asociadas a la percepción emocional en pacientes con ELT durante una tarea de reconocimiento emocional en rostros humanos. En el reconocimiento de la emoción miedo, se encontró que los sujetos sanos presentaban un aumento en la conectividad funcional en las zonas temporales, frontales, del estriado, límbicas y del tallo cerebral, mientras que los sujetos con ELT izquierda mostraron una mayor desconexión que los sujetos con ELT derecha. La ELT derecha no sólo afecta a conexiones de la amígdala derecha sino también la amígdala izquierda que tiene un rol más

cardinal en el procesamiento emocional (Steiger, Muller, Spirig, Toller, & Jokeit, 2017).

En otro estudio se le presentaron a pacientes con ELT imágenes categorizadas como estímulos neutros, placenteros o desagradables, mostrando que los pacientes con ELT suelen percibir con mayor intensidad las situaciones placenteras y desagradables, inclusive en ocasiones, valoran de manera positiva un estímulo neutro (Ciuffini, Stratta, & Marrelli, 2018). Estas alteraciones en pacientes con ELT, sugieren que también existe una disfunción en la conectividad cerebral al momento de procesar emociones, que podría ser causante de déficits conductuales asociados al reconocimiento emocional.

En conclusión, la epilepsia y la depresión están asociadas a daño neuronal, el cual puede producir anormalidades en la coherencia del EEG, estas alteraciones pueden provocar hipercoherencia entre algunas estructuras e hipocoherencia en otras, inclusive en un mismo paciente. Así mismo, dichas anomalías se han asociado con problemas de memoria, de aprendizaje y a un procesamiento emocional comprometido. Los pacientes con comorbilidad epilepsia-depresión muestran un alto índice de fármacorresistencia, convirtiendo en crucial la investigación de la coherencia del EEG, en el área clínica y básica, para poder identificar biomarcadores predictivos de la comorbilidad que permitan generar un mejor diagnóstico y una intervención más eficaz.

Capítulo 3: Modelos Animales

3.1 Definición

Un modelo animal es un organismo vivo que se utiliza para estudiar la relación entre el cerebro y la conducta, bajo condiciones controladas, con el objetivo de aumentar el conocimiento acerca de un tema y/o poder realizar predicciones acerca de la relación entre este ser vivo y los humanos, u organismos de especies distintas al original u organismos de la misma especie bajo condiciones diferentes (van der Staay, 2006). Es decir, el principal objetivo de los modelos animales es probar mecanismos que subyacen a una enfermedad determinada y permitir hacer evaluaciones traslacionales en el área conductual y farmacológica (Chadman, Yang, & Crawley, 2009).

Los modelos animales se crean a partir de enfermedades psiquiátricas como la epilepsia, la depresión, el autismo, la esquizofrenia, por mencionar algunas. No obstante, ningún modelo animal puede replicar toda la etiología ni la sintomatología de una entidad psiquiátrica, sólo es posible modelar ciertos síntomas. La capacidad para modelar los síntomas depende del grado de comprensión de la patología, por tanto, los modelos animales surgen en un primer momento como modelamientos rudimentarios, para con el paso del tiempo irse refinando (van der Staay et al., 2009).

Un modelo animal no es cualquier experimento con un ser vivo, para ser considerado como tal debe tener validez, es decir, cierto grado de acuerdo entre la puntuación o la medida y la cualidad que se cree que mide.

Los modelos son evaluados en base a diferentes tipos de validez (van der Staay et al., 2009):

- Validez predictiva: la capacidad de predecir una conducta a partir de la manipulación experimental, pudiendo extrapolar este modelo a otras edades, especies y a otros laboratorios.

- Validez aparente: se refiere a que los efectos de un modelo animal deben de parecerse a los síntomas humanos.
- Validez de constructo: expresa que tan adecuada es la relación entre la manipulación (variable independiente) y lo que se mide (variable dependiente) con la hipótesis teórica a comprobar.

La importancia de la validez reside en que cuanto más válido es un modelo animal genera datos más precisos y confiables.

Los modelos animales tienen que seguir principios éticos en el manejo de animales, estos pueden sintetizarse en: libertad de sed, de hambre, de desnutrición, libertad de sufrimiento, libertad de dolor lesión y enfermedad, libertad de expresar una conducta normal proveyendo suficiente espacio y condiciones adecuadas en el alojamiento y libertad de miedo o angustia (van der Staay et al., 2009). El manejo ético de animales de laboratorio establece tres ejes rectores, llamados “las tres erres”: reemplazar los modelos animales con técnicas alternativas o modelos computacionales; reducir el número de sujetos empleados en los experimentos, o brindar mayor información con el mismo número de sujetos y refinar las condiciones de alojamiento y las técnicas con el fin de que el animal sufra lo menos posible (Mrad, 2006).

La mayoría de modelos animales se emplean para estudiar enfermedades o lesiones, por tanto, resulta complejo conciliar estos objetivos con las libertades de incomodidad, dolor y sufrimiento, por ejemplo, la mayoría de los modelos de depresión se inducen a través de un estímulo estresante. Entonces resulta inevitable para modelar conductas tipo depresivas no infligir algún tipo de sufrimiento, es en este punto donde la evaluación de los modelos animales debe contemplar los beneficios en contraposición a los costos a nivel de sufrimiento. Es decir, el sufrimiento debe ser evitado o en su defecto reducido y en todos los casos debe estar éticamente justificado (van der Staay, 2006; van der Staay et al., 2009).

Los modelos animales son herramientas fundamentales para esclarecer mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la enfermedad, a su vez son un instrumento vital para el desarrollo y refinamiento de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

3.2 Modelos Animales de Depresión

3.2.3. Modelos de predisposición depresiva

3.2.3.1 Crianza selectiva

Existen cepas de ratas que se han clasificado como más susceptibles al estrés y por ende a desarrollar conductas tipo depresivas, estos modelos se utilizan para analizar componentes genéticos y conductuales de la susceptibilidad. Las ratas *filenders sensitive* line son ratas derivadas de camadas Sprague-Dawley que muestran un aumento considerable en conductas tipo depresivas por estrés crónico o breve, además de tener una alteración en la comunicación serotoninérgica que es reversible con fármacos. Las ratas de la cepa Holtzman Albino muestran mayores conductas tipo depresivas en el modelo de desesperanza aprendida que la cepa Sprague-Dawley. Las Wistar-Kyoto son ratas utilizadas en la investigación de estrés postraumático, desórdenes de hiperactividad, ansiedad y trastornos tipo depresivos, estas ratas muestran una susceptibilidad significativa a desarrollar conductas tipo depresivas y ansiosas en comparación con las Sprague-Dawley, sin embargo su variabilidad en el fenotipo es muy alta por lo tanto dentro de la misma cepa se dividen entre ratas Wistar-Kyoto de alta y baja inmovilidad (Jiao et al., 2011; Oikawa & Aoki, 1963; Overstreet & Russell, 1982; Padilla, Barrett, Shumake, & Gonzalez-Lima, 2009; Wang et al., 2017).

3.2.3.2 Modelos genéticos

Los ratones con mutaciones genéticas creados a través de la ingeniería genética representan un parteaguas en la investigación en neurociencias, con la sobre expresión, modificación o inactivación de genes específicos se ha podido analizar con mayor precisión la patogénesis de las enfermedades. Con ayuda de estos

modelos se han comprobado la importancia de genes asociados con los receptores 5-HT, noradrenalina, CRH, glucocorticoides y BDNF en la diátesis de la depresión. Además, este tipo de modelos ha sido utilizado en épocas recientes como una herramienta útil en la investigación epigenética (Czéh, Fuchs, Wiborg, & Simon, 2016).

3.2.3.3 Modelos optogenéticos

Actualmente las herramientas optogenéticas han sido un hito en la investigación de circuitos neuronales. Se basan en la construcción artificial de un virus y su inoculación en una zona del cerebro, posteriormente este virus infecta neuronas particulares que reaccionan a un espectro de onda específico de luz: la longitud de onda 470 se utiliza para la activación neuronal (canal rodopsina) y la longitud de onda 580 se utiliza para la inhibición neuronal (halo rodopsina). La manipulación de la actividad neuronal a través de la luz puede generar un cambio en la conducta del animal (Czéh et al., 2016).

A través de estos modelos se han comprobado la importancia de las neuronas dopaminérgicas en las conductas tipo depresivas, la activación de circuitos frontales con efectos antidepresivos y la activación o inhibición de circuitos para el control de la ansiedad. Además, con la optogenética se han estudiado procesos relacionados a la depresión como la conductas anhedónicas, la búsqueda de reforzadores, la conducta pasiva o activa antes una situación de estrés y la ciclos vigilia sueño (Czéh et al., 2016).

3.2.2 Otros modelos

3.2.2.1 Bulbectomía olfatoria

El sistema olfatorio de la rata se ha descrito como un elemento fundamental del sistema límbico, en conjunto con la amígdala y el hipocampo, son responsables de los procesos emocionales y de memoria. La extracción del bulbo olfatorio induce alteraciones a nivel neuroquímico, neuroanatómico, fisiológico, endocrino y conductual análogos a la sintomatología depresiva en los humanos. Este modelo causa déficits en la memoria y produce conductas tipo depresivas, así como una

disminución en los niveles de serotonina y BDNF, los niveles monoaminérgicos pueden ser aumentados con el tratamiento farmacológico antidepresivo posicionado a la bulbectomía olfatoria como un modelo útil en la investigación de la depresión (Kelly, Wrynn, & Leonard, 1997; Wang et al., 2017).

3.2.2.2 Modelo de corticoesterona

Los niveles de corticoesterona elevados no solo son biomarcadores de trastornos depresivos, también pueden ser manipulados de manera farmacológica para evocar sintomatología ansiosa y depresiva. La administración de corticoesterona aumenta el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado y no tiene repercusión sobre la actividad motora en la prueba de campo abierto (Gregus, Wintink, Davis, & Kalynchuk, 2005; Wang et al., 2017).

3.2.1 Modelos basados en estímulos estresantes

3.2.1.1 Prueba de nado forzado (PNF)

La PNF fue desarrollada por Porsolt en la década de los 70, consiste en colocar al roedor dentro de un cilindro de 40 cm de altura con 15 centímetros de agua con el objetivo de que el sujeto experimental no pueda escapar del contenedor y se vea obligado a mostrar tres conductas posibles: nado, escalamiento o inmovilidad. La hipótesis es que la inmovilidad refleja un estado de ánimo depresivo o un estado de desesperanza. La prueba original consiste colocar al animal en el cilindro durante 15 minutos, esta exposición a un estrés severo es suficiente para provocar conductas tipo depresivas que serán medidas y analizadas en cuentas de 5 segundos al día siguiente colocando al roedor 5 minutos en el cilindro. Existe una modificación de la prueba la cual sólo pretende medir las conductas tipo depresivas inducidas por otros modelos de depresión, por tanto, se elimina la inducción de las conductas tipo depresivas (la prueba de 15 minutos) y sólo se realiza la PNF de 5 minutos. (Porsolt, Anton, Blavet, & Jalfre, 1978).

Desde su creación la PNF ha sido una herramienta útil para predecir la eficacia farmacológica de las intervenciones antidepresivas, el modelo ha sido tan popular por su rapidez y su mínimo gasto de recursos. No obstante, se ha cuestionado su

validez hipotetizando que la inmovilidad no puede ser interpretada como una conducta depresiva debido a que quizás el roedor no nada ni escala debido a un proceso de aprendizaje; es decir, el roedor aprende que por más que nade o escale no va a poder salir del recipiente, por tanto, se adapta al medio y administra su consumo energético como una estrategia de supervivencia. A pesar de estas críticas se ha demostrado que la prueba de nado forzado tiene impacto en las transmisión monoaminérgica de los sujetos y una investigación reciente demostró que la biodisponibilidad de diversos fármacos antidepresivos con diferentes mecanismos de acción es semejante entre el modelo animal y pruebas clínicas, concluyendo que la PNF es un modelo útil para predecir la eficacia farmacológica de antidepresivos (Porsolt et al., 1978; Yin, Guven, & Dietis, 2016; Yuen, Swanson, & Witkin, 2017).

3.2.1.2 Suspensión de cola

La prueba de suspensión de cola es un modelo animal análogo a la PNF fue creada en 1985 como respuesta a algunas críticas del modelo de Porsolt. El modelo consiste en suspender al roedor de la cola por 6 minutos, esto se logra a través de pegar la cola del animal con cinta adhesiva a alguna plataforma. La prueba debe ser grabada para analizar dos posibles conductas: agitaciones e inmovilidad. La inmovilidad se considera una conducta que refleja la desesperanza del roedor. Debido a su medición la validez de apariencia y la validez de constructo son muy parecidas a la PNF, muchas revisiones las consideran modelos complementarios, que en conjunto aumentan su validez predictiva. A pesar de críticas al modelo por su validez de constructo, desde su concepción ha demostrado que la administración de fármacos antidepresivos reduce el tiempo de inmovilidad en comparación a roedores control, inclusive esta prueba es más sensible a dosis pequeñas que la PNF, por lo tanto, se le considera una herramienta útil para analizar la efectividad farmacológica de medicamentos antidepresivos (Castagné, Moser, Roux, & Porsolt, 2011; Cryan, Mombereau, & Vassout, 2005; Steru, Chermat, Thierry, & Simon, 1985; Thierry, Simon, & Porsolt, 1986).

3.2.1.3 Desesperanza aprendida

La desesperanza aprendida es un concepto introducido a finales de la década de los 60 que se define de manera conductual a través de la inactividad del animal para evitar un estímulo aversivo. Los primeros descubrimientos de este modelo fueron en perros. La aplicación de choques eléctricos inevitables provocó en los animales un aprendizaje relacionado a que no había manera de evitar este estímulo aversivo lo cual conllevaba a una conducta pasiva del animal que se asoció con los sentimientos de desesperanza (Seligman, Maier, & Geer, 1968).

Más tarde el modelo fue utilizado en roedores y se refinó la técnica. El protocolo de desesperanza aprendida se compone tres fases: la inducción de la conducta depresiva, la recuperación y la fase de prueba. En la primera fase, la inducción de los síntomas ocurre por la aplicación de choques eléctricos sin posibilidad de escape, normalmente se compone de 60 ensayos, que incluyen un periodo de choque y uno de descanso, después entra la fase de recuperación en la cual el animal descansa de cualquier ensayo al menos por 24 horas, permitiendo la consolidación de la memoria, por último, el animal entra en la fase de prueba en la cual se le dan choques eléctricos con posibilidad de escape. En este escenario los animales pueden escapar del estímulo al pasar por una abertura en la cámara a una zona segura. Los estímulos aversivos se administran por 3 segundos siguiendo un periodo de intervalo de medio minuto, este ciclo es repetido 30 veces por día, por tres días consecutivos. Los animales que no tuvieron la fase de inducción muestran una conducta activa de evitación, inmediatamente buscan la zona segura, en contraste los animales con desesperanza aprendida no buscan la zona segura mostrando una conducta pasiva ante el choque a esta conducta se le llama falla de escape, éstas son las conductas que se cuantifican alrededor de los tres días. El protocolo incluye un estímulo incondicionado (una luz o un timbre) en la fase de prueba justo antes de la descarga eléctrica (Drugan, Basile, Ha, Healy, & Ferland, 1997; Yin et al., 2016).

Se ha reportado que la administración de fármacos disminuye el número de conductas pasivas ante la descarga eléctrica. Diversas revisiones hipotetizan que

lo que provoca las conductas tipo depresivas no es el carácter inevitable de la descarga sino su impredecibilidad (Czéh et al., 2016; Drugan et al., 1997).

3.2.1.4 Restricción de movimiento

El paradigma de restricción de movimiento consiste en colocar al roedor en un cilindro que permita la entrada de aire durante 2 o más horas, el tamaño del cilindro es parecido al tamaño del animal lo cual provoca un limitado movimiento, cercano a la inmovilidad. Este protocolo se cataloga como un modelo de estrés agudo y breve, se ha reportado que este tipo de estrés breve mejora la transmisión glutamatérgica y la memoria de trabajo (Wang, Timberlake, Prall, & Dwivedi, 2017; Yuen et al., 2009)

La exposición crónica a la restricción de movimiento con un aumento del tiempo de restricción por día genera conductas tipo depresivas y ansiosas en diversas pruebas conductuales, además se ha reportado que provoca: un aumento en los niveles de corticoesterona generando muerte neuronal en el hipocampo; un aumento en las citosinas proinflamatorias y una disminución de BDNF en el córtex prefrontal que conlleva en una disminución de la transmisión glutamatérgica. La baja en la comunicación monoaminérgica y la lesión hipocampal se relacionan con problemas de aprendizaje en pruebas conductuales. La administración de fármacos antidepresivos revierte las conductas tipo depresivas generadas por este modelo (Chiba et al., 2012; Christiansen, Olesen, Wörtwein, & Woldbye, 2011; Ngoupaye, Yassi, Bahane, & Bum, 2018; Woo, Hong, Jung, Choe, & Yu, 2018; Xu et al., 2017).

3.2.1.5 Estrés social

El paradigma de dominación social utiliza el conflicto social entre dos miembros macho de la misma especie para generar estrés emocional. Consiste en introducir a un roedor de mayor tamaño, más agresivo o más viejo al alojamiento de otro animal, inmediatamente el intruso agrede al residente subordinándolo a través de la interacción física. Cuando la pelea termina el residente asume una postura de sumisión, caracterizada por chillidos asociados al estrés y conductas de *freezing*

(congelamiento). Cuando la interacción física finaliza el roedor residente es colocado en una caja de protección donde ya no interactúa con el intruso de manera física, no obstante puede percibir su olor, esto conlleva que el estrés se mantenga sin la necesidad de lesiones físicas. Se ha hipotetizado que este modelo de depresión es efectivo debido a que el estímulo estresante no genera habituación. Las consecuencias son: un aumento en la frecuencia cardíaca, un incremento en la ACTH, un aumento en los niveles de corticoesterona, una disminución de la transmisión serotoninérgica y una disminución en la neurogénesis. Estos niveles pueden tardar varias horas en regresar a su línea base. El tiempo de exposición al roedor intruso y los días consecutivos de aplicación pueden variar, sin embargo, se ha demostrado que en ambos tipos de intensidad, breve y cónica, el animal muestra una actividad exploratoria y locomotora decrementada, un aumento en el tiempo de inmovilidad de la PNF, una reducción en las conductas agresivas y sexuales, y un aumento en el número de conductas de evitación social. Se ha reportado que algunas conductas tipo depresivas son reversibles con la aplicación crónica de fármacos antidepresivos, siendo así un modelo con validez predictiva (Berton, Chaouloff, Mormede, Aguerre, & Sarrieau, 2002; Hollis & Kabbaj, 2014; Mouri et al., 2018; Rygula, Abumaria, Domenici, Hiemke, & Fuchs, 2006).

3.2.1.6 Estrés en etapas tempranas de la vida

Los modelos de depresión basados en estrés en etapas tempranas de la vida surgen a partir de la observación de eventos desfavorables y experiencias ocurridas en etapas críticas del desarrollo causan vulnerabilidad a desarrollar enfermedades psiquiátricas. Trabajos pioneros en la década de los 50 y 60 reportaron que la manipulación humana en roedores en edades infantiles genera un impacto en la mortalidad, en el peso y en las concentraciones de corticoesterona. Algunas veces aumentando la susceptibilidad a desarrollar enfermedades (Levine, 1957, 1967; Weininger, 1953).

El protocolo de separación materna (SM) consiste en aislar a las crías de la madre por algunas horas, comúnmente de 1 a 8 horas, en los días postnatales del 2 al 9,

este periodo es crítico para el desarrollo neuronal y la susceptibilidad a tener una bioquímica del estrés alterada, sin embargo, la separación materna puede continuar hasta el día postnatal 21 donde el roedor entra en su periodo de madurez. Esta separación genera consecuencias a corto y largo plazo. Es el método más común de interrupción de la relación madre-cría (Czéh et al., 2016). Dependiendo las horas de separación y la cantidad de días de aplicación algunos experimentos pueden tener resultados diferentes. En general las consecuencias de la separación materna son: un aumento en los niveles de ACTH; un aumento en la concentración de corticoesterona; una disminución en la densidad de glucocorticoides y mineralcorticoides, sobretodo en el hipocampo y un aumento en las concentraciones de la CRH. Estas consecuencias en la etapa postnatal se mantienen en la etapa de la pubertad y la adultez. Inclusive estos efectos dejan susceptible al sistema nervioso lo cual conlleva que ante la presencia de un evento estresante en la etapa juvenil y adulta los roedores tienden a tener mayores concentraciones de hormonas relacionadas al estrés que los sujetos sin SM. El estado de susceptibilidad de la SM es debido al cambio en la bioquímica del animal que repercute en la expresión y reprogramación genética, lo cual sugiere que el futuro de la investigación del estrés en etapas tempranas de la vida debe ser en la dimensión bioquímica, conductual y genética (Lehmann & Feldon, 2000; Schmidt, Wang, & Meijer, 2011).

A pesar de que no existe un consenso acerca de los efectos conductuales de la SM, se ha reportado que genera conductas tipo depresivas y ansiosas que pueden ser prevenibles con tratamiento farmacológico. Se ha demostrado que la SM prolongada compromete el funcionamiento normal del sistema serotoninérgico a corto plazo y largo plazo, lo cual podría explicar los síntomas depresivos (Lehmann & Feldon, 2000; Ohta et al., 2014; Wang et al., 2017).

Un paradigma de estrés en etapas tempranas de la vida es el estrés crónico, consiste en que entre los días postnatal 2 al 9 se limita la cama y el material de anidamiento a la rata madre y sus crías, esto provoca una conducta errática en la madre que se relaciona con un cuidado inadecuado en las crías, entre menor sea

el material de anidamiento peor será el cuidado de la rata, los cuidados inadecuados se relacionan con mayores niveles de corticoesterona. Estos efectos son duraderos y se relacionan con muerte neuronal por neurotoxicidad en el hipocampo que se relaciona con deficiente desempeño en pruebas de aprendizaje (Ivy et al., 2010; Naninck et al., 2015; Rice, Sandman, Lenjavi, & Baram, 2008).

El estrés crónico en etapas tempranas de la vida es también un estrés impredecible para las crías debido a la conducta errática de la madre, este paradigma se ha asociado con un aumento en la hiperexcitabilidad neuronal relacionada a un incremento en las concentraciones de corticoesterona, inclusive llegando a ocasionar crisis convulsivas tipo espasmo sin necesidad de estimulación eléctrica o química (Dubé et al., 2015).

3.2.1.7 Estrés crónico impredecible (ECI)

El primer modelo de ECI fue desarrollado por Katz, Roth, & Carroll (1981), fue ideado como un progreso de los protocolos de estrés breve, debido a que intentaba reproducir con mayor cercanía los factores etiológicos de la depresión. En este primer acercamiento se encontró que el estrés crónico, es decir, diferentes estímulos estresantes repartidos a lo largo de 21 días, producía un aumento en la concentración de glucocorticoides y una baja en las conductas de exploración, ambas alteraciones se relacionaron con sintomatología depresiva. No obstante, este experimento no logró afectar en el consumo de agua azucarada, la modelación de un estado de anhedonia es fundamental para crear un modelo de depresión.

Más tarde Willner, Towell, Sampson, Sophokleous, & Muscat (1987) realizaron una mejora al modelo original, plantearon que los estímulos estresantes deberían ser menos intensos y de aplicación diaria, la prueba de agua azucarada debía de ser semanal y con dos botellas, y se debería aplicar un antidepresivo tricíclico para demostrar que dichos efectos pueden ser reversibles, como ocurre en los humanos. Este refinamiento encontró que el ECI disminuye el consumo de sacarosa a partir de la segunda semana y que un antidepresivo tricíclico aumenta el consumo después de dos semanas.

Esta evolución produjo un robusto modelo animal de depresión con validez predictiva, de apariencia y de constructo, por lo cual su utilización alrededor del mundo ha tenido un incremento exponencial en los últimos 20 años. Siendo una herramienta eficaz en la investigación de alteraciones a nivel conductual, neuroquímico, neuroendocrino y neuroinmune relacionadas con la depresión (Antoniuk, Bijata, Ponimaskin, & Wlodarczyk, 2018; Willner, 2017b, 2017a)

El ECI también tiene sus limitaciones. Una de éstas es que el estrés crónico es un modelo complicado de implementar debido a su demanda de trabajo, espacio, equipo y tiempo. Otra limitación es el número de variaciones que existen en los modelos ECI. No existe una estandarización en el tiempo de aplicación, los modelos suelen ir de las 3 semanas a las 9 semanas de duración. Tampoco existe un consenso en los estímulos a aplicar ni en su orden, si bien existen estímulos canónicos como la privación de alimento, de agua, la inclinación de caja, los ciclos luz-oscuridad invertidos, la cama mojada, el ruido o la luz estroboscópica hay variaciones que utilizan suspensión de cola, nado forzado, inmovilización, exposición a temperaturas frías o calientes o exposición al olor de un depredador, por tanto, la variación de resultados se puede adjudicar a la abundancia de modificaciones que tiene el modelo, así como la carencia de lineamientos en la duración de los estímulos estresantes y de los periodos de descanso por día (Paul Willner, 2017b; Yin et al., 2016).

El modelo de estrés crónico recibe varios nombres. Se encontró que los nombres más usados son: estrés crónico de intensidad media (*chronic mild stress*), estrés crónico impredecible (*chronic unpredictable stress*) y estrés crónico variable (*chronic variable stress*). Todos tienen la característica en común de ser modelos de depresión inducidos con estrés crónico, sin embargo, el concepto “intensidad media” denota estímulos de poca severidad y el sufijo “impredecible” remarca la importancia de la aleatorización de los estímulos, con el fin de no permitir la habituación. No obstante, un meta análisis encontró que no existen diferencias claras entre los modelos de intensidad media y los impredecibles, por tanto, resulta útil tratarlos de manera equivalente (Paul Willner, 2017b, 2017a).

El estrés crónico provoca un aumento en la concentración de CRH y vasopresina en estructuras como el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo y el córtex prefrontal (Dubé et al., 2015; Molet et al., 2014). Este proceso se correlaciona con una disminución en los receptores mineralcorticoides y glucocorticoides, este inadecuado funcionamiento del eje HPA acarrea muerte neuronal por neurotoxicidad en regiones clave para el control emocional y la memoria, además de una disminución en los niveles de BDNF (Bambico et al., 2015; Ivy et al., 2010; Lupien, Juster, Raymond, & Marin, 2018). De forma paralela disminuyen las concentraciones de serotonina, norepinefrina, dopamina y aumentan las de glutamato, relacionadas con un aumento en los niveles de células proinflamatorias (Bambico, Nguyen, & Gobbi, 2009; Hei et al., 2019; Hill, Hellemans, Verma, Gorzalka, & Weinberg, 2012b; Manikowska, Mikołajczyk, Mikołajczak, & Bobkiewicz-Kozłowska, 2014). Este estado anormal en la bioquímica cerebral causa sintomatología depresiva y un estado de hiperexcitabilidad neuronal que se ha relacionado con mayor susceptibilidad a desarrollar fenómenos epilépticos (Francis Rodriguez Bambico et al., 2009; Céline Dubé et al., 2015). Estos mecanismos son reversibles o prevenibles con la utilización de fármacos antidepresivos (Paul Willner, 2017b).

El ECI es un modelo que demuestra de manera consistente mimetizar la etiología, los mecanismos patofisiológicos, la sintomatología y el tratamiento de los trastornos depresivos en humanos. Siendo un modelo útil, por su validez de constructo, de apariencia y predictiva, para la investigación de los mecanismos que subyacen a la depresión y en el desarrollo de nuevas intervenciones farmacológicas para su tratamiento (Paul Willner, 2017b).

Por lo tanto, resulta un modelo apropiado para inducir sintomatología depresiva que en combinación con un modelo de epilepsia o epileptogénesis puede imitar la etiología, sintomatología y los mecanismos de la comorbilidad depresión-epilepsia.

3.3 Modelos Animales de Epilepsia

3.3.1 Pentilentetrazol (PTZ)

El modelo PTZ puede ser utilizado para generar crisis convulsivas en dosis altas y en pequeñas concentraciones puede generar un efecto kindling, causando alteraciones en la cognición, la conducta emocional y muerte neuronal en el hipocampo. El PTZ es un antagonista selectivo del receptor GABAA que produce alteraciones en el sistema GABAérgico y glutamatérgico, provocando pérdida neuronal y astrocitosis en el hipocampo. Causa un aumento en la liberación de GABA en el hipocampo y un decremento de la sensibilidad de sus receptores, las convulsiones inician por la activación de receptores glutamatérgicos y la alteración en la inhibición GABA, las crisis se han asociado a alteraciones en los receptores NNMDA (Ergul Erkec, 2015).

3.3.2 Modelos de estatus epiléptico (EE)

Se caracterizan por tener tres fases: la aguda, un periodo de latencia y una fase crónica. La fase aguda son los daños inmediatos que causan los químicos, los cuales pueden tener un efecto sobre el EEG; el periodo de latencia es el intervalo “silencioso” entre el daño y la aparición de las crisis espontaneas y la etapa crónica es el desarrollo de las crisis convulsivas espontaneas. Gran parte de la utilización de los modelos de EP es el cribado de fármacos antiepilépticos, debido a que: en la fase aguda se puede analizar el efecto protector contra el daño neuronal; en la fase de latencia se puede medir el efecto preventivo en la epileptogénesis y su correlato conductual; y en la última etapa se prueba la efectividad de los fármacos contra la aparición de las crisis espontaneas parciales o generalizadas. Es importante señalar que todos los modelos de EP causan daño neuronal de medio a severo.

3.3.2.1 Pilocarpina

El modelo de EE de pilocarpina puede realizarse mediante una aplicación sistémica (intraperitoneal) o local (inyección intra-hipocampal) desarrollando cambios conductuales y crisis límbicas después de 1 a 2 horas de

neurodegeneración. Los mecanismos se inician con la activación del sistema colinérgico, la activación de los receptores NMDA, existe un daño la barrera hematoencefálica y aumentan los niveles de IL. El pretratamiento con clorídeo de litio 24 horas antes de la inyección de pilocarpina potencia los efectos epileptógenos y reduce la mortalidad de los animales. Se ha demostrado que el uso de benzodiazepinas, barbitúricos y fenitoína pueden interrumpir el EP previniendo la aparición de crisis espontaneas (Leite, Garcia-Cairasco, & Cavalheiro, 2002; Nirwan, Vyas, & Vohora, 2018).

3.3.2.2 *Ácido kaínico*

El modelo de ácido kaínico es uno de los más aceptados para la investigación de la ELT, actúa como agonista glutamatérgico sobre los receptores AMPA, resultando en depolarización y muerte celular gradual, mayoritariamente destruye las neuronas piramidales del hipocampo, hasta concluir en un estatus epiléptico límbico. Puede ser administrado de forma sistémica o intra-hipocampal, la aplicación focal está asociada a una menor mortalidad en comparación a la aplicación sistemática que puede ser mediada por la aplicación múltiple (Leite et al., 2002; Nadler, Perry, & Cotmon, 1978; Nirwan et al., 2018).

3.3.3 Otros modelos

3.3.3.1 *Hipoxia e isquemia neonatal*

La hipoxia es de las causas más frecuentes de crisis convulsivas neonatales, que pueden provocar deficiencias motoras o cognitivas que pueden progresar en una epilepsia. A partir de la necesidad de investigar los mecanismos subyacentes surge este modelo. Está basado en la reducción de oxígeno en ratas neontales durante 15 minutos provocando acidosis. El modelo disminuye el umbral de generación de crisis e incrementa la hiperextensibilidad neuronal. La combinación de la hipoxia con la isquemia resulta en un incremento en la severidad de la actividad ictal (Nirwan et al., 2018; White, 2002).

3.3.3.2 Hipertermia

Otra de las causas más frecuentes de crisis convulsivas neonatales es un incremento de la temperatura corporal arriba de los 39° grados, hipertermia. Este modelo fue desarrollado en 1997 reportando que los días postnatales más propicios para aplicar un incremento en la temperatura hasta llegar a 41° grados y permanecer en esta temperatura durante 30 minutos, que produjeron síntomas similares a los humanos con un bajo índice de mortalidad fueron los días del 10 al 12. También, se reportó que las crisis febriles en ratas inmaduras no generan crisis espontaneas en la edad adulta, no obstante, si reducen el umbral de crisis convulsivas bajo un protocolo químico y uno eléctrico, lo cual se interpretó como que las crisis febriles causan un incremento de la hiperexcitabilidad hipocampal haciendo al cerebro proclive a eventos ictales (Baram, Gerth, & Schultz, 1997; Soltesz et al., 2002).

3.3.3.3 Modelos de trauma craneoencefálico

Los dos modelos más populares de trauma craneoencefálico en roedores son el modelo de percusión de fluidos e impacto cortical controlado. Ambos modelos utilizan sofisticados equipos que ejercen un daño cerebral a través de una contusión por un pistón finamente calibrado o un péndulo que golpeará un cilindro lleno de solución salina para crear un daño por fluidos a presión. El primer daño causado por el impacto en sí mismo inicia alteraciones iónicas, moleculares y celulares, seguidas de un daño secundario compuesto por neurodegeneración, neurogénesis, astrocitosis, microgliosis, daño axonal, proliferación axonal y angiogénesis. Ambos modelos producen crisis convulsivas espontaneas, espigas interictales y una mayor susceptibilidad a eventos epilépticos con la aplicación de PTZ que sujetos controles (Bolkvadze & Pitkänen, 2011; Nirwan et al., 2018; Pitkänen et al., 2009).

3.3.4 Modelo Kindling

El kindling fue creado por Goddard en 1967, en este trabajo pionero se estableció que la estimulación eléctrica de baja intensidad generaba crisis convulsivas generalizadas (CCG), no obstante, no todas las estructuras fueron sensibles a

este tipo de estimulación, las estructuras más responsivas fueron la amígdala y el área septal (Goddard, 1967). Un antecedente directo al modelo kindling es el trabajo de Delgado & Sevillano (1961) el cual reportó que la estimulación eléctrica repetida en áreas límbicas generaba cambios en los registros del EEG, actividad eléctrica con forma de espigas y un correlato conductual motor que fue desde movimientos faciales hasta crisis tónico clónicas, también, encontró que la estructura más responsiva fue la amígdala.

El trabajo de Goddard y colaboradores en 1969 significó un refinamiento del método, en este trabajo se estableció el nombre de “efecto kindling”, además, de reportar que el proceso ocurre a través del reclutamiento celular provocado por la estimulación eléctrica diaria de baja intensidad que conllevaba cambios permanentes en el cerebro del roedor, existiendo la posibilidad de provocar CCG después de suspender la estimulación 30 días. Del mismo modo, se reafirmó la existencia de estructuras más sensibles a la estimulación que otras, representadas en la Figura 4, estableciéndose como un modelo de ELT. (Goddard, McIntyre, & Leech, 1969). Pinel & Rovner (1978) confirmó que la amígdala es la zona más sensible al kindling, sin embargo, las CCG también pueden ser producidas en estructuras como el hipocampo, el córtex entorrinal y el caudado.

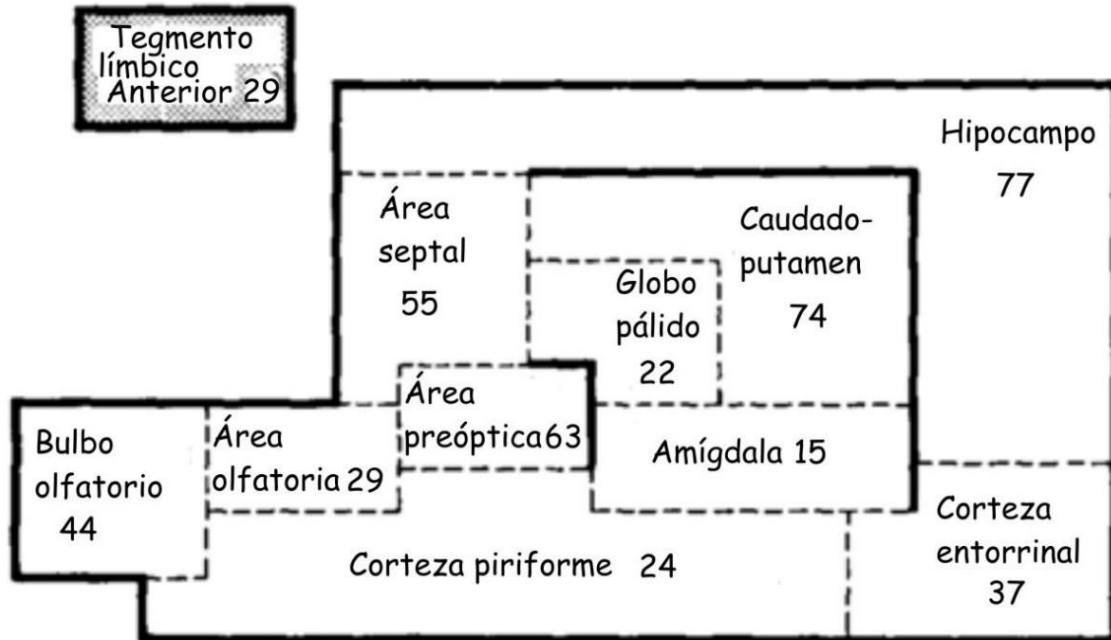


Figura 4. Estructuras estimuladas con el modelo kindling eléctrico. Diagrama de las principales regiones que resultaron responsivas al kindling. El campo límbico anterior fue sombreado para indicar que las convulsiones en esta región fueron diferentes a las otras. Los números representan el promedio de estímulos necesarios para la primera convulsión en cada región. Modificado de Goddard et al., 1969.

Racine (1972) encontró que el kindling eléctrico amigdalino (KEA) genera crisis convulsivas, definidas como cambios en la actividad del EEG y cambios en los patrones conductuales del roedor. Se estableció la escala de Racine para el kindling, dividido en 5 estadios: 1) movimientos faciales y masticación, 2) nodding (movimientos de cabeza de arriba hacia abajo), 3) movimientos de patas y sacudidas corporales, 4) posición de canguro y 5) posición de canguro con caída(s), una crisis motora completa. Figura 5.

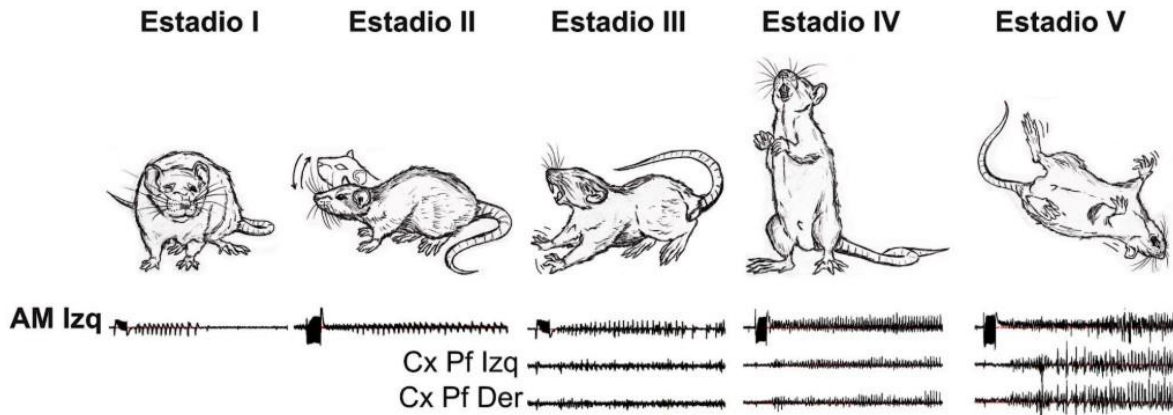


Figura 5. Progresión conductual y del EEG de la epileptogénesis en crisis inducidas por KEA. Representación de los cambios en la respuesta conductual y su correlato electroencefalográfico, iniciando con crisis parciales hasta culminar en una CCG, el inicio de la estimulación produce un cambio dramático en duración y frecuencia además de presentar una fuga de la actividad epileptiforme a otras áreas del cerebro. AM Izq, amígdala izquierda; Cx Pf Izq, corteza prefrontal izquierda; Cx Pf Der, corteza prefrontal derecha. Tomado de Domínguez-Zuñiga, 2018.

Otro elemento a analizar dentro del modelo kindling es la actividad interictal, es decir la actividad del EEG entre una estimulación y otra, en este periodo pueden surgir espigas interictales o crisis secundarias, estos biomarcadores electroencefalográficos pueden ser analizados como elementos de severidad (Goddard, 1983).

El kindling propiamente no es un modelo de epilepsia, debido a que el síntoma fundamental de la epilepsia es la generación de crisis convulsivas de manera espontánea, en el kindling para evocar un evento ictal se necesita la estimulación eléctrica, por tanto, se le define como un modelo de epileptogénesis. En donde se pueden evaluar los cambios progresivos de como un cerebro sano se transforma en un cerebro epiléptico, además, al ser un modelo de varias semanas de duración no sólo se pueden administrar variables antes del modelo sino después o durante, siendo una herramienta útil para analizar comorbilidad (Becker, 2018).

Sin embargo, los protocolos de kindling prolongado (por más de 100 días) conocidos como *overkindling* pueden generar crisis convulsivas espontaneas y nuevos estadios de epileptogénesis: el estadio VI definido como levantamientos y

caídas repetidas con una sola estimulación, el estadio VII producido cuando las ratas corren, saltan y ruedan acompañado de chillidos, y el estadio VIII que es lo mismo que el estadio anterior pero con más pérdidas del tono muscular (Pinel & Rovner, 1978).

Para la década de los 80 el efecto kindling fue comprobado en diversas especies como la rana, reptiles, ratas, ratones, conejos, perros, gatos y monos. En todos estos experimentos la amígdala fue la estructura más responsiva, lo cual remarca la validez predictiva del modelo. Otro componente importante de este tipo de validez es que los fármacos tengan un efecto similar en varias especies animales, incluidos los humanos. El modelo kindling también ha demostrado predictibilidad en el uso de benzodiazepinas como agentes que retrasan el desarrollo de las crisis convulsivas. Y se ha reportado que un incremento en los niveles de serotonina retarda el kindling, una reducción de esta monoamina facilita el kindling y el kindling en sí mismo reduce las concentraciones de 5-HT en el cerebro (Goddard, 1983; McNamara, Constant Byrne, Dasheiff, & Gregory Fitz, 1980).

No sólo existe el kindling eléctrico, se ha demostrado que la administración de fármacos de manera local (carbacol y penicilina) o sistémica (cocaína y pentilentetrazol) pueden inducir efectos similares al kindling, a este subtipo se le conoce como kindling farmacológico (Becker, 2018; McNamara et al., 1980).

Se han desarrollado variantes del modelo kindling original, normalmente estas versiones alteran el número de estimulaciones por día, los trenes, los pulsos y la duración de la estimulación para acelerar el proceso de epileptogénesis, a estos modelos se les conoce como rapid kindling. Se ha demostrado que el rapid kindling puede generar en un lapso de tres días condiciones similares al original, como generación de CCG, duración de las crisis y permanencia de los estadios, sin embargo, todos los modelos rápidos generan daño celular. Además, se ha demostrado que este tipo de variaciones son capaces de generar conductas tipo depresivas y ansiosas en roedores, coincidente con el modelo original (Chen, Wang, Liang, & Shaw, 2016; Nualart et al., 2014).

El kindling no sólo genera un estado de susceptibilidad a fenómenos epilépticos sino también acarrea consecuencias a nivel emocional en los animales. Se ha demostrado que la aplicación del kindling en ratas juveniles genera conductas tipo depresivas en la edad adulta. Además, se ha reportado que la exposición a eventos estresantes, como la restricción de espacio durante varios días, produce un aumento en las concentraciones de corticoesterona que se correlaciona con una aceleración en la epileptogénesis y aumento en la duración de las crisis. (A. Mazarati, Shin, Auvin, Caplan, & Sankar, 2007; Morris et al., 2012).

Por lo tanto, el kindling es un modelo con validez externa, validez de apariencia y validez de constructo. Sus principales ventajas yacen en el control temporal y focal de la generación de crisis, y al ser un efecto acumulativo a largo plazo posibilita la aplicación de pruebas conductuales para analizar sintomatología depresiva. Además, su temporalidad permite aplicar modelos para la inducción de conductas tipo depresivas antes, durante y después del kindling lo cual representa una ventaja para investigar diferentes expresiones de la comorbilidad epilepsia-depresión, como la depresión-epilepsia.

3.4 Modelos animales de la comorbilidad epilepsia-depresión

La depresión es la principal comorbilidad de pacientes con epilepsia, sobre todo ELT, sin embargo, los mecanismos de ambas patologías y por ende su comorbilidad no han sido comprendidos en su totalidad, por tanto, resulta necesario desarrollar modelos animales que conjunten ambas patologías para refinar los conocimientos celulares y moleculares de este fenómeno, así como probar tratamientos efectivos.

Modelos genéticos como las ratas GAERS (*genetic absence epilepsy rats from Strasbourg*) han reportado que además de la actividad epiléptica los roedores desarrollan conductas tipo depresivas y conductas tipo ansiosas (Jones et al., 2007).

Mazarati et al. (2007) reportaron que el KEA provoca conductas tipo depresivas, proponiendo al kindling como una herramienta útil en la investigación de la

comorbilidad, sin embargo, Young, Wintink, Kalynchuk, Davis, & Gregus (2003) encontró que si bien el KEA induce conductas tipo ansiosas y de pánico, no aumenta las conductas tipo depresivas de los roedores, inclusive la estimulación eléctrica parece atenuar las conductas tipo depresivas en comparación al grupo con implante y sin estimulación, también Adamec, Blundell, & Burton (2004) encontró datos contradictorios del KEA, en algunas ocasiones la estimulación eléctrica provoca conductas tipo ansiosas, en otras las disminuía. Estos datos contradictorios no permiten plantear que solo el modelo KEA es suficiente para analizar la comorbilidad epilepsia-depresión.

Las investigaciones con modelos de EE han sido más consistentes en sus datos. Se ha demostrado que el modelo litio-pilocarpina induce: actividad convulsiva, conductas tipo depresivas, un decremento de las concentraciones 5-HT, un aumento en los niveles de corticoesterona e interleucinas, los cuales correlacionan de manera positiva con la severidad de los síntomas depresivos. Además, se ha reportado que el uso de ISRS revierten las conductas tipo depresivas y la excitabilidad neuronal, así como fármacos antagonistas de los receptores IL-1R atenúan las conductas tipo depresivas y mejora la transmisión serotoninérgica (Mazarati et al., 2008b; Mazarati et al., 2009, 2010; Pineda et al., 2012).

No obstante, recientemente se ha reportado que las conductas tipo depresivas del modelo litio-pilocarpina y las del ECI son distintas. Las ratas sometidas al ECI muestran menor peso, un mayor tiempo de inmovilidad y un menor tiempo de escalamiento en la PNF, mayor anhedonia en la prueba de agua azucarada y mayor pérdida neuronal que las ratas litio-pilocarpina, dichas conductas se interpretan como una depresión más severa (Wei-feng Peng et al., 2018).

Entonces, si bien existen modelos de epilepsia que pueden provocar conductas tipo depresivas, este correlato conductual es significativamente menor que la depresión generada por los modelos depresivos, además, en cuanto al kindling los datos son contradictorios. Por lo tanto, es claro que se requiere mayor investigación con uno o la combinación de varios modelos para indagar las

consecuencias, los mecanismos y tratamientos en la comorbilidad epilepsia-depresión.

4. Justificación

La depresión representa la primera causa de discapacidad en el mundo afectando a más de 300 millones de personas, así mismo está vinculada como la principal comorbilidad de pacientes con epilepsia, sobre todo con ELT. Afectando de manera sustancial la calidad de vida de los pacientes, asociándose con: un peor control de las crisis, problemas emocionales, mayor gasto económico para el paciente y los servicios de salud, problemas de aprendizaje, un procesamiento emocional comprometido, problemas de socialización, mayor probabilidad de desarrollar fármacorresistencia, y una mayor probabilidad de suicidio (Hesdorffer et al., 2006; OMS, 2019; Yu et al., 2018) A pesar de ello las causas y mecanismos de dicha comorbilidad aún no son del todo conocidos, viéndose comprometidos los tratamientos.

Un pilar fundamental para investigar las causas y los mecanismos de una patología son los modelos animales. La inexistencia de un modelo que aglutine todas las variables inmersas en la comorbilidad epilepsia-depresión aún no es posible. La mayoría de los acercamientos suelen explorar las patologías por separado o crear un estatus epiléptico esperando repercusiones emocionales en el ser vivo. Además, existe una escasa literatura acerca de modelos que exploren la comorbilidad depresión-epilepsia, es decir, cuando la depresión surge como un factor de riesgo o un síntoma prodrómico a la epilepsia, siendo que esta expresión de la comorbilidad es la que tiene un pronóstico más reservado (Josephson et al., 2017).

Por lo tanto, la presente investigación utilizó el ECI como un modelo naturalista (que presenta condiciones etiológicas de manera ecológica) válido para la inducción de conductas tipo depresivas y el KEA como un modelo validado para el

estudio de la epileptogénesis y la severidad de las crisis. La combinación de ambos modelos tiene la cualidad de replicar características del proceso de comorbilidad: la depresión como primer patología originada a través de la desregulación del eje HPA, la aparición de la epilepsia como segundo trastorno y la relación bidireccional de ambas.

En consecuencia, las preguntas de investigación son las siguientes

- 1.- ¿Cómo influye el ECI en la epileptogénesis y la severidad de las crisis del modelo KEA?
- 2.- ¿Cómo influye el KEA en las conductas tipo depresivas del modelo ECI?
- 3.- ¿Cómo influye el ECI y el KEA en la coherencia electroencefalográfica?

5. Hipótesis

- 1.- El ECI acelera el proceso de epileptogénesis y genera crisis convulsivas de mayor severidad.
- 2.- El KEA incrementa la expresión de conductas tipo depresivas.
- 3.- El ECI y el KEA en concomitancia aumentan la coherencia electroencefalográfica.

Variables

Variables independientes: Estrés crónico impredecible y kindling eléctrico amigdalino.

Variables dependientes: Conducta tipo depresiva, susceptibilidad y severidad de crisis convulsivas y coherencia electroencefalográfica.

Definiciones conceptuales

Estrés crónico impredecible: Modelo animal que induce conductas tipo depresivas a través de la exposición crónica a micro estresores, que resultan en la desregulación del eje HPA (Willner, 2017b).

Kindling eléctrico amigdalino: Modelo animal de epileptogénesis y crisis convulsivas que genera cambios a largo plazo en el funcionamiento cerebral por medio de la estimulación eléctrica repetida en la amígdala (Goddard, 1983).

Conducta tipo depresiva: Conducta realizada por un modelo animal que refleja un desinterés por estímulos novedosos o placenteros, y/o conductas pasivas ante situaciones de estrés que puede evitar. Son conductas producidas a partir de los modelos animales de depresión (Czéh et al., 2016).

Susceptibilidad a crisis convulsivas: El modelo kindling tiene como característica fundamental el umbral inicial, es decir, la intensidad de corriente necesaria para evocar crisis (focales y CCG) y la prueba de rekindling, la cual consiste en estimular al animal, después del estado *fullkindled* y de un periodo sin estimulación, desde 50 μA e ir aumentando 50 μA cada 5 minutos hasta provocar los dos tipos de crisis convulsivas, es así, que la susceptibilidad a crisis es definida como la diferencia entre el umbral inicial y la prueba de rekindling (Goddard et al., 1969).

Severidad de crisis convulsivas: La severidad de las crisis se refiere a la duración de la crisis inmediata a la estimulación eléctrica y el número de espigas contenidas en ésta (Pinel & Rovner, 1978). Además, se ha descrito que las espigas interictales lentas pueden ser utilizadas como un criterio de severidad, debido a que reflejan procesos de excitabilidad neuronal previos a la aparición de crisis convulsivas (Avoli, De Curtis, & Köhling, 2013).

Coherencia electroencefalográfica: Grado de asociación o acoplamiento entre dos estructuras cerebrales, que cuantitativamente se expresa de 0 a 1, donde 0 es nada de coherencia y 1 es total coherencia (Leuchter et al., 2012).

Definiciones operacionales

Estrés crónico impredecible: Protocolo ECI (modificado en el laboratorio) con 9 estímulos estresantes aplicado durante 21 días, los estímulos y su orden se muestran en la Tabla 1.

Kindling eléctrico amigdalino: La implantación de un electrodo tripolar en el núcleo basolateral de la amígdala del lóbulo temporal izquierdo, y la estimulación eléctrica (tren de 1 segundo, 60 Hz, pulsos de 1 ms, de 150 a 500 μ A) diaria cada veinticuatro horas hasta conseguir tres CCG consecutivas.

Conducta tipo depresiva: Un menor porcentaje de consumo de agua azucarada en la PAA en comparación al grupo control, y el resultado en la prueba de nada forzado de 5 minutos, en la cual se miden 3 conductas posibles, inmovilidad, nado y escalamiento, en cuentas de 5 segundos, las conductas depresivas se caracterizan por un elevado tiempo de inmovilidad y un reducido tiempo de nado.

Susceptibilidad a crisis convulsivas: Es el porcentaje de cambio entre el umbral inicial y la prueba de susceptibilidad a crisis convulsivas (rekindling), en donde el umbral inicial fue considerado el 100% y la intensidad de corriente necesaria para inducir una crisis en la prueba de susceptibilidad fue obtenida a través de una regla de 3 a partir de considerar al umbral inicial como el 100%. Un porcentaje mayor a 100 indica una menor susceptibilidad y un porcentaje menor a 100 indica una mayor susceptibilidad a evocar crisis convulsivas.

Severidad de crisis convulsivas: La frecuencia de espigas por segundo de la posdescarga, dividida por estadios. Y la frecuencia de espigas interictales lentas por minuto, dividida por estadios.

Coherencia electroencefalográfica: Representada en dos dimensiones. La primera es de forma gráfica a través de espectrogramas (mapas de calor) que muestran la actividad de la amígdala izquierda y las cortezas prefrontales, y su coherencia, las frecuencias fueron de 0 a 30 Hz. La segunda dimensión, es la asignación de un valor numérico al grado de asociación de ambas señales, siendo promediado para

cada frecuencia de banda, es decir, es el resultado de los promedios de coherencia, para todas las frecuencias de banda, en las tres condiciones.

6. Objetivos

Objetivo general

Analizar el efecto del estrés crónico impredecible sobre las crisis inducidas por kindling eléctrico amigdalino y las conductas tipo depresivas, asociadas a la actividad electroencefalográfica.

Objetivos específicos

- 1.- Analizar las conductas tipo depresivas inducidas por el estrés crónico impredecible antes y después del kindling.
- 2.- Analizar el efecto del estrés crónico impredecible sobre las características de las crisis inducidas con el kindling.
- 3.- Analizar el efecto del estrés crónico impredecible y el kindling sobre la susceptibilidad para evocar crisis focales y generalizadas.
- 4.- Analizar el efecto del estrés crónico impredecible y el kindling sobre la coherencia electroencefalográfica.

7. Método

Material

Aparato estereotáxico (Modelo 1430, David Kopf)

Amplificadores AC 7PK511 (Grass Instruments, MA, USA)

Estimulador S88 (Grass instruments, MA, USA)

Unidad de aislamiento PSIU15 (Grass instruments, MA, USA)

Sistema de adquisición analógico-digital (ADQ8CH, desarrollado en el laboratorio)

Computadora (HP)

Cámara de vídeo (Nikon S4400)

Instrumental quirúrgico

Acrílico dental (Nic-Tone)

Cera de hueso

Gelfoham (SPONGOSTAN)

Tornillos de acero inoxidable 1.16x1.3 mm

Electrodos tripolares de acero inoxidable (elaborados en el laboratorio)

Electrodos epidurales de acero inoxidable en forma de clavo (elaborados en el laboratorio)

Microconectores header dobles hembra y macho

Cilindro de vidrio (46 cm altura x 20 cm de diámetro)

Relajante muscular (Xilazina, Sigma-Aldrich, 20 mg/ml)

Anestésico (Ketamina, Pisa Anesk, 100 mg/ml)

Cloruro de Sodio, NaCl 0.9% (Pisa)

Pentobarbital sódico (63 mg/ml, Pisa)

Buffer de fosfatos con pH de 7.4

Paraformaldehido (Becker)

Xilol

Entellan

Buffer de Nissl

Alcohol absoluto, al 97%, 75% y al 50%

Sacarina

Cajas de restricción de espacio

Lámparas

Foto estimulador modelo Grass PS 22 (Grass instruments, MA, USA)

Amplificador y estimulador para el ruido blanco modelo S10CTCM (Grass instruments, MA, USA)

Procedimiento

Todos los experimentos fueron realizados en el laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación de la Dirección de Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, siguiendo las especificaciones emitidas por la SAGARPA (NOM-062 ZOO-1999) para el cuidado y uso de animales de laboratorio y por el comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, entre los 280 y 350 g, nacidas y criadas en el bioterio del Instituto, con acceso a comida y agua *ad libitum*.

Modelo ECI

Las ratas del grupo de estrés crónico fueron sometidas a 9 diferentes estímulos estresantes repartidos durante 21 días, de tal manera que nunca un estímulo se repitiera dos días consecutivos. En la mayoría de los días el estímulo fue suministrado a las 14:00 horas para ser retirado al día siguiente a las 10:00 horas, dejando 4 horas de descanso por día, a excepción de los estímulos de luz estroboscópica, ruido blanco y restricción de movimiento. El orden del modelo ECI se representa en la Tabla 1.

Tabla 1. Orden de los estímulos del modelo de estrés crónico impredecible.

RATA _____		CUS			Fecha	
D1: Privación de agua 20 h	D2: Aserrín mojado 20 h	D3: Privación de comida 20 h	D4: Caja inclinada 45° 20 h	D5: 24 horas de luz	D6: Quitar cama 20 h	D7: (PRE PAA) Restricción de espacio 30 min
D8: (PAA) Luz estroboscópica 2.5 Hz 1 h	D9: Privación de agua y alimento 20 h	D10: Caja inclinada 45° 20 h	D11: Ruido blanco 109 dB 2 min	D12: Aserrín mojado 20 h	D13: Privación de agua 20 h	D14: Quitar cama 20 h
D15: (PRE PAA) Restricción de espacio 30 min	D16: (PAA) Ruido blanco 109 dB 2 min	D17: 24 horas de luz	D18: Privación de comida 20 h	D19: Luz estroboscópica 2.5 Hz 1 h	D20: Quitar cama 20 h	D21: Privación de comida 20 h

Modelo Porsolt

Tres grupos fueron sometidos al modelo para depresión de Porsolt, estos se consideraron grupos testigos de estrés agudo en una sola exposición, con el objetivo de comparar las repercusiones producidas por un modelo crónico y uno agudo. El modelo Porsolt fue aplicado en ratas naive, en ratas durante el proceso del kindling, y en ratas con implante y sin estimulación eléctrica. El modelo se basa en la exposición al nado forzado en un cilindro diseñado para evitar el escape del roedor, la primera exposición es de 15 minutos y busca provocar conductas tipo depresivas, después de 24 horas se realiza una segunda PNF de tan sólo 5 minutos para medir las conductas tipo depresivas inducidas por la exposición previa.

Prueba de preferencia de agua azucarada

La prueba de preferencia de agua azucarada o prueba de agua azucarada (PAA) es una prueba que permite analizar la anhedonia en los animales sometidos a modelos de depresión, se fundamenta en la concepción clínica de que un síntoma clave para diagnosticar depresión es la anhedonia, es decir, la pérdida de interés por actividades que antes eran experimentadas como agradables y placenteras. Así mismo, los animales tienen en su repertorio conductual natural la búsqueda de experiencias placenteras, es decir, de reforzadores, si un modelo animal no responde con interés ante un reforzador se puede deducir que existe anhedonia, un elemento más de las conductas tipo depresivas (Mazarati et al., 2007; Willner et al., 1987).

La PAA fue aplicada en las ratas ECI KEA durante las dos primeras semanas del protocolo de estrés crónico, mientras que en las ratas Naive se aplicó antes de la prueba de Porsolt, por lo tanto, éste fue el grupo Control. Los animales tuvieron acceso libre a la comida durante la PAA. La prueba se desarrolló en 2 días. El primer día fue de habituación, en cada caja se retiró el bebedero que normalmente se utiliza y se reemplazó con dos bebederos idénticos, ambos contenían agua corriente, este paso es importante para evitar que la PAA se ve afectada por la

novedad del estímulo más que por la preferencia al reforzador. En el segundo día, se retiraron los dos bebederos del día anterior y se colocaron otros dos idénticos, con la diferencia de que uno de ellos tuvo 0.1% de sacarina (libre de calorías) diluida en el agua, y el otro bebedero era agua corriente, se colocaron de manera aleatoria (izquierda o derecha) para evitar preferencia por la lateralización de cada animal. La prueba inició a las 3:00 pm y los bebederos fueron retirados 24 horas después para el análisis de consumo. En la PAA se cuantificó el consumo total de agua por ambos contenedores siendo este el 100%, calculando después el porcentaje que aporta cada bebedero. Es así, que sólo se gráfica el consumo de agua azucarada (Mazarati et al., 2008b, 2007; Pucilowski, Overstreet, Rezvani, & Janowsky, 1993).

Cirugía estereotáxica

Se anestesió a las ratas con Ketamina (100 mg/kg) y Xilacina (50 mg/kg) vía intramuscular para la cirugía. Se implantaron electrodos tripolares de acero inoxidable en la amígdala del lóbulo temporal izquierda para la estimulación, registro y análisis EGG, siguiendo las coordenadas de Paxinos y Watson (2005), 2.8 mm anterior al bregma, 5.0 mm lateral, 8.5 mm de profundidad. También se implantaron electrodos epidurales monopolares en la corteza prefrontal derecha e izquierda y tres tierras con tornillos de acero inoxidable (1.13 x 1.3 mm), todos fueron soldados a un conector header macho de seis puntas. Posteriormente se realizó el recubrimiento con acrílico sobre el cráneo del sujeto que permitió mantener la preparación durante todo el experimento.

Cuidados postoperatorios

Después de la cirugía los animales tuvieron 7 días de recuperación. Durante el protocolo las ratas permanecieron en cajas de registro, con temperatura de 25°C controlada con un extractor de aire eléctrico. El agua y la comida fueron ad libitum y el ciclo de luz/obscuridad fue normal de 12/12 horas, a excepción del grupo ECI para los días indicados de manera distinta.

Búsqueda de umbral

Se determinó el umbral de estimulación eléctrica para la amígdala del lóbulo temporal izquierda con un estimulador S88 (Grass instruments, MA, USA) y una unidad de asilamiento PSIU15 (Grass instruments, MA, USA). La amígdala fue estimulada (1 s, pulso 1 ms, 60 Hz) iniciando con una intensidad de 100 μ A, aumentándola gradualmente 50 μ A cada 5 minutos, hasta observar un guiño ipsilateral al sitio de estimulación o contracciones faciales, acompañadas de una breve postdescarga (2-5 segundos) en el EEG, con esta intensidad se llevó a cabo la estimulación diaria.

Kindling amigdalino

Diariamente se llevó a cabo la estimulación amigdalina y se registró la actividad del EEG durante 2 minutos de línea base, la estimulación eléctrica de la amígdala con su respectiva postdescarga y 5 minutos de registro posterior a las crisis. La estimulación amigdalina concluyó cuando el animal presentó 3 CCG consecutivas.

Prueba de susceptibilidad para evocar crisis focales y CCG (PSC)

24 y 48 horas después de la tercera CCG, las ratas fueron sometidas al protocolo de búsqueda de umbral, iniciando con una intensidad de 50 μ A, e incrementando 50 μ A cada 5 minutos, hasta que los animales presentaron una crisis generalizada tónico-clónica.

Verificación de la posición de los electrodos

Al final de la manipulación experimental todos los animales fueron sacrificados con una sobredosis de Pentobarbital sódico y fueron perfundidos por vía cardiaca con *buffer* de fosfatos y paraformaldehído al 4.6%. El cerebro se disecó y se colocó en paraformaldehído al menos por 8 días. Posteriormente se llevaron a cabo cortes histológicos coronales seriados de 40 a 60 μ m, y se llevó a cabo la tinción de Nissl para la verificación del sitio de registro y estimulación.

Electroencefalograma y análisis conductual

La actividad eléctrica cerebral se registró con amplificadores Grass 7PK511, con un ancho de banda de 1 a 300 Hz, muestreo 500 Hz y adquiridas en una PC con un sistema convertidor analógico-digital ADQCH8 que incluye un software para el análisis de señales (ambos desarrollados en el laboratorio, Valdés-Cruz et al., 2008). Las variables que se cuantificaron en el experimento fueron: número de estimulaciones totales para alcanzar la primera CCG, la duración, frecuencia y propagación de la postdescarga amigdalina, y la actividad postictal por minuto.

La conducta de los animales se analizó utilizando una cámara de vídeo, siguiendo el esquema de clasificación propuesto por (Racine, 1972): Estadio I, contracción facial ipsilateral; Estadio II, contracción facial bilateral, *nodding*; Estadio III, mioclonias de las extremidades; Estadio IV, posición de canguro; Estadio V, crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas.

Para la evaluación de la prueba de nado forzado se cuantificó en periodos de 5 segundos (counts) la conducta del nado, escalamiento o inmovilidad durante la sesión, con ayuda de las filmaciones que se realizaron durante la prueba.

De la prueba de susceptibilidad a la crisis se cuantificó la corriente necesaria para evocar crisis focal y CCG

Registros para la coherencia del EEG

Para las ratas con ECI KEA y las Control KEA se efectuaron 3 registros exclusivos para analizar la coherencia del EEG, se realizaron durante media hora antes del kindling con todos los canales disponibles. Los registros ocurrieron después de la búsqueda de umbral, después del primer estadio II y después de presentar 3 CCG consecutivas, lo anterior para conocer si había alteraciones en la coherencia conforme la epileptogénesis avanzaba.

Grupos Experimentales

Se formaron los siguientes 5 grupos:

- Naive: se sometieron sólo al modelo Porsolt
- Control KEA: hasta alcanzar 3 CCG consecutivas y registros para analizar coherencia, y prueba de susceptibilidad a las crisis.
- KEA NF: se sometieron a cirugía estereotóxica, KEA hasta alcanzar 3 CCG consecutivas, modelo de Porsolt y prueba de susceptibilidad a las crisis.
- Shan; se sometieron a cirugía esterotáxica, no se estimuló eléctricamente y modelo de Porsolt.
- ECI KEA: se sometieron al protocolo ECI durante 21 días, se les realizó una PNF de 5 minutos para medir conductas tipo depresivas, se efectuó la cirugía estereotóxica, KEA hasta alcanzar 3 CCG consecutivas y registros para analizar coherencia, prueba de susceptibilidad a las crisis y una segunda PNF para analizar el efecto del KEA sobre las conductas depresivas.

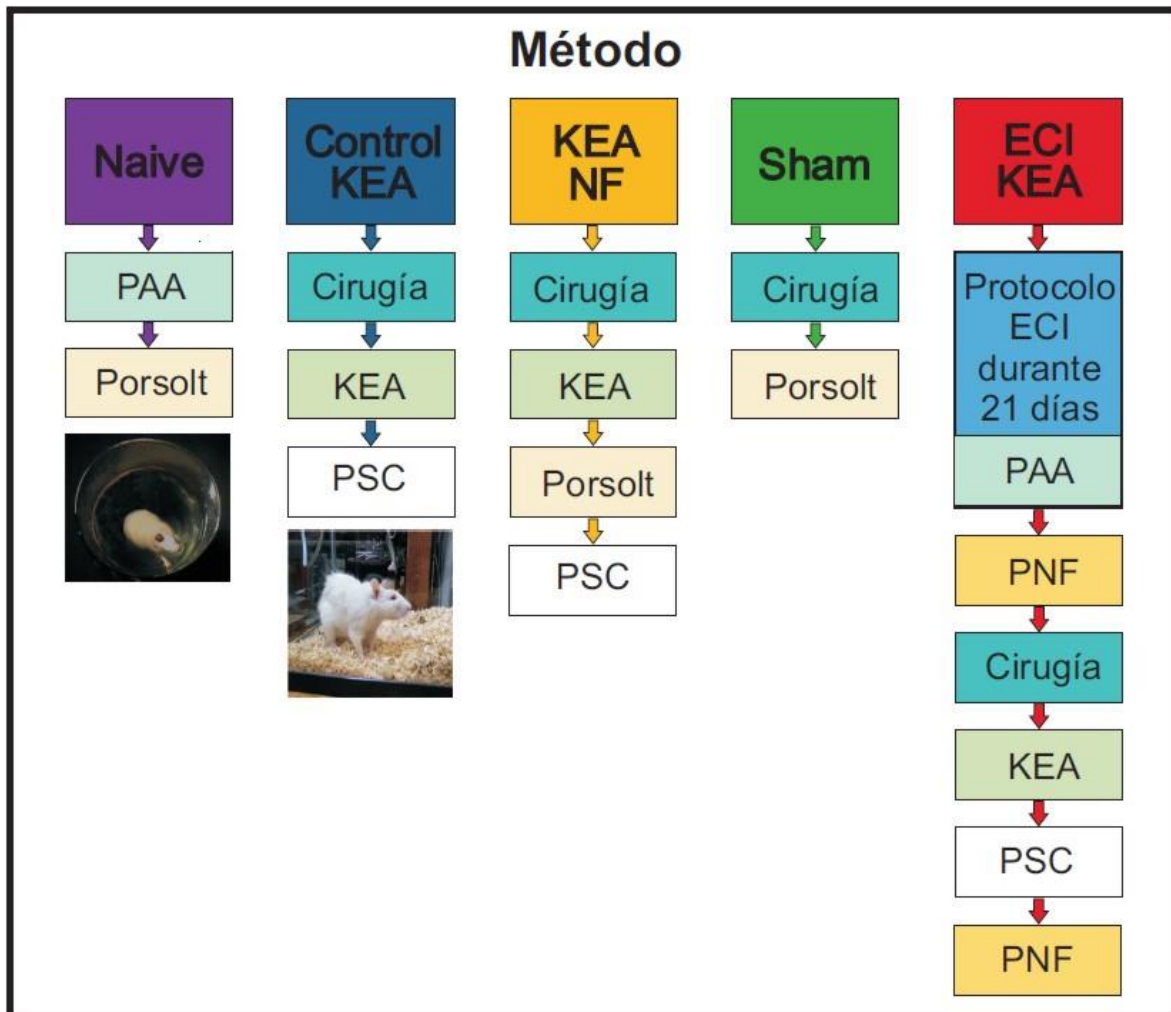


Figura 6. Esquema del método. En esta figura se puede observar el método de la investigación. Cinco grupos experimentales. Al grupo ECI KEA se le aplicó la prueba de preferencia de agua azucarada (PAA) durante las dos primeras semanas del ECI. Por su parte, el grupo Naive también fue sometido a la PAA antes de modelo de Porsolt. A los grupos Naive, KEA NF y Sham se les aplicó el modelo de depresión de Porsolt, con su respectiva prueba de 5 minutos, en diferentes momentos. Todos los grupos, con excepción del grupo Naive, fueron sometidos a una cirugía estereotáxica para la implantación de dos electrodos epidurales en corteza prefrontal y un electrodo tripolar en la amígdala del lóbulo temporal izquierdo, todos fueron estimulados hasta alcanzar 3 CCG consecutivas y posteriormente se les aplicó la prueba de susceptibilidad a las crisis, con excepción del grupo Sham. El grupo Control KEA no tuvo ningún tipo de modelo depresivo, por su parte, el grupo ECI KEA tuvo un modelo de estrés crónico impredecible por 21 días, posteriormente se le aplicó la PNF de 5 minutos para medir conductas depresivas, y después de la finalización del modelo kindling nuevamente se le aplicó una PNF de 5 minutos para analizar el efecto del KEA sobre las conductas tipo depresivas ya establecidas.

Análisis Estadístico

Las pruebas estadísticas que se utilizaron para el análisis de las conductas tipo depresivas en la prueba de nado forzado y el número de estimulaciones para generar la primera CCG fueron ANOVA de una vía, seguida de Tukey como prueba *post hoc*.

Debido a que los grupos en la PAA no cumplieron con el criterio de homogeneidad necesario para realizar una comparación de medias por ANOVA se utilizó la prueba *post hoc* de Games-Howell.

La frecuencia de espigas en la postdescarga y la actividad postictal por minuto se dividieron en los diferentes estadios del modelo kindling, y se realizó una T de student para muestras relacionadas. Para el análisis de la coherencia electroencefalográfica también se utilizó esta prueba estadística.

En el caso del análisis de la susceptibilidad a las crisis, se consideró el umbral inicial como el 100% y con base en este se obtuvo el porcentaje de la intensidad de corriente necesaria para evocar una crisis focal y una CCG; posteriormente se utilizó T de student para grupos relacionados.

Los datos se expresan como media \pm error estándar de la media. Las diferencias se consideraron significativas para $p < .05$.

Los análisis se realizaron con el programa SPSS 20.0 para Windows.

8. Resultados

8.1 Histología

La posición de los electrodos se comprobó en cada animal para poder incluirlo en el análisis estadístico, se verificó conforme a Watson y Paxinos (2007) que el electrodo implantado se ubicara en la amígdala del lóbulo temporal izquierdo, por medio de cortes coronales a los que se les aplicó tinción de Nissl.

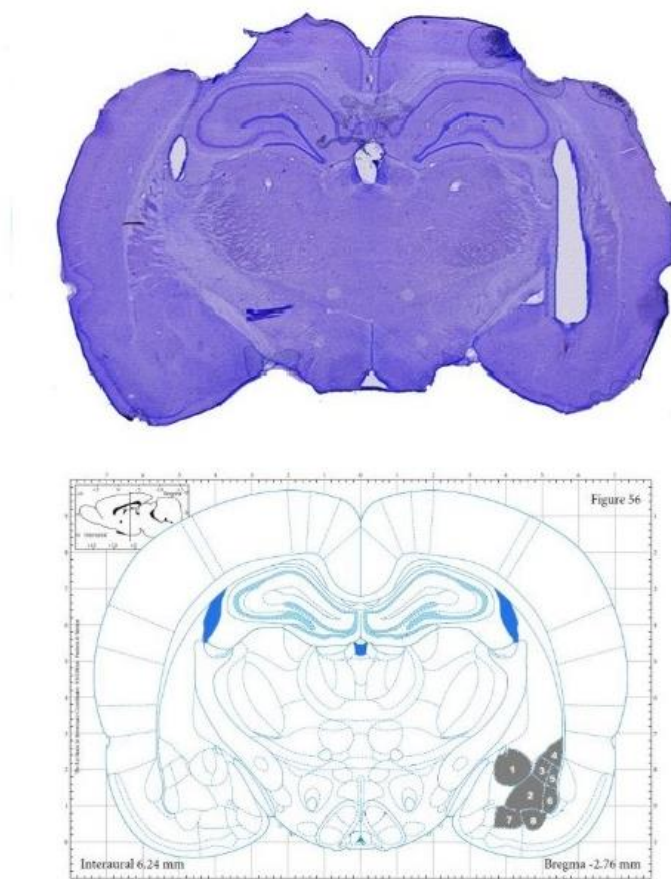


Figura 7. Histología. Corte representativo (tinción de Nissl 60 μm de grosor) de un cerebro de rata de la presente investigación con el electrodo en el núcleo basolateral de la amígdala del lóbulo temporal. La delimitación de los núcleos es basada en el atlas histológico de la rata de Watson y Paxinos (2007). Núcleo central (1), núcleo basolateral (2), núcleo lateral ventromedial (3), núcleo dorsolateral (4), núcleo lateral ventromedial (5), núcleo basolateral posterior (6), núcleo basomedial posterior (7) y núcleo basolateral ventral (8). Modificado de Díaz-Jiménez, 2017.

8.2 Prueba de preferencia de agua azucarada

La PAA fue aplicada en el grupo ECI KEA, se realizó en dos ocasiones durante el protocolo de estrés crónico para evaluar el progreso de las conductas anhedónicas en los animales. La primera toma hace referencia a la primera semana del ECI y la segunda toma a la segunda semana del ECI, para la tercera semana se evaluó las conductas tipo depresivas por medio de la PNF. Así mismo, la PAA se aplicó en el grupo Naive antes del modelo de Porsolt, por lo tanto, en esta prueba es denominado grupo Control.

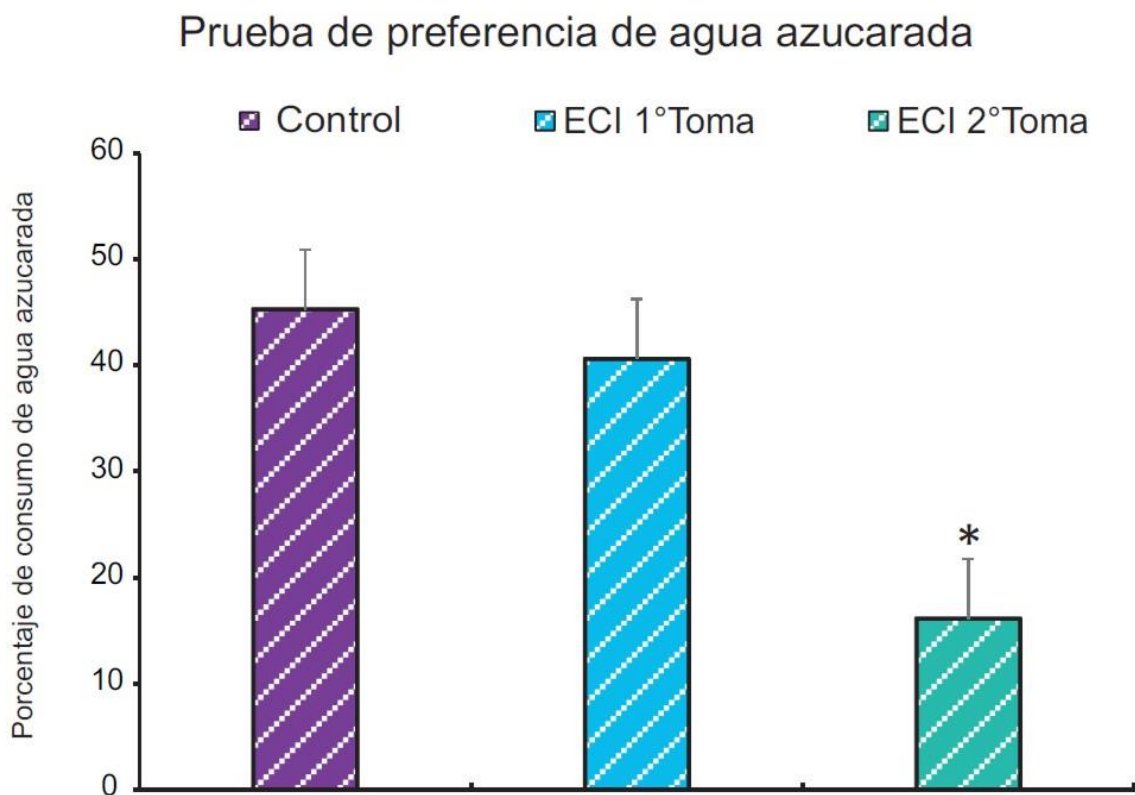


Figura 8. Prueba de preferencia de agua azucarada. Expresada como el porcentaje de consumo del agua azucarada. Nótese la diferencia significativa entre el grupo ECI 2°Toma y el grupo Control (* $p < .01$). post hoc Games-Howell. Los grupos ECI 1°Toma y ECI 2°Toma hacen referencia al mismo grupo (ECI KEA) evaluado en dos momentos diferentes, la 1° toma corresponde a la primera semana del ECI y la 2° toma corresponde a la segunda semana.

Los resultados muestran que en el grupo ECI 1ª Toma existe una tendencia a consumir menos agua azucarada que el grupo control, no obstante, estas diferencias no fueron significativas. Es después de dos semanas de estrés crónico que el grupo ECI muestra diferencias significativas con respecto al grupo control ($*p < .01$). Lo que demuestra que el ECI repercute de manera progresiva y acumulativa en las conductas tipo anhedonia del modelo animal.

8.3 Prueba de Nado Forzado

Los grupos Naive, KEA NF y Sham fueron sometidos al protocolo de depresión de Porsolt, definido como estrés agudo de una sola exposición, únicamente se evaluó la PNF de 5 minutos. El grupo ECI se evaluó en dos momentos diferente con la PNF midiendo inmovilidad, nado o escalamiento en cuentas de 5 segundos para posteriormente comparar entre grupos.

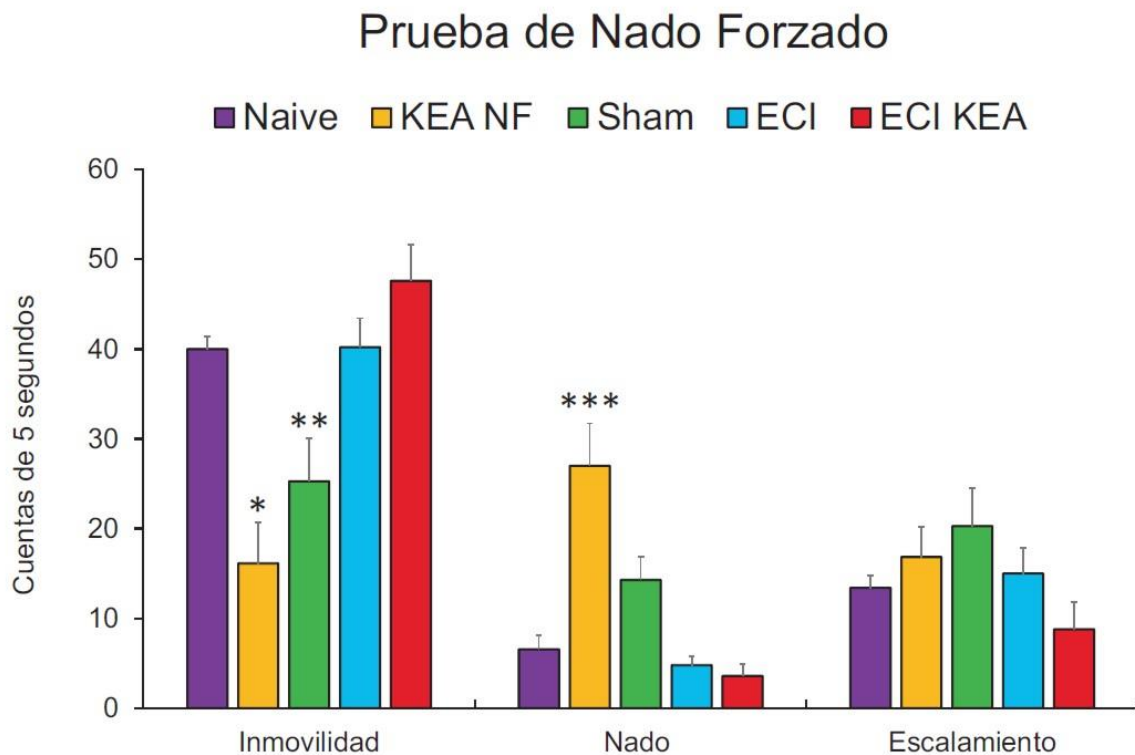


Figura 9. Prueba de nado forzado. Nótese el menor tiempo de inmovilidad del grupo KEA NF en comparación con los demás grupos ($*p < .01$), y del grupo Sham en comparación con el grupo ECI KEA ($**p < .05$). También el grupo KEA NF tuvo mayor tiempo de nado comparado con todos los grupos ($***p < .05$). Prueba ANOVA, post hoc test de Tukey. El

grupo ECI hace referencia a la primera PNF, realizada después del protocolo de estrés crónico. El grupo ECI KEA representa a las mismas ratas en su segunda PNF realizada después del kindling.

Se encontraron diferencias significativas en las conductas de inmovilidad y nado. En el caso de la conducta de inmovilidad las diferencias significativas se presentaron entre el grupo KEA NF en comparación con los demás grupos (* $p < .01$); en el caso del grupo Sham las diferencias fueron significativas comparado con el grupo ECI KEA (** $p < .05$). Mientras que en la conducta de nado se observó un incremento significativo en el grupo KEA NF en comparación con todos los demás grupos (** $p < .05$).

Estos datos demuestran que el modelo de depresión de Porsolt y el ECI generan conductas tipo depresivas similares. No obstante, la implantación de un electrodo y la estimulación eléctrica ocurrida antes de la PNF interfiere con el establecimiento de las conductas tipo depresivas inducidas por el modelo de Porsolt (estrés agudo), esto se hipotetiza a partir de un menor tiempo de inmovilidad (una conducta de desesperanza) y un mayor tiempo de nado (una conducta de enfrentamiento activo ante el estrés). El modelo ECI de 3 semanas genera conductas tipo depresivas perdurables a pesar del implante y el modelo kindling, inclusive existe una tendencia a aumentar después de las crisis convulsivas.

8.4 Desarrollo del Kindling Amigdalino

Los grupos Control KEA, KEA NF y ECI KEA fueron sometidos al KEA. La gráfica de la Figura 9 muestra el número de estimulaciones necesarias para alcanzar el estadio V de la escala de Racine, es decir la primera CCG.

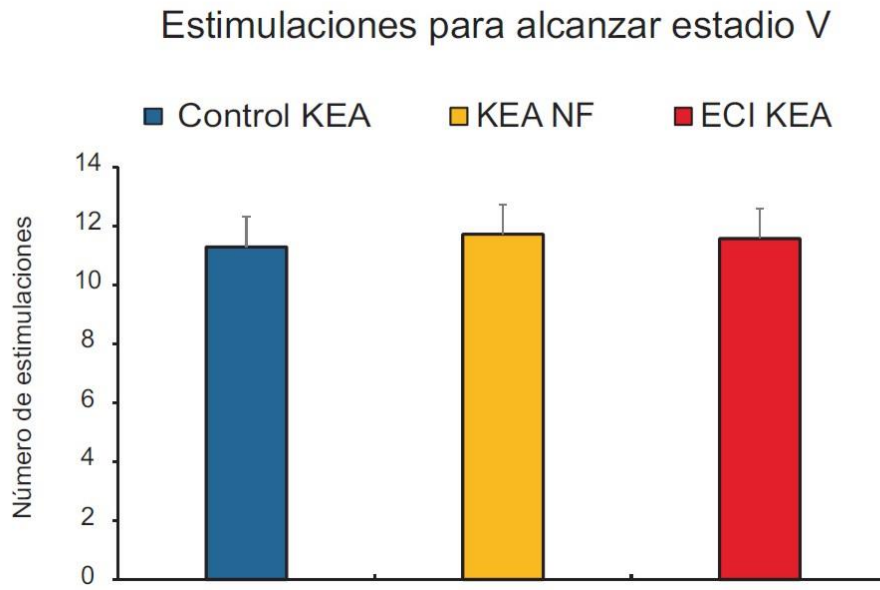


Figura 10. Número de estimulaciones promedio que requirió cada grupo para llegar al estadio V en la escala de Racine, es decir, para presentar su primera CCG. Los resultados no mostraron diferencias significativas. Prueba ANOVA, post hoc test de Tukey.

Se analizó el número de estimulaciones para alcanzar la primera CCG en los grupos Control KEA, KEA NF y ECI KEA, en todos los grupos se necesitaron entre 7 y 12 estimulaciones, sin que se presentara ninguna diferencia significativa. Lo que significa que ni el estrés agudo ni el estrés crónico afectan el progreso de la epileptogénesis generado por kindling.

8.5 Severidad de las crisis

El modelo kindling no sólo permite evaluar la epileptogénesis sino también algunas variables relacionadas con la severidad de las crisis, una de ellas es la frecuencia de espigas por segundo de la crisis convulsiva principal, ocurrida inmediatamente después de la estimulación eléctrica. Esta variable fue analizada en cada estadio de la escala de Racine para evaluar los cambios en la severidad de las postdescargas conforme la progresión de la epileptogénesis. Los grupos analizados fueron el Control KEA y el ECI KEA. El grupo KEA NF no fue incluido debido a que la prueba de Porsolt fue realizada después de la aparición de 3 CCG consecutivas, solo siendo evaluable la prueba de susceptibilidad a la crisis focales.

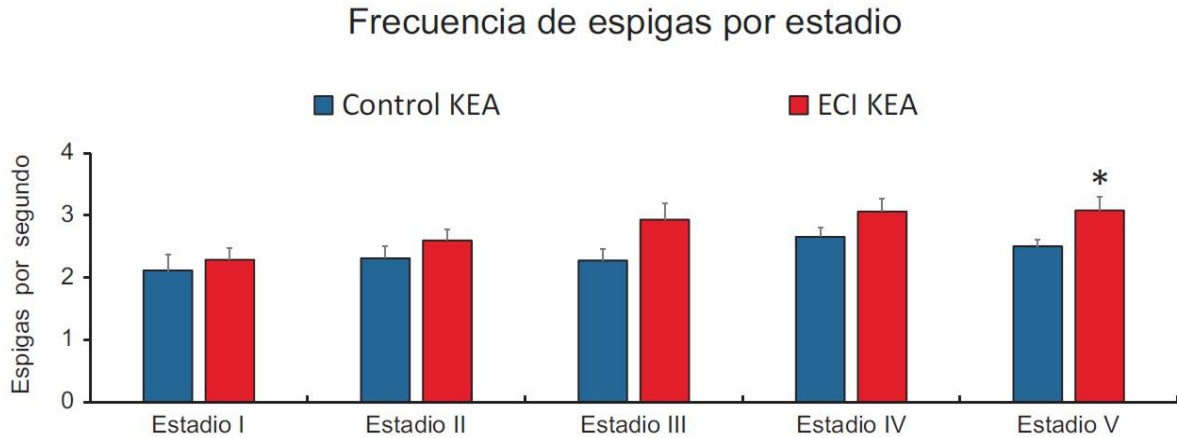


Figura 11. Promedio de la frecuencia de espigas por estadio de la crisis convulsiva primaria. Nótese la diferencia entre el grupo ECI KEA y el grupo Control KEA en el Estadio V (* $p < .05$), t de student para pruebas relacionadas.

La frecuencia de espigas por segundo en la crisis convulsiva primaria no muestra diferencias significativas en el estadio I, II, III y IV, sin embargo, en el estadio V la severidad de las crisis es significativamente mayor del grupo ECI KEA en comparación al grupo Control KEA. Lo que significa que el estrés agudo sólo aumenta la aparición de espigas cuando ocurren las crisis convulsivas tónico clónico, en las crisis no generalizadas no se muestra efecto alguno.

8.6 Actividad posictal

Otra variable medida en el modelo KEA, que puede estar relacionada a la severidad de los fenómenos epileptiformes es la actividad posictal, definida como las espigas ocurridas después de las crisis convulsivas primarias. Para evitar falsos positivos cada rata tuvo un periodo de registro en el EEG de 5 minutos después de su crisis primaria, esta variable fue analizada por cada estadio.

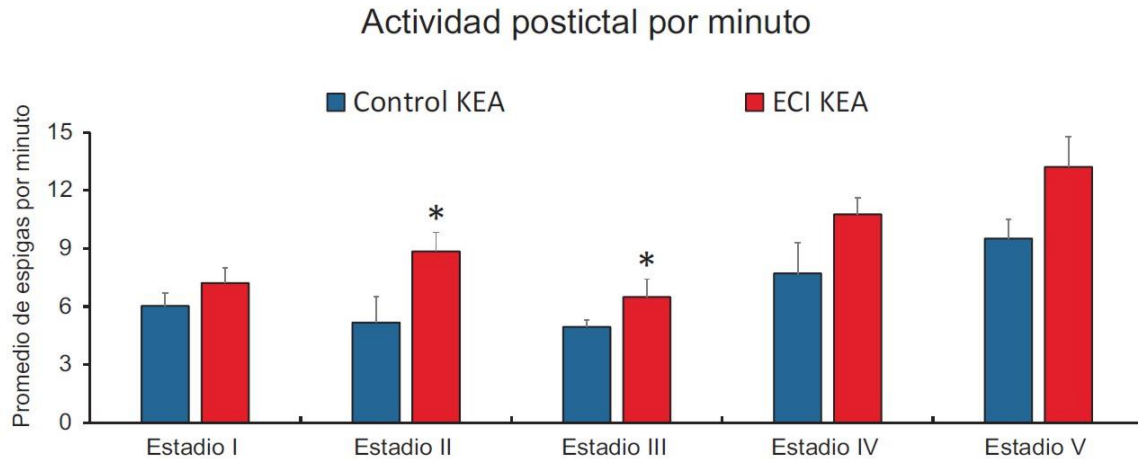


Figura 12. Promedio de espigas postictales por minuto por estadio. Nótese la diferencia significativa entre el grupo ECI KEA y el Control KEA en los estadios II y III (* $p < .05$), t de student para pruebas relacionadas.

El grupo ECI KEA muestra un mayor promedio de espigas postictales por minuto en los estadios II y III en comparación al grupo Control KEA (* $p < .05$). Lo que significa que el estrés crónico aumenta la cantidad de fenómenos epileptiformes postictales en los estadios de transición de crisis focales (que sólo ocurren en la amígdala) a crisis generalizadas (que ocurren en otras estructuras).

8.7 Susceptibilidad a las crisis focales

En el caso de los grupos sometidos a KEA, se les aplicó 48 horas después de la última CCG o 24 horas después de la PNF, la prueba de susceptibilidad a crisis focales. En el cual se estimuló hasta observar espigas en la amígdala por medio de la actividad en el EEG y su correlato conductual. La corriente necesaria para evocar crisis se comparó con el umbral inicial considerado 100% y a partir de ellos se obtuvo el porcentaje de cambio de la prueba de susceptibilidad. Esta comparación fue intragrupo y extragrupos.

Prueba de susceptibilidad a crisis focales

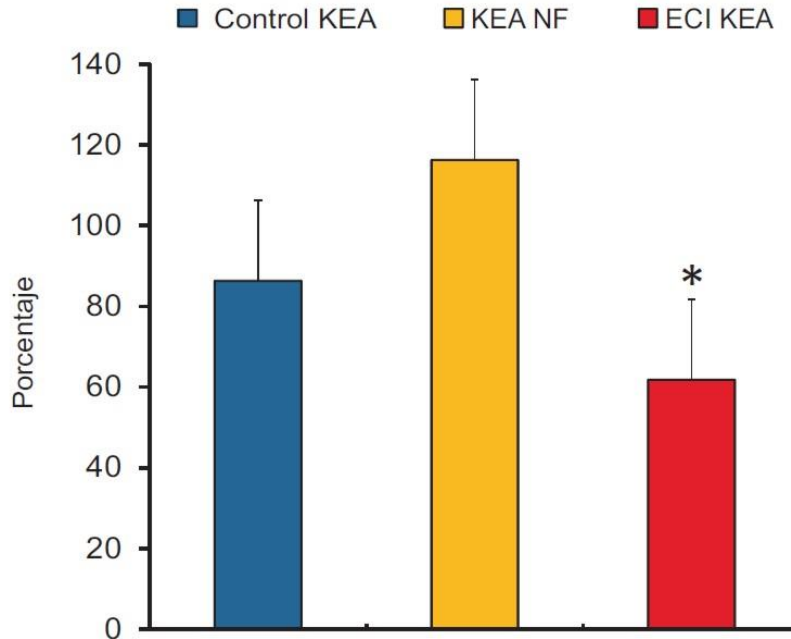


Figura 13. Prueba de susceptibilidad a las crisis focales. Porcentaje de cambio entre el umbral inicial y la prueba de susceptibilidad para evocar espigas en la amígdala y su correlato conductual. Nótese la diferencia significativa entre el grupo ECI KEA y los demás grupos (* $p < .05$), t de student para pruebas relacionadas.

En el caso de del grupo ECI KEA la corriente necesaria para evocar una crisis focal disminuyó significativamente en comparación al grupo Control KEA y al KEA NF (* $p < .05$). Inclusive en el grupo KEA NF existe un aumento en la corriente necesaria para evocar una crisis focal en comparación a su umbral inicial. Lo que significa que el estrés crónico impredecible por 3 semanas genera condiciones de hiperexcitabilidad neuronal, es decir, crea un estado de susceptibilidad a eventos ictales. Por su parte, el estrés agudo después del KEA genera un estado de protección ante eventos epileptiformes, necesitando una mayor corriente eléctrica para generar una crisis focal que en el umbral inicial.

8.8 Coherencia del EEG

La coherencia del EEG es definida como el grado de asociación funcional entre dos señales, dicho análisis de señales es útil para la investigación de la comorbilidad epilepsia-depresión debido a que una crisis convulsiva puede ser

definida como una elevada coherencia electroencefalográfica entre estructuras, además, se ha hipotetizado que una mayor coherencia puede estar asociada con un aumento en la susceptibilidad a eventos ictales. Además, una elevada coherencia está asociada con una depresión más severa en síntomas y fármacoresistencia.

Para los grupos Control KEA y ECI KEA se realizaron 3 registros de 30 minutos cada uno, exclusivos para analizar la coherencia del EEG. Se realizaron en 3 momentos del proceso de epileptogénesis: el primer registro ocurrió después del establecimiento del umbral inicial, el segundo se llevó a cabo después del primer estadio II y el último fue realizado después de 3 CCG consecutivas, también llamado estado fullkindled, la razón de estos 3 momentos fue evaluar si el progreso de la epileptogénesis cambiaba la coherencia del EEG. Todos los registros se realizaron con la rata en estado de vigilia y con libertad de movilidad.

La comparación de señales fue realizada entre: la corteza prefrontal izquierda vs la amígdala izquierda, la corteza prefrontal derecha vs la amígdala izquierda y entre la corteza prefrontal izquierda vs la corteza prefrontal derecha. Una vez hecho el registro en el EEG se elaboró un espectrograma con un software desarrollado en el laboratorio, y se obtuvieron mapas de calor que representan la actividad del EEG de ambas estructuras y el grado de asociación entre ellas. Las señales se analizaron en las bandas de frecuencia siguientes: 0-4, de 5-7, de 8-14 y de 15 a 30 Hz. La coherencia es medida de 0 a 1, donde 0 es nada de coherencia y 1 es total coherencia, en el mapa de calor los colores fríos significan menor grado de coherencia y los colores cálidos significan un mayor grado de ésta. Un segundo paso para el análisis de coherencia fue obtener valores numéricos que representaran la coherencia de cada espectrograma (proceso realizado por el software de adquisición), estos valores numéricos fueron normalizados a 1 permitiendo realizar un promedio de la coherencia de cada espectrograma de cada acomodo de estructuras que fue comparado entre grupos. La Figura 13 tiene dos partes, la primera es una representación gráfica de la

diferencia de coherencias entre grupos y la segunda parte es el análisis estadístico del promedio de coherencias de cada grupo.

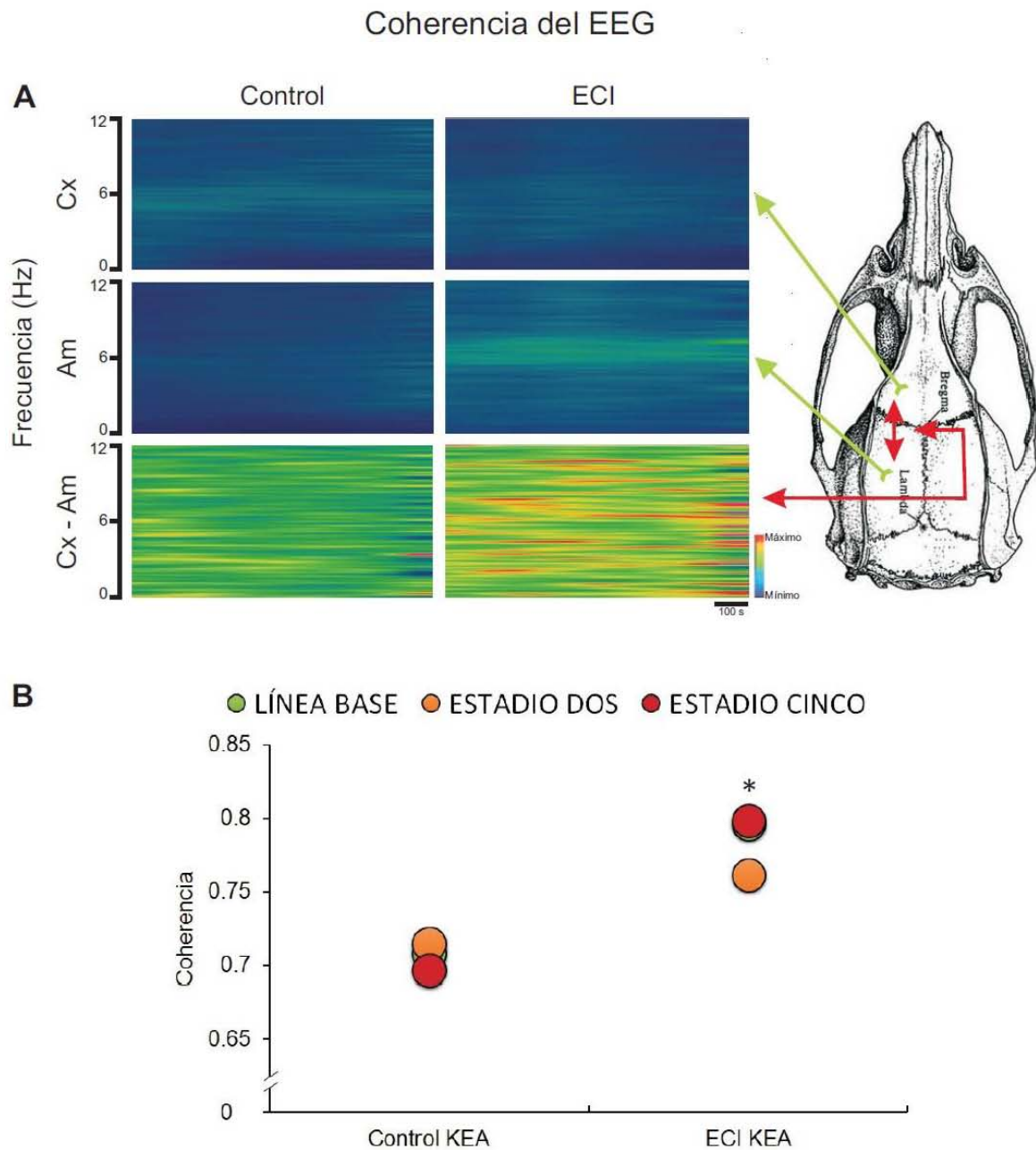


Figura 14. (A) Espectrogramas de la corteza prefrontal izquierda y la amígdala izquierda, y su espectro de coherencia entre ambas estructuras. (B) Potencia de la coherencia normalizada a 1 del grupo Control KEA y ECI KEA. Nótese la mayor coherencia del grupo

ECI KEA en la banda de 0 a 4 Hz en las tres condiciones analizadas (* $p < .05$), t de student para pruebas relacionadas. Nomenclatura en la figura.

El grupo ECI KEA tuvo un mayor promedio de coherencia en las tres condiciones en la frecuencia de banda de 0 a 4 Hz en comparación al grupo Control KEA (* $p < .05$). Para las demás frecuencias, de los 5 a los 30 Hz, no se encontraron diferencias significativas entre grupos. Así mismo, se realizó un análisis intragrupos para conocer si la epileptogénesis afectaba la coherencia del EEG, los resultados no fueron significativos, lo que significa que la epileptogénesis y los eventos epileptiformes que conlleva no afectan el grado de asociación entre las cortezas prefrontales y la amígdala izquierda. Mientras que el estrés cónico impredecible durante 3 semanas si aumenta la coherencia EGG.

9. Discusión

El propósito de la presente investigación fue estudiar la comorbilidad depresión-epilepsia. Se utilizó el modelo ECI para inducir conductas tipo depresivas y el KEA para analizar los efectos del estrés sobre el progreso de la epileptogénesis y la frecuencia de eventos epileptiformes, también se analizó la coherencia del EEG como una herramienta para identificar un posible biomarcador de esta comorbilidad.

Se utilizaron tres grupos testigos de estrés agudo, inducido por el protocolo de Porstolt, para comparar los efectos del estrés crónico y el estrés agudo. Los modelos ECI, Porsolt y KEA permitieron explorar diferentes expresiones de la comorbilidad según su ocurrencia temporal. Es decir, se pudo inducir primero las conductas tipo depresivas y después los evento ictales, y viceversa. Generando un análisis de la expresión de la comorbilidad epilepsia-depresión y depresión-epilepsia.

9.1 Efecto del ECI sobre las conductas tipo depresivas

El modelo ECI ha sido descrito como un modelo animal para inducir conductas tipo depresivas que imita algunas condiciones etiológicas de la depresión humana y su aplicación en diferentes laboratorios ha generado resultados consistentes. Por tanto, en la presente investigación se utilizó una modificación del modelo ECI aplicado durante 21 días que excluye el estímulo estresante de nado forzado debido a que las conductas tipo depresivas de todos los grupos fueron medidas con la PNF de 5 minutos. Además, se aplicó la PAA al grupo ECI durante las primeras 2 semanas del estrés crónico para analizar las conductas tipo anhedonia inducidas por el modelo.

Los resultados muestran que el presente modelo ECI genera conductas tipo depresivas en la PAA y en PNF. Se observó un efecto acumulativo y progresivo del ECI en las conductas tipo anhedonia, siendo significativas sus diferencias en la

semana dos. Estos resultados coinciden con lo encontrado por Orsetti et al. (2007) quienes reportaron que las conductas tipo depresivas inducidas por el modelo ECI, caracterizadas por un menor consumo de agua azucarada, ocurren desde la semana 2, siendo su efecto acumulativo hasta las 6 semanas de aplicación del modelo.

Las diferencias significativas en las conductas anhedónicas son fundamentales para el establecimiento de un modelo depresivo. De hecho, la modificación de Willner et al. (1987) del modelo ECI surge a partir de que en el trabajo original del modelo ECI de Katz et al. (1981) no se encontraron diferencias significativas en la PAA, las diferencias significativas estuvieron en la concentración de corticoesterona. Es así que la modificación de Willner, que si produjo conductas anhedónicas en la PPA, subraya la importancia de la anhedonia como síntoma fundamental para la validación de cualquier modelo depresivo, dicha importancia se origina a partir de que para el diagnóstico de la depresión en los humanos es necesaria la aparición de la anhedonia.

Además, los resultados muestran que el modelo ECI genera conductas tipo depresivas caracterizadas por un mayor tiempo de inmovilidad y un menor tiempo de nado, estos resultados son consistentes con los trabajos de Bambico et al. (2015) y Perez-Caballero et al. (2014) con la diferencia que el primer trabajo aplicó el ECI durante 4 semanas y el segundo lo hizo por 5.

Con diversas pruebas conductuales como; preferencia de agua azucarada, alimentación en un área novedosa, laberinto elevado en cruz y evitación de choques eléctricos se ha determinado que el modelo ECI genera conductas depresivas desde la semana 2, estos efectos no sólo son perdurables sino acumulativos durante 8 semanas de aplicación (Bambico et al., 2009; Banasr & Duman, 2008; Kim et al., 2003; Orsetti et al., 2007).

No existe una norma oficial para realizar el modelo ECI, algunos investigadores lo aplican por 3 semanas y otros hasta por 8. Estas diferencias han llevado a cuestionar la comparación de resultados entre laboratorios, cuestionando por tanto

su validez externa. Esta variedad de modelos ECI responde a necesidades diversas según cada objetivo de investigación, lo cual también representa una ventaja. Por ejemplo, para el presente trabajo resultó inadecuado aplicar el nado forzado en agua fría debido a que la evaluación de las conductas tipo depresivas fue por la PNF, por ende, los resultados obtenidos podrían ser cuestionables debido a que la inmovilidad podría ser atribuida a procesos de aprendizaje en lugar de a un estado depresivo (Willner, 2017a).

No obstante, si bien cada grupo de trabajo tiene su versión de cómo hacer ECI, y eso puede complicar la comparación entre laboratorios, existen revisiones que señalan los estímulos canónicos del modelo, dejando a consideración otros, lo cual estimula la similitud entre investigaciones. Además, la libertad del modelo ECI lo hace adaptable a diferentes objetivos de investigación y recursos. Mientras que la consistencia en los datos señala que sin importar la variedad y la duración de los estímulos o las semanas de aplicación todo modelo ECI genera conductas tipo depresivas, a través de una desregulación del HPA, lo cual enfatiza su validez externa (Willner, 2017b).

Las dos PNF al grupo ECI KEA responden a objetivos distintos. La primera se realizó para comprobar las conductas tipo depresivas inducidas por ECI, la segunda PNF se aplicó para conocer los efectos del KEA sobre las conductas depresivas ya establecidas en la primera prueba.

La existencia de varias PNF, ya sea como estímulo estresante o como medición de conductas depresivas, pueden resultar en un mayor tiempo de inmovilidad debido a procesos como habituación y aprendizaje (West, 1990), dicha variable extraña fue controlada con la exclusión del nado forzado del modelo ECI. Sin embargo, este proceso no ocurre cuando existe la implantación de un electrodo, debido a mecanismos que favorecen la comunicación serotoninérgica, dando como resultado una menor inmovilidad en la segunda PNF (Perez-Caballero et al., 2014).

Lo cual contrasta con los resultados que muestran un aumento del tiempo de inmovilidad y un decremento del tiempo de nado con respecto a la primera PNF del grupo ECI KEA, es decir, el KEA no sólo no interfiere con la instalación de las conductas tipo depresivas de la primera prueba, al contrario, existe una relación bidireccional entre el ECI y el KEA que aumenta el tiempo de las conductas tipo depresivas, sin embargo, dichas diferencias no fueron significativas.

9.2 Implicaciones de la implantación de un electrodo sobre las conductas tipo depresivas

Los resultados del grupo ECI KEA contrastan con el trabajo de Perez-Caballero et al. (2014), en ese experimento se utilizó el modelo ECI durante 5 semanas una vez finalizado este periodo se hizo la implantación de un electrodo en la corteza infralímbica para la aplicación de estimulación cerebral profunda, sin embargo, también hubo un grupo con implantación y sin estimulación eléctrica. Los resultados demostraron que tan sólo la implantación del electrodo revertía las conductas tipo depresivas inducidas por el modelo ECI, disminuyendo significativamente el tiempo inmovilidad y aumentando el tiempo de nado. El efecto antidepresivo del electrodo aconteció en la semana 2 después de la operación y fue desapareciendo gradualmente.

Un mecanismo implicado en este efecto antidepresivo son los factores inflamatorios. Cualquier lesión en el sistema nervioso activa mecanismos inflamatorios a corto plazo, la implantación de un electrodo en el cerebro representan una lesión importante que activa la glía, esta activación es local y de corto plazo, se reportó que la activación de ésta coincide con el efecto antidepresivo durante las semanas posteriores a la operación. La activación de la glía se correlaciona con la expresión de mediadores inflamatorios que inducen un incremento en la p11, lo que aumenta la cantidad de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT₄ en la corteza. Este incremento de receptores influye de manera positiva en la comunicación serotoninérgica, que finalmente conlleva a un efecto antidepresivo (Perez-Caballero et al., 2014).

La lesión cerebral libera moléculas proinflamatorias como Toll like receptor 4, óxido nítrico y fosfolipasa A2 que a su vez están asociadas a la expresión de p11, una vez que el tejido es reparado los niveles de p11 disminuyen y desaparece el efecto antidepresivo. Otro participante en este mecanismo es la $TNF\alpha$ que está correlacionada con un efecto antidepresivo directo por medio del mecanismo dependiente de p11. Además, puede existir un efecto antidepresivo indirecto generado por el aumento de BDNF que también induce la expresión de p11, es decir, la activación de moléculas pro inflamatorias debido a un daño tisular puede repercutir de manera directa o indirecta en el aumento de p11, que se relaciona con un aumento en los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT₄, ocasionando una mejora en la transmisión serotoninérgica, y por tanto un efecto antidepresivo (Perez-Caballero et al., 2014; Svenningsson, Chergui, Rachleff, Flajolet, & Zhang, 2006; Warner-Schmidt et al., 2009).

La propuesta de los factores inflamatorios y la p11 como mecanismos asociados al implante no contradice la noción de que la neuroinflamación es un mecanismo implicado en la depresión. Existe una diferencia sustancial, debido a que la activación de mecanismos inflamatorios por lesión es un proceso local y agudo, que representa una activación normal del sistema inmune que desaparece con el paso del tiempo. En contraste, la desregulación del sistema inmunológico de manera crónica da lugar a una alta concentración de factores proinflamatorios a pesar del paso de las semanas, lo cual se ha correlacionado con muerte neuronal por toxicidad y una disminución en la comunicación monoaminérgica. Incluso un aumento inmediato de BDNF después de la lesión, que puede provocar un efecto antidepresivo súbito, se ha descrito como un primer periodo del daño tisular, después de esta etapa ocurre una muerte neuronal exacerbada y una conectividad neuronal aberrante (Danzer, 2012; Kim & Maes, 2003; Kim et al., 2007; Perez-Caballero et al., 2014).

Este efecto antidepresivo generado por el electrodo es notable en la diferencia significativa que existen en el grupo Sham, sometido a estrés agudo, y el grupo ECI KEA en el tiempo de inmovilidad. Por su parte, la diferencia significativa del

grupo KEA NF en un menor tiempo de inmovilidad y un mayor tiempo de nado en comparación a todos los grupos demuestra el efecto antidepressivo que tiene la estimulación eléctrica en la amígdala.

Se ha reportado que la estimulación eléctrica en la amígdala y el hipocampo aumentan las concentraciones de serotonina después de las crisis convulsivas, dicho aumento se ha correlacionado con un menor tiempo de inmovilidad y un mayor tiempo de nado en la PNF (Ma & Leung, 2004; Shouse, Staba, Ko, Saquib, & Farber, 2001; Young et al., 2003). De hecho, un tratamiento alternativo a los fármacos es la terapia magnética convulsiva, la cual por medio de estimulación transcraneal genera crisis tónico clónicas controladas que se han relacionado con un efecto benéfico sobre las conductas tipo depresivas de los pacientes (Cretaz, Brunoni, & Lafer, 2015). En suma, la estimulación eléctrica en áreas límbicas puede generar un aumento de 5-HT, lo cual pueden interferir con el establecimiento del fenómeno depresivo (Bogdanova, Kanekar, D'Anci, & Renshaw, 2013).

Existen diferencias significativas en las conductas tipo depresivas generadas por el estrés agudo y el estrés crónico. El modelo de Porsolt induce conductas tipo depresivas similares al modelo ECI en la PNF, no obstante, la implantación del electrodo y la aplicación del KEA revierten dicho estado depresivo, lo cual no necesariamente descarta a estos protocolos como útiles en el análisis de la comorbilidad epilepsia-depresión. La expresión de dicha comorbilidad es heterogénea, es decir, algunos paciente desarrollan primero la epilepsia y después la depresión, en dicha expresión las personas reportan que a pesar de su comorbilidad después de una crisis epiléptica llegan a tener mejores estados de ánimo. Así bien la combinación del modelo KEA-Porsolt replica la expresión de estos pacientes (Josephson et al., 2017).

En contraste, el modelo ECI produce conductas tipo depresivas que no son interferidas por el electrodo o el KEA, además de ser una etiología naturalista y crónica el orden de la aplicación de los protocolos es importante, debido a que esta progresión de modelos corresponde a la comorbilidad depresión-epilepsia. Se

ha descrito que en este tipo de pacientes la depresión se genera como un síntoma prodrómico a la epilepsia, una vez que ambas patologías se expresan los pacientes reportan mayor severidad y frecuencia de crisis, así como un peor pronóstico en cuanto a sus síntomas depresivos, es decir, una relación bidireccional, que mimetiza de manera consistente la combinación de los protocolos ECI-KEA, el cual se postula como un adecuado modelo de comorbilidad depresión-epilepsia (Josephson et al., 2017).

9.3 Desarrollo de la epileptogénesis

Todos los grupos que fueron sometidos al KEA desarrollaron su primer CCG (estadio V) entre 7 y 12 días lo cual es coincidente con los trabajos pioneros de Goddard que reportan a la amígdala como el sitio más sensible al kindling (Goddard et al., 1969). Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre el grupo control, el de estrés crónico y el de estrés agudo, todos en promedio alcanzaron el estadio V en 11 días, lo cual contrasta con el trabajo de Morris (et al., 2012) donde la exposición repetida a estímulos estresantes provocó un menor número de estimulaciones para alcanzar todos los estadios, siendo significativas las diferencias en la condición fullkindled.

Estas diferencias pueden ser adjudicadas al paradigma de estrés y kindling que se utilizó. Dicho trabajo ocupó la restricción de espacio por 5 minutos antes de cada estimulación, es decir, un paradigma de estrés agudo crónico aplicado en paralelo al kindling. Su modelo crónico no es un protocolo impredecible, se ha demostrado que este tipo de protocolos generan habituación y a pesar de aumentar de manera aguda la concentración de corticoesterona, dicho efecto desaparece con el paso de los días sin estrés, regresando a su línea base. En contraste, el estrés crónico impredecible puede generar un efecto a largo plazo. Mientras que el modelo utilizado para al epileptogénesis fue el rapid kindling, parecido a lo ocurrido en el paradigma de estrés, se ha demostrado que el rapid kindling tiene un efecto agudo en el hiperexcitabilidad neuronal generando crisis más severas en un menor tiempo que el paradigma original, sin embargo, este efecto desaparece conforme pasan los días sin estimulación, por su parte el kindling original tiene un efecto a

largo plazo sobre la excitabilidad neuronal pudiendo suscitar nuevamente CCG después de varios días sin estimulación (Lothman & Williamson, 1994; Morris et al., 2012; Stafstrom & Sutula, 2005; Paul Willner, 2017b).

9.4 Efecto del ECI sobre la severidad y susceptibilidad de las crisis

El grupo ECI KEA tuvo un mayor número de espigas por segundo en cada estadio, sin embargo, estos resultados fueron significativos hasta el estadio V. Lo cual remarca que si bien el ECI agrava la severidad de las crisis desde las primeras etapas de epileptogénesis, necesita de un mayor reclutamiento neuronal, inherente al proceso kindling, para hacer a estas diferencias significativas. Dichos resultados coinciden con lo reportado por Morris et al. (2012), en donde el estrés crónico aumentó la duración de la postdescarga a partir del estadio V en un modelo de kindling rápido

La severidad de las crisis está relacionada de manera directa con la susceptibilidad a eventos epileptiformes, esto es un aumento en la hiperexcitabilidad neuronal. El grupo ECI KEA tuvo diferencias significativas al compararlo con el grupo Control KEA y el KEA NF en la evocación de crisis focales, es decir, se necesitó una menor intensidad corriente eléctrica para evocar actividad ictal. Este dato triangula con la frecuencia de espigas por crisis para confirma que el ECI aumenta la susceptibilidad y la severidad de las crisis.

Los resultados de la presente investigación coinciden con Zhu et al. (2017), este trabajo reportó que la restricción de espacio por 7 y 14 días aumenta la frecuencia de crisis tónico clónicas en un modelo con PTZ, además, las ratas sometidas a estrés desarrollaron estadios más elevados en un menor tiempo que el grupo control. También, MacKenzie & Maguire (2015) encontró que el estrés crónico aumenta la duración y la frecuencia de actividad epileptiforme en un modelo de ácido kaínico.

Lo encontrado en modelos animales es análogo a lo ocurrido en el área clínica. Pacientes epilépticos reportan al estrés emocional como la principal causa

desencadenante de crisis convulsivas (Nakken et al., 2005). Se ha demostrado que el estrés genera un estado de susceptibilidad a eventos ictales relacionado con la alteración de un adecuado proceso de extinción e inhibición neuronal (Gunn & Baram, 2017).

Un mecanismo que subyace a esta vulnerabilidad es una deficiencia en la regulación del eje HPA. Se ha encontrado que el estrés cónico aumenta la concentración de corticoesterona, lo cual reduce los niveles de 5-HT, un elemento protector a crisis convulsivas, y relacionado con sintomatología depresiva. Además, si existen un aumento de corticoesterona por un tiempo prolongado desencadena una reducción de receptores mineralcorticoides y glucocorticoides, que son los encargados de una adecuada regulación del eje, este estado de desregulación provoca muerte neuronal por toxicidad y una menor concentración de BDNF, ambos elementos se han relacionado a un aumento en la conectividad aberrante de las neuronas lo cual también provoca hiperexcitabilidad. Otro mecanismo asociado es el aumento de factores inflamatorios por estrés, como las interleucinas que tiene propiedades proconvulsivas, que implican una reducción en la recaptura de glutamato por células gliales o un aumento en la liberación glutamatérgica mediado por el TNF- α (Danzer, 2012; Dubé et al., 2015; Kanner et al., 2012; Monteleone et al., 2008).

9.5 Implicaciones de las espigas interictales

El grupo ECI KEA tuvo un mayor número de espigas postictales por minuto en los estadios II y III en comparación al grupo Control KEA. Una mayor frecuencia de espigas postictales puede ser considerado un biomarcador predictivo de crisis convulsivas. No obstante, existe una relación ambigua entre la actividad interictal y las crisis (Abou-Khalil, 2016).

Las espigas interictales son características de pacientes con epilepsia, sin embargo, también se han encontrado espigas en el EEG de sujetos sanos. Se ha reportado inconsistencias de éstas como eventos proconvulsivos debido a que existen resultados que reportan a la actividad interictal como un fenómeno que

refleja inhibición de las crisis (Abou-Khalil, 2016; Pfammatter, Bergstrom, Wallace, Maganti, & Jones, 2018). Lo cual plantea un problema en su identificación como posible biomarcador predictor de crisis convulsivas.

Avoli, De Curtis, & Köhling (2013) reportó dos tipos de espigas interictales con diferente morfología y funcionalidad, las primeras son espigas rápidas y secuenciales las cuales reflejan actividad que intenta controlar e inhibir la aparición de crisis convulsivas. El segundo tipo son espigas interictales lentas las cuales se han asociado a déficits del receptor GABA_A y a un incremento en las concentraciones de potasio y sodio, lo cual se ha relacionado a una desregulación de la depolarización e hiperpolarización neuronal, dichas espigas lentas están relacionadas a la aparición de eventos ictales.

El trabajo de Goncharova et al. (2016) reportó que la suspensión de medicación antiepiléptica reduce el promedio de espigas postictales, y que este tipo de actividad correlaciona negativamente con la aparición de crisis convulsivas, es decir, las espigas interictales son biomarcadores de inhibición, más que de excitación, y de manera directa o indirecta reflejan procesos que contribuyen a la prevención de la ocurrencia de crisis.

Staley, White, & Dudek (2011) encontraron con el modelo con ácido kaínico que la frecuencia de espigas posictales aumenta justo antes de la ocurrencia de una crisis convulsiva espontánea. Bajorat et al. (2016) también reportó que la frecuencia de espigas posictales aumenta antes de una CCG, sin embargo, esta correlación sólo es positiva en ratas jóvenes, en roedores viejos no existen diferencias significativas.

La discrepancia en los datos de espigas interictales ha llevado a proponer otra actividad interictal como un posible biomarcador. Las oscilaciones de alta frecuencia (high frequency oscillations, por sus siglas en inglés HFO) han sido correlacionadas de manera más consistente con la aparición de crisis convulsivas (Jacobs et al., 2012; Sagi & Evans, 2016). Por ende, en estudios futuros de los

efectos del ECI sobre el KEA sería adecuado analizar las HFO's y las espigas interictales.

La conjunción de estas investigaciones plantea que las espigas interictales del grupo ECI KEA en los estadios II y III pueden reflejar un proceso inhibitorio de severidad de las crisis, debido a que no existen diferencias significativas en la frecuencias de espigas en la postdescarga en estos estadios, y es hasta el estadio V, en el cual no existen diferencias significativas de espigas interictales, que la severidad de la crisis primaria es mayor al grupo control. No obstante, también pueden reflejar una actividad asociada directamente a la aparición de crisis, debido a que aumentan en los estadios de progresión de crisis focales a generalizadas, y su aumento es consistente en todos los estadios, quizás siendo predictoras de la mayor severidad observada en la postdescarga del estadio V.

No obstante, la morfología de las espigas interictales del presente trabajo coinciden más con espigas interictales lentas y no secuenciales, las cuales han sido asociadas como eventos que reflejan susceptibilidad a actividad epileptiforme, lo cual también coincide con las diferencias significativas en la severidad de la postdescarga del estadio V.

En suma, el estrés crónico aumenta la frecuencia de espigas postictales en todos los estadios, siendo significativo en los estadios II y II, en comparación al grupo control. Dicho aumento en binomio con la morfología de las espigas las asocia como actividad predictiva de la severidad de las CCG.

9.6 Efecto del ECI sobre la coherencia del EEG

El grupo ECI KEA mostró una mayor coherencia en el acomodo corteza izquierda vs amígdala izquierda para la frecuencia de banda delta (0 a 4 Hz) en las tres condiciones en comparación al grupo Control KEA. La comparación intragrupos no mostró diferencias significativas, por consiguiente el proceso de epileptogénesis no afecta la coherencia del EEG, las variables previas sí.

Pacientes con epilepsia muestran una potencia y coherencia del EEG aumentada en comparación con sujetos sanos, sin embargo, la epilepsia se ha

conceptualizado con un trastorno que afecta la conectividad funcional de manera heterogénea, esto es, que el foco y las regiones asociadas muestran mayor coherencia del EEG, relacionada a una hipersincronización de estructuras característica de la epilepsia, y el hemisferio contrario u otras regiones cerebrales pueden mostrar una menor coherencia (Yu et al., 2018). Por su parte, se ha reportado que un aumento en la coherencia en la frecuencia delta entre las regiones frontales y temporales está asociado con una sintomatología depresiva más severa y no sensible a ISRS.

En consecuencia, la hipercoherencia encontrada en el grupo ECI KEA en la frecuencia delta, en conjunto con los resultados en la PNF, puede ser un biomarcador predictivo de depresión fármacoresistente, futuras investigaciones con el modelo ECI KEA, utilizando fármacos antidepresivos con diferentes mecanismos de acción podrían confirmar o descartar esta hipótesis.

10. Conclusión

La presencia aguda o crónica del estrés genera diferentes expresiones de las conductas tipo depresivas y de la actividad ictal, atribuibles a la etiología de cada modelo y a su aplicación cronológica, ambas logrando reproducir dimensiones específicas de la comorbilidad epilepsia-depresión. Con el ECI se provoca un aumento de la severidad de las crisis, en las espigas interictales, en la susceptibilidad para evocar crisis focales y aumenta la coherencia del EEG en la frecuencia delta. Cada uno de estos cambios pueden ser biomarcadores de un pronóstico más comprometido en el curso de la comorbilidad depresión-epilepsia. Por lo tanto, la combinación de los protocolos ECI y KEA es una estrategia adecuada para la investigación de la comorbilidad depresión-epilepsia, logrando mimetizar la relación bidireccional y acumulativa que existe entre estas dos patologías.

11. Referencias

- Abou-Khalil, B. (2016). The ambiguous relationship between spikes and seizures. *Clinical Neurophysiology*, 127(9), 3176–3177.
<http://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.06.019>
- Adamec, R., Blundell, J., & Burton, P. (2004). Anxiolytic effects of kindling role of anatomical location of the kindling electrode in response to kindling of the right basolateral amygdala. *Brain Research*, 1024(1–2), 44–58.
<http://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.06.074>
- Aid, T., Kazantseva, A., Piirsoo, M., Palm, K., & Timmusk, T. (2007). Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *Journal of Neuroscience Research*, 85(3), 525–535. <http://doi.org/10.1002/jnr.21139>
- Alamian, G., Hincapié, A.-S., Combrisson, E., Thiery, T., Martel, V., Althukov, D., & Jerbi, K. (2017). Alterations of Intrinsic Brain Connectivity Patterns in Depression and Bipolar Disorders: A Critical Assessment of Magnetoencephalography-Based Evidence. *Frontiers in Psychiatry*, 8(March), 1–17. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00041>
- Allone, C., Lo Buono, V., Corallo, F., Pisani, L. R., Pollicino, P., Bramanti, P., & Marino, S. (2017). Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 7–15. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.007>
- Amiri, S., Taghibeigi, M., Farhang, S., & Noorazar, S. G. (2017). Psychiatric comorbidities in a sample of Iranian children and adolescents with epilepsy. *Tabriz University of Medical Sciences*, 5(2), 49–57.
<http://doi.org/10.15171/jarcm.2017.010>
- Amoozegar, F. (2017). Depression comorbidity in migraine. *International Review of Psychiatry*, 29(5), 504–515. <http://doi.org/10.1080/09540261.2017.1326882>

- Antoniuk, S., Bijata, M., Ponimaskin, E., & Wlodarczyk, J. (2018). Chronic Unpredictable Mild Stress for Modeling Depression in Rodents: Meta-analysis of Model Reliability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 99(December 2018), 101–116. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.002>
- Asadi-Pooya, A. A., Kanemoto, K., Kwon, O. Y., Taniguchi, G., Dong, Z., Chinvarun, Y., ... Park, S. P. (2018). Depression in people with epilepsy: How much do Asian colleagues acknowledge it? *Seizure*, 57, 45–49. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.03.012>
- Avoli, M., De Curtis, M., & Köhling, R. (2013). Does interictal synchronization influence ictogenesis? *Neuropharmacology*, 69, 37–44. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.044>
- Avshalom, C., Hariri, A. R., Andrew, H., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic sensitivity to the environment: The case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American Journal of Psychiatry*, 167(5), 509–527. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101452>
- Bajarat, R., Goerss, D., Brenndörfer, L., Schwabe, L., Köhling, R., & Kirschstein, T. (2016). Interplay between interictal spikes and behavioral seizures in young, but not aged pilocarpine-treated epileptic rats. *Epilepsy and Behavior*, 57, 90–94. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.014>
- Bambico, F. R., Bregman, T., Diwan, M., Li, J., Darvish-Ghane, S., Li, Z., ... Hamani, C. (2015). Neuroplasticity-dependent and -independent mechanisms of chronic deep brain stimulation in stressed rats. *Translational Psychiatry*, 5(September), 1–8. <http://doi.org/10.1038/tp.2015.166>
- Bambico, F. R., Nguyen, N. T., & Gobbi, G. (2009). Decline in serotonergic firing activity and desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors after chronic unpredictable stress. *European Neuropsychopharmacology*, 19(3), 215–228. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.11.005>
- Banasr, M., & Duman, R. S. (2008). Glial Loss in the Prefrontal Cortex Is Sufficient

- to Induce Depressive-like Behaviors. *Biological Psychiatry*, 64(10), 863–870.
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.008>
- Baram, T. Z., Gerth, A., & Schultz, L. (1997). Febrile seizures: An appropriate-aged model suitable for long-term studies. *Developmental Brain Research*, 98(2), 265–270. [http://doi.org/10.1016/S0165-3806\(96\)00190-3](http://doi.org/10.1016/S0165-3806(96)00190-3)
- Becker, A. J. (2018). Review: Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44(1), 112–129. <http://doi.org/10.1111/nan.12451>
- Bennett, S., & Thomas, A. J. (2014). Depression and dementia: Cause, consequence or coincidence? *Maturitas*, 79(2), 184–190.
<http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.009>
- Berton, O., Chaouloff, F., Mormede, P., Aguerre, S., & Sarrieau, A. (2002). Differential effects of social stress on central serotonergic activity and emotional reactivity in Lewis and spontaneously hypertensive rats. *Neuroscience*, 82(1), 147–159. [http://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00282-0](http://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00282-0)
- Besson, P., Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., ... Dupont, S. (2014). Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 100, 135–144.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.071>
- Bettus, G., Wendling, F., Guye, M., Valton, L., Régis, J., Chauvel, P., & Bartolomei, F. (2008). Enhanced EEG functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 81(1), 58–68.
<http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.04.020>
- Bitsika, V., Sharpley, C. F., Andronicos, N. M., & Agnew, L. L. (2016). Prevalence, structure and correlates of anxiety-depression in boys with an autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 49–50, 302–311.
<http://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.11.011>
- Błaszczyk, B., & Czuczwar, S. J. (2016). Epilepsy coexisting with depression.

Pharmacological Reports, 68(5), 1084–1092.

<http://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.06.011>

Bogdanova, O. V., Kanekar, S., D’Anci, K. E., & Renshaw, P. F. (2013). Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiology & Behavior*, 118, 227–239. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.012>

Bolkvadze, T., & Pitkänen, A. (2011). Development of Post-Traumatic Epilepsy after Controlled Cortical Impact and Lateral Fluid-Percussion-Induced Brain Injury in the Mouse. *Journal of Neurotrauma*, 29(5), 789–812. <http://doi.org/10.1089/neu.2011.1954>

Bowyer, S. M. (2016). Coherence a measure of the brain networks: past and present. *Neuropsychiatric Electrophysiology*, 2(1), 1. <http://doi.org/10.1186/s40810-015-0015-7>

Brazier, M. A. B. (1972). Spread of seizure discharges in epilepsy: Anatomical and electrophysiological considerations. *Experimental Neurology*, 36(2), 263–272. [http://doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90022-2](http://doi.org/10.1016/0014-4886(72)90022-2)

Burianová, H., Faizo, N. L., Gray, M., Hocking, J., Galloway, G., & Reutens, D. (2017). Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 137(August), 45–52. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.09.001>

Castagné, V., Moser, P., Roux, S., & Porsolt, R. D. (2011). Rodent models of depression: Forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current Protocols in Neuroscience*, (SUPPL.55), 1–14. <http://doi.org/10.1002/0471142301.ns0810as55>

Castreñ, E. (2013). Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 983–989. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1>

Chadman, K. K., Yang, M., & Crawley, J. N. (2009). Criteria for validating mouse models of psychiatric diseases. *American Journal of Medical Genetics, Part B*:

- Neuropsychiatric Genetics*, 150(1), 1–11. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.30777>
- Chaka, A., Awoke, T., Yohannis, Z., Ayano, G., Tareke, M., Abate, A., & Nega, M. (2018). Determinants of depression among people with epilepsy in Central Ethiopia. *Annals of General Psychiatry*, 17(1), 4–11. <http://doi.org/10.1186/s12991-018-0197-z>
- Chen, S.-D., Wang, Y.-L., Liang, S.-F., & Shaw, F.-Z. (2016). Rapid Amygdala Kindling Causes Motor Seizure and Comorbidity of Anxiety- and Depression-Like Behaviors in Rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10(June), 1–12. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00129>
- Chiang, S., Stern, J. M., Engel, J., & Haneef, Z. (2015). Structural-functional coupling changes in temporal lobe epilepsy. *Brain Research*, 1616, 45–57. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.04.052>
- Chiba, S., Numakawa, T., Ninomiya, M., Richards, M. C., Wakabayashi, C., & Kunugi, H. (2012). Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(1), 112–119. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.018>
- Christiansen, S. H., Olesen, M. V., Wörtwein, G., & Woldbye, D. P. D. (2011). Fluoxetine reverts chronic restraint stress-induced depression-like behaviour and increases neuropeptide Y and galanin expression in mice. *Behavioural Brain Research*, 216(2), 585–591. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.08.044>
- Ciuffini, R., Stratta, P., & Marrelli, A. (2018). Emotional reactivity in mesial temporal lobe epilepsy: A pilot study. *Epilepsy and Behavior*, 82, 87–90. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.011>
- Clemente-Perez, A., Makinson, S. R., Higashikubo, B., Brovarney, S., Cho, F. S., Urry, A., ... Paz, J. T. (2017). Distinct Thalamic Reticular Cell Types Differentially Modulate Normal and Pathological Cortical Rhythms. *Cell*

Reports, 19(10), 2130–2142. <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.044>

Clinckers, R., Smolders, I., Meurs, A., Ebinger, G., & Michotte, Y. (2004).

Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D2 and 5-HT1A receptors. *Journal of Neurochemistry*, 89(4), 834–843. <http://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02355.x>

Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 113(504), 1237–1264.

<http://doi.org/10.1192/bjp.113.504.1237>

Cretaz, E., Brunoni, A. R., & Lafer, B. (2015). Magnetic seizure therapy for unipolar and bipolar depression: A systematic review. *Neural Plasticity*, 2015.

<http://doi.org/10.1155/2015/521398>

Crossin, K. L., Tai, M., Krushel, L. A., Mauro, V. P., & Edelman, G. M. (1997).

Glucocorticoid Receptor Pathways are Involved in the Inhibition of Astrocyte Proliferation. *National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(6), 2687–2692. Recuperado a partir de <https://www.jstor.org/stable/41700>

Cryan, J. F., Mombereau, C., & Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4–5), 571–625. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009>

Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., & Simon, M. (2016). Animal models of major depression and their clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 293–310.

<http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.004>

Danzer, S. C. (2012). Depression, stress, epilepsy and adult neurogenesis.

Experimental Neurology, 233(1), 22–32.

<http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.05.023>

Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated

view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27(2017), 101–111.

<http://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>

Delgado, J., & Sevillano, M. (1961). Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 13(5), 722–733. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(61\)90104-3](http://doi.org/10.1016/0013-4694(61)90104-3)

Díaz-Jiménez, A. (2017). *Efecto del kindling amigdalino y fluoxetina sobre la conducta tipo depresiva y la susceptibilidad a las crisis tónico clónicas en ratas* (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

Domínguez-Zúñiga, P. (2018). *Efecto de la estimulación eléctrica transcraneal focal sobre la epileptogénesis en ratas de la cepa Wistar* (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

Drugan, R. C., Basile, A. S., Ha, J. H., Healy, D., & Ferland, R. J. (1997). Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning. *Brain Research Protocols*, 2(1), 69–74. [http://doi.org/10.1016/S1385-299X\(97\)00031-7](http://doi.org/10.1016/S1385-299X(97)00031-7)

Dubé, C., Molet, J., Singh-Taylor, A., Ivy, A., Maras, P. M., & Baram, T. Z. (2015). Hyper-excitability and epilepsy generated by chronic early-life stress. *Neurobiology of Stress*, 2, 10–19. <http://doi.org/10.1016/j.ynstr.2015.03.001>

Dubé, C., Vezzani, A., Behrens, M., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2005). Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Annals of Neurology*, 57(1), 152–155. <http://doi.org/10.1002/ana.20358>

Epps, A., & Weinshenker, D. (2013). Rhythm and blues: animal models of epilepsy and depression comorbidity. *Nano*, 6(9), 2166–2171. <http://doi.org/10.1021/nl061786n.Core-Shell>

Ergul Erkeç, O. (2015). Pentylene-tetrazol Kindling Epilepsy Model. *Journal of the Turkish Epilepsi Society*, 21(1), 6–12. <http://doi.org/10.5505/epilepsi.2015.08108>

- Felger, J. C., & Lotrich, F. E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, *246*, 199–229. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.060>
- Ferrari, F., & Villa, R. F. (2017). The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Molecular Neurobiology*, *54*(7), 4847–4865. <http://doi.org/10.1007/s12035-016-0032-y>
- Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., Rytsälä, H., Suominen, K., Isometsä, E., & Kähkönen, S. (2007). Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Human Brain Mapping*, *28*(3), 247–261. <http://doi.org/10.1002/hbm.20275>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 272–281. <http://doi.org/10.1007/s10309-018-0216-8>
- Franklin, T. B., Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2012). Neural Mechanisms of Stress Resilience and Vulnerability. *Neuron*, *75*(5), 747–761. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.016>
- Gaitatzis, A., Trimble, M. R., & Sander, J. W. (2004). The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *110*(4), 207–220. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x>
- Garcia-Martin, G., Perez-Errazquin, F., Isabel Chamorro-Muñoz, M., Romero-Acebal, M., Martin-Reyes, G., & Dawid-Milner, M. S. (2012). Prevalence and clinical characteristics of epilepsy in the South of Spain. *Epilepsy Research*, *102*(1–2), 100–108. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.05.008>
- Gijzen, R., Hoeymans, N., Schellevis, F. G., Ruwaard, D., Satariano, W. A., & Van Den Bos, G. A. M. (2001). Causes and consequences of comorbidity: A review. *Journal of Clinical Epidemiology*. <http://doi.org/10.1016/S0895->

4356(00)00363-2

- Gilliam, F., & Kanner, A. M. (2002). Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior*, 3(5), 2–9. [http://doi.org/10.1016/s1525-5069\(02\)00503-0](http://doi.org/10.1016/s1525-5069(02)00503-0)
- Goddard, G. (1967). Development of Epileptic Seizures through Brain Stimulation at Low Intensity. *Nature*, 214(3), 1020–1021.
- Goddard, G. V. (1983). The kindling model of epilepsy. *Trends in Neurosciences*, 6(C), 275–279. [http://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90118-2](http://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90118-2)
- Goddard, G. V., McIntyre, D. C., & Leech, C. K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology*, 25(3), 295–330. [http://doi.org/10.1016/0014-4886\(69\)90128-9](http://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90128-9)
- Goncharova, I. I., Alkawadri, R., Gaspard, N., Duckrow, R. B., Spencer, D. D., Hirsch, L. J., ... Zaveri, H. P. (2016). The relationship between seizures, interictal spikes and antiepileptic drugs. *Clinical Neurophysiology*, 127(9), 3180–3186. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.014>
- Gregus, A., Wintink, A. J., Davis, A. C., & Kalynchuk, L. E. (2005). Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behavioural Brain Research*, 156(1), 105–114. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.05.013>
- Guerrini, R. (2006). Seminar Epilepsy in children. *Www.TheLancet.Com*, 367, 499. Recuperado a partir de www.thelancet.com
- Gunn, B. G., & Baram, T. Z. (2017). Stress and Seizures: Space, Time and Hippocampal Circuits. *Trends in Neurosciences*, 40(11), 667–679. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2017.08.004>
- Haddad, N., Melikyan, G., Al Hail, H., Al Jurdi, A., Aqeel, F., Elzafarany, A., ... Mahfoud, Z. (2016). Epilepsy in Qatar: Causes, treatment, and outcome. *Epilepsy and Behavior*, 63, 98–102.

<http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.043>

Hei, M., Chen, P., Wang, S., Li, X., Xu, M., Zhu, X., ... Zhao, S. (2019). Effects of chronic mild stress induced depression on synaptic plasticity in mouse hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 365(October 2018), 26–35.

<http://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.044>

Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., ... Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual. *Jama*, 284(5), 592–597.

<http://doi.org/10.1001/jama.2013.285447>.

Helen E. Scharfman, P. D. (2007). The Neurobiology of Epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 348–354.

Hesdorffer, D. C., Allen Hauser, W., Olafsson, E., Ludvigsson, P., & Kjartansson, O. (2006). Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Annals of Neurology*, 59(1), 35–41.

<http://doi.org/10.1002/ana.20685>

Hill, M. N., Hellemans, K. G. C., Verma, P., Gorzalka, B. B., & Weinberg, J. (2012). Neuroscience and Biobehavioral Reviews Neurobiology of chronic mild stress : Parallels to major depression, 36(9), 2085–2117.

<http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001>.Neurobiology

Hollis, F., & Kabbaj, M. (2014). Social defeat as an animal model for depression.

ILAR Journal, 55(2), 221–232. <http://doi.org/10.1093/ilar/ilu002>

Holmes, G. L., Ben-Ari, Y., & Zipursky, A. (2001). The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatric Research*.

<http://doi.org/10.1203/00006450-200103000-00004>

Hunter, A. M., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2007). The Promise of the Quantitative Electroencephalogram as a Predictor of Antidepressant Treatment Outcomes in Major Depressive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 30(1), 105–124. <http://doi.org/10.1016/j.psc.2006.12.002>

- Ivy, A. S., Rex, C. S., Chen, Y., Dube, C., Maras, P. M., Grigoriadis, D. E., ... Baram, T. Z. (2010). Hippocampal Dysfunction and Cognitive Impairments Provoked by Chronic Early-Life Stress Involve Excessive Activation of CRH Receptors. *Journal of Neuroscience*, *30*(39), 13005–13015. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1784-10.2010>
- Jacob, L., & Kostev, K. (2016). Impact of comorbidities on the cost of depression drug therapy in general practices in Germany. *Journal of Psychiatric Research*, *83*, 130–136. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.017>
- Jacobs, J., Staba, R., Asano, E., Otsubo, H., Wu, J. Y., Zijlmans, M., ... Gotman, J. (2012). High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Progress in Neurobiology*, *98*(3), 302–315. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.03.001>
- Jia, L., Sun, Z., Shi, D., Wang, M., Jia, J., He, Y., ... Ma, X. (2019). Effects of different patterns of electric stimulation of the ventromedial prefrontal cortex on hippocampal–prefrontal coherence in a rat model of depression. *Behavioural Brain Research*. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.032>
- Jiao, L., Zhang, J., Li, Z., Liu, H., Chen, Y., & Xu, S. (2011). Edaravone alleviates delayed neuronal death and long-dated cognitive dysfunction of hippocampus after transient focal ischemia in Wistar rat brains. *Neuroscience*, *182*, 177–183. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.017>
- Jiménez-Sánchez, L., Castañé, A., Pérez-Caballero, L., Grifoll-Escoda, M., López-Gil, X., Campa, L., ... Adell, A. (2016). Activation of AMPA Receptors Mediates the Antidepressant Action of Deep Brain Stimulation of the Infralimbic Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, *26*(6), 2778–2789. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhv133>
- Jiménez-Sánchez, L., Linge, R., Campa, L., Valdizán, E. M., Pazos, Á., Díaz, Á., & Adell, A. (2016). Behavioral, neurochemical and molecular changes after acute deep brain stimulation of the infralimbic prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, *108*, 91–102.

<http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.04.020>

Jones, N. C., O'Brien, T. J., Morris, M. J., Kumar, G., Couper, A., & Salzberg, M. R. (2007). Elevated anxiety and depressive-like behavior in a rat model of genetic generalized epilepsy suggesting common causation. *Experimental Neurology*, 209(1), 254–260. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.09.026>

Josephson, C. B., Lowerison, M., Vallerand, I., Sajobi, T. T., Patten, S., Jette, N., & Wiebe, S. (2017). Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes a multicohort analysis. *JAMA Neurology*, 74(5), 533–539. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5042>

Kanner, A. M. (2012). Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70201-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70201-6)

Kanner, A. M. (2016). Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders? *Epilepsy and Behavior*, 64, 306–308. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.040>

Kanner, A. M., Schachter, S. C., Barry, J. J., Hersdorffer, D. C., Mula, M., Trimble, M., ... Gilliam, F. (2012). Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy and Behavior*, 24(2), 156–168. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.01.007>

Katz, R. J., Roth, K. A., & Carroll, B. J. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: Implications for a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 5(2), 247–251. [http://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90005-1](http://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90005-1)

Kelly, J., Wrynn, A., & Leonard, E. (1997). The Olfactory Bulbectomized Rat as a Model of Depression: An Update. *Pharmacolo. Ther.*, 74(3), 299–316. [http://doi.org/Doi 10.1016/S0163-7258\(97\)00004-1](http://doi.org/Doi 10.1016/S0163-7258(97)00004-1)

Kemmotsu, N., Kucukboyaci, N. E., Cheng, C. E., Girard, H. M., Tecoma, E. S.,

- Iragui, V. J., & McDonald, C. R. (2013). Alterations in functional connectivity between the hippocampus and prefrontal cortex as a correlate of depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 29(3), 552–559. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.039>
- Kemmotsu, N., Kucukboyaci, N. E., Leyden, K. M., Cheng, C. E., Girard, H. M., Iragui, V. J., ... McDonald, C. R. (2014). Frontolimbic brain networks predict depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 108(9), 1554–1563. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.08.018>
- Kim, H., Whang, W. W., Kim, H. T., Pyun, K. H., Cho, S. Y., Hahm, D. H., ... Shim, I. (2003). Expression of neuropeptide Y and cholecystinin in the rat brain by chronic mild stress. *Brain Research*, 983(1–2), 201–208. [http://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)03087-7](http://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)03087-7)
- Kim, Y.-K., & Maes, M. (2003). The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatrica*, 15(03), 148–155. <http://doi.org/10.1034/j.1601-5215.2003.00026.x>
- Kim, Y. K., Na, K. S., Shin, K. H., Jung, H. Y., Choi, S. H., & Kim, J. B. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(5), 1044–1053. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.03.004>
- Kisely, S., Li, A., Warren, N., & Siskind, D. (2018). A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depression and Anxiety*, 35(5), 468–480. <http://doi.org/10.1002/da.22746>
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., & Evans, K. (2001). EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 106(2), 123–140. [http://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00080-9](http://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00080-9)
- Kuladee, S., Prachason, T., Srisopit, P., Trakulchang, D., Boongird, A., Wisajan, P., & Jullagate, S. (2019). Prevalence of psychiatric disorders in Thai patients

with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 90, 20–24.

<http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.004>

Kumar, G., Jones, N. C., Morris, M. J., Rees, S., Brien, T. J. O., & Michael, R. (2011). Early Life Stress Enhancement of Limbic Epileptogenesis in Adult Rats : Mechanistic Insights. *PLoS ONE*, 6(9).

<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0024033>

Lee, H., Jung, S., Lee, P., & Jeong, Y. (2017). Altered intrinsic functional connectivity in the latent period of epileptogenesis in a temporal lobe epilepsy model. *Experimental Neurology*, 296, 89–98.

<http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.07.007>

Lee, H., Ko, Y., Jeong, H., Han, C., Kim, Y., & Joe, S. (2012). Distinguishing quantitative EEG findings between adjustment disorder and major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 22(Mdd), S233.

<http://doi.org/10.4306/pi.2013.10.1.62>

Lee, T. W., Wu, Y. Te, Yu, Y. W. Y., Chen, M. C., & Chen, T. J. (2011). The implication of functional connectivity strength in predicting treatment response of major depressive disorder: A resting EEG study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 194(3), 372–377.

<http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.02.009>

Lehmann, J., & Feldon, J. (2000). Long-term Biobehavioral Effects of Maternal Separation in the Rat: Consistent or Confusing? *Reviews in the Neurosciences*, 408, 383–408.

<http://doi.org/10.1515/REVNEURO.2000.11.4.383>

Leite, J., Garcia-Cairasco, N., & Cavalheiro, E. (2002). New insights from the use of pilocarpine and kainate models. *Epilepsy Research*, 50(1–2), 93–103.

Recuperado a partir de

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2002288054>

- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., Cai, C., & Horvath, S. (2012). Resting-state quantitative electroencephalography reveals increased neurophysiologic connectivity in depression. *PLoS ONE*, *7*(2).
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0032508>
- Levine, S. (1957). Infantile Experience and Resistance to Physiological Stress. *American Association for the Advancement of Science*, *126*(3270), 30–31.
- Levine, S. (1967). Maternal and Environmental Influences on the Adrenocortical Response to Stress in Weanling Rats. *American Association for the Advancement of Science*, *156*(3772), 258–260.
- Li, X., Hou, Y., Ren, Y., Tian, X., & Song, Y. (2018). Alterations of theta oscillation in executive control in temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsy Research*, *140*(April 2017), 148–154. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.12.017>
- Lima-Ojeda, J. M., Rupprecht, R., & Baghai, T. C. (2018). Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *World Journal of Biological Psychiatry*, *19*(5), 349–359. <http://doi.org/10.1080/15622975.2017.1289240>
- Lothman, E. W., & Williamson, J. M. (1994). Closely spaced recurrent hippocampal seizures elicit two types of heightened epileptogenesis: a rapidly developing, transient kindling and a slowly developing, enduring kindling. *Brain Research*, *649*(1–2), 71–84. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91050-2](http://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91050-2)
- Lupien, S. J., Juster, R. P., Raymond, C., & Marin, M. F. (2018). The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *49*(August 2017), 91–105.
<http://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.001>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 434–445. <http://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Ma, J., & Leung, L. S. (2004). Schizophrenia-like behavioral changes after partial hippocampal kindling. *Brain Research*, *997*(1), 111–118.

<http://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.004>

- MacKenzie, G., & Maguire, J. (2015). Chronic stress shifts the GABA reversal potential in the hippocampus and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Research*, 109(1), 13–27. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.003>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 6736(18). [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Manikowska, K., Mikołajczyk, M., Mikołajczak, P. L., & Bobkiewicz-Kozłowska, T. (2014). The influence of mianserin on TNF-IL-6 and IL-10 serum levels in rats under chronic mild stress. *Pharmacological Reports*, 66(1), 22–27. <http://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.06.003>
- Martínez-Rivera, M., Menéndez-González, M., Calatayud, M. T., & Pérez-Piñera, P. (2008). Biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. *Archivos de Medicina*, 4(3). <http://doi.org/10.3823/004>
- Mazarati, A. M., Bragin, A., Pineda, E., Kwon, Y. S., Sankar, R., Taylor, A., ... Shin, D. (2009). Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 34(3), 457–461. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.02.018>
- Mazarati, A. M., Pineda, E., Shin, D., Tio, D., Taylor, A. N., & Sankar, R. (2010). Neurobiology of Disease Comorbidity between epilepsy and depression : Role of hippocampal interleukin-1 β . *Neurobiology of Disease*, 37(2), 461–467. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.001>
- Mazarati, A., Shin, D., Auvin, S., Caplan, R., & Sankar, R. (2007). Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. *Epilepsy and Behavior*, 10(3), 377–383. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.001>
- Mazarati, A., Siddarth, P., Baldwin, R. A., Shin, D., Caplan, R., & Sankar, R. (2008a). Depression after status epilepticus: Behavioural and biochemical

deficits and effects of fluoxetine. *Brain*, 131(8), 2071–2083.

<http://doi.org/10.1093/brain/awn117>

Mazarati, A., Siddarth, P., Baldwin, R. A., Shin, D., Caplan, R., & Sankar, R. (2008b). Depression after status epilepticus: Behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain*, 131(8), 2071–2083.

<http://doi.org/10.1093/brain/awn117>

McNamara, J. O., Constant Byrne, M., Dasheiff, R. M., & Gregory Fitz, J. (1980). The kindling model of epilepsy: A review. *Progress in Neurobiology*, 15(2), 139–159. [http://doi.org/10.1016/0301-0082\(80\)90006-4](http://doi.org/10.1016/0301-0082(80)90006-4)

Medel-Matus, J. S., Shin, D., Sankar, R., & Mazarati, A. (2017). Galanin contributes to monoaminergic dysfunction and to dependent neurobehavioral comorbidities of epilepsy. *Experimental Neurology*, 289, 64–72.

<http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.12.008>

Medel-Matus, J. S., Shin, D., Sankar, R., & Mazarati, A. (2017). Kindling epileptogenesis and panic-like behavior: Their bidirectional connection and contribution to epilepsy-associated depression. *Epilepsy and Behavior*, 77, 33–38. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.001>

Molet, J., Maras, P. M., Avishai-Eliner, S., & Baram, T. Z. (2014). Naturalistic rodent models of chronic early-life stress. *Developmental Psychobiology*, 56(8), 1675–1688. <http://doi.org/10.1002/dev.21230>

Monteleone, P., Serritella, C., Martiadis, V., & Maj, M. (2008). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*, 95–100. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00459.x>

Morris, M. J., Jones, N. C., Rees, S. M., O'Brien, T. J., Yang, M., Lee, H. E., & Salzberg, M. R. (2012). Repeatedly stressed rats have enhanced vulnerability to amygdala kindling epileptogenesis. *Psychoneuroendocrinology*, 38(2), 263–

270. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.06.005>

Mouri, A., Ukai, M., Uchida, M., Hasegawa, S., Taniguchi, M., Ito, T., ... Noda, Y. (2018). Juvenile social defeat stress exposure persistently impairs social behaviors and neurogenesis. *Neuropharmacology*, *133*, 23–37.

<http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.016>

Mrad, A. (2006). Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3 RS de Russel. Una responsabilidad y un compromiso ético que nos compete a todos. *Revista Colombiana de Bioética*, *1*(1). Recuperado a partir de <http://www.redalyc.org/html/1892/189217283010/>

Mumtaz, W., Malik, A. S., Yasin, M. A. M., & Xia, L. (2015). Review on EEG and ERP predictive biomarkers for major depressive disorder. *Biomedical Signal Processing and Control*, *22*, 85–98. <http://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.07.003>

Mynepalli, L., Webb, D. J., Hauser, W. A., Ishihara, L., Hesdorffer, D. C., & Weil, J. (2012). Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Annals of Neurology*, *72*(2), 184–191.

<http://doi.org/10.1002/ana.23601>

Nadler, J. V., Perry, B. W., & Cotmon, C. W. (1978). Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells. *Nature*, *271*(5646), 676–677. <http://doi.org/10.1038/271676a0>

Nakken, K. O., Solaas, M. H., Kjeldsen, M. J., Friis, M. L., Pellock, J. M., & Corey, L. A. (2005). Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy and Behavior*, *6*(1), 85–89.

<http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.11.003>

Naninck, E. F. G., Hoeijmakers, L., Kakava-Georgiadou, N., Meesters, A., Lazic, S. E., Lucassen, P. J., & Korosi, A. (2015). Chronic early life stress alters developmental and adult neurogenesis and impairs cognitive function in mice. *Hippocampus*, *25*(3), 309–328. <http://doi.org/10.1002/hipo.22374>

Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L.

- M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13–25.
[http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0)
- Ngoupaye, G. T., Yassi, F. B., Bahane, D. A. N., & Bum, E. N. (2018). Combined corticosterone treatment and chronic restraint stress lead to depression associated with early cognitive deficits in mice. *Metabolic Brain Disease*, 33(2), 421–431. <http://doi.org/10.1007/s11011-017-0148-4>
- Nirwan, N., Vyas, P., & Vohora, D. (2018). Animal models of status epilepticus and temporal lobe epilepsy: a narrative review. *Reviews in the Neurosciences*, 29(7), 757–770. <http://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0086>
- Nualart, F. J., Morales, J. C., Roncagliolo, M., Álvarez-Ferradas, C., Wellmann, M., Bonansco, C., & Fuenzalida, M. (2014). A new rapid kindling variant for induction of cortical epileptogenesis in freely moving rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(July), 1–11. <http://doi.org/10.3389/fncel.2014.00200>
- Ohta, K. ichi, Miki, T., Warita, K., Suzuki, S., Kusaka, T., Yakura, T., ... Takeuchi, Y. (2014). Prolonged maternal separation disturbs the serotonergic system during early brain development. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 33(1), 15–21. <http://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.10.007>
- Oikawa, T., & Aoki, K. (1963). Development of a strain of spontaneously Hypertensive rats. *Japanese Circulation Journal*, 27. Recuperado a partir de <http://www.mendeley.com/research/geology-volcanic-history-eruptive-style-yakedake-volcano-group-central-japan/>
- Orsetti, M., Canonico, P. L., Dellarole, A., Colella, L., Di Brisco, F., & Ghi, P. (2007). Quetiapine prevents anhedonia induced by acute or chronic stress. *Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1783–1790.
<http://doi.org/10.1038/sj.npp.1301291>
- Overstreet, D. H., & Russell, R. W. (1982). Selective breeding for diisopropyl fluorophosphate-sensitivity: Behavioural effects of cholinergic agonists and antagonists. *Psychopharmacology*, 78(2), 150–155.

<http://doi.org/10.1007/BF00432254>

- Pace, T. W. W., Hu, F., & Miller, A. H. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, *21*(1), 9–19. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>
- Padilla, E., Barrett, D., Shumake, J., & Gonzalez-Lima, F. (2009). Strain, sex, and open-field behavior: Factors underlying the genetic susceptibility to helplessness. *Behavioural Brain Research*, *201*(2), 257–264. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.02.019>
- Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *British Medical Bulletin*, *101*(1), 127–145. <http://doi.org/10.1093/bmb/lds004>
- Peng, W., Fan, F., Li, X., Zhang, Q., Ding, J., & Wang, X. (2018). Epilepsy & Behavior Different behavioral and pathological changes between epilepsy-associated depression and primary depression models. *Epilepsy & Behavior*, *83*, 212–218. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.038>
- Peng, W., Mao, L., Yin, D., Sun, W., Wang, H., Zhang, Q., ... Wang, X. (2018). Functional network changes in the hippocampus contribute to depressive symptoms in epilepsy. *Seizure*, *60*(June), 16–22. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.001>
- Perez-Caballero, L., Pérez-Egea, R., Romero-Grimaldi, C., Puigdemont, D., Molet, J., Caso, J. R., ... Berrocoso, E. (2014). Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Molecular Psychiatry*, *19*(5), 607–614. <http://doi.org/10.1038/mp.2013.63>
- Pfammatter, J. A., Bergstrom, R. A., Wallace, E. P., Maganti, R. K., & Jones, M. V. (2018). A predictive epilepsy index based on probabilistic classification of interictal spike waveforms. *PloS one*, *13*(11), e0207158. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0207158>
- Pineda, E. A., Hensler, J. G., Sankar, R., Shin, D., Burke, T. F., & Mazarati, A. M.

- (2012). Interleukin-1beta Causes Fluoxetine Resistance in an Animal Model of Epilepsy-Associated Depression. *Neurotherapeutics*, 477–485.
<http://doi.org/10.1007/s13311-012-0110-4>
- Pineda, E., Jentsch, J. D., Shin, D., Griesbach, G., Sankar, R., & Mazarati, A. (2014). Behavioral impairments in rats with chronic epilepsy suggest comorbidity between epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy and Behavior*, 31, 267–275.
<http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.004>
- Pineda, E., Shin, D., Sankar, R., & Mazarati, A. M. (2010). Comorbidity between epilepsy and depression: Experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. *En Epilepsia*. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02623.x>
- Pinel, J., & Rovner, L. (1978). Electrode placement and kindling-induced experimental epilepsy. *Experimental Neurology*, 58(2), 335–346.
[http://doi.org/10.1016/0014-4886\(78\)90145-0](http://doi.org/10.1016/0014-4886(78)90145-0)
- Pinel, J., & Rovner, L. (1978). Experimental Epileptogenesis : Epilepsy in Rats. *Experimental Neurology*, 58, 190–202.
- Pitkänen, A., Immonen, R. J., Gröhn, O. H. J., & Kharatishvili, I. (2009). From traumatic brain injury to posttraumatic epilepsy: What animal models tell us about the process and treatment options. *Epilepsia*, 50(SUPPL. 2), 21–29.
<http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.02007.x>
- Pitkänen, A., & Lukasiuk, K. (2009). Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 14(1 SUPPL. 1), 16–25.
<http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.09.023>
- Pitkänen, A., & Lukasiuk, K. (2011). Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *The Lancet Neurology*, 10(2), 173–186.
[http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70310-0](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70310-0)
- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in

- rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379–391. [http://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](http://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
- Pucilowski, O., Overstreet, D. H., Rezvani, A. H., & Janowsky, D. S. (1993). Chronic mild stress-induced anhedonia: Greater effect in a genetic rat model of depression. *Physiology and Behavior*, 54(6), 1215–1220. [http://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90351-F](http://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90351-F)
- Qureshi, I., & Mehler, M. (2010). Epigenetic mechanisms underlying human epileptic disorders and the process of epileptogenesis. *Neurobiology of Disease*, 30(1), 53–60. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.02.005>
- Racine, R. J. (1972). Modification of seizure activity by electrical modification of after-discharge. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32, 281–294. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90177-0](http://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90177-0)
- Rice, C. J., Sandman, C. A., Lenjavi, M. R., & Baram, T. Z. (2008). A novel mouse model for acute and long-lasting consequences of early life stress. *Endocrinology*, 149(10), 4892–4900. <http://doi.org/10.1210/en.2008-0633>
- Rygula, R., Abumaria, N., Domenici, E., Hiemke, C., & Fuchs, E. (2006). Effects of fluoxetine on behavioral deficits evoked by chronic social stress in rats. *Behavioural Brain Research*, 174(1), 188–192. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.07.017>
- Sagi, V., & Evans, M. S. (2016). Relationship between high-frequency oscillations and spikes in a case of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior Case Reports*, 6, 10–12. <http://doi.org/10.1016/j.ebcr.2016.04.006>
- Salpekar, J. A., & Mula, M. (2018). Common psychiatric comorbidities in epilepsy: How big of a problem is it? *Epilepsy and Behavior*. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.023>
- Scévola, L., Sarudiansky, M., Lanzillotti, A., Oddo, S., Kochen, S., & D'Alessio, L. (2017). To what extent does depression influence quality of life of people with pharmaco-resistant epilepsy in Argentina? *Epilepsy and Behavior*, 69, 133–

138. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.007>

Schmidt, M. V., Wang, X. D., & Meijer, O. C. (2011). Early life stress paradigms in rodents: Potential animal models of depression? *Psychopharmacology*, *214*(1), 131–140. <http://doi.org/10.1007/s00213-010-2096-0>

Seligman, M. E., Maier, S. F., & Geer, J. H. (1968). Alleviation of Learned Helplessness in the Dog. *Journal of Abnormal Psychology*, *73*(3 PART 1), 256–262. <http://doi.org/10.1037/h0025831>

Shirayama, Y., Chen, A. C.-H., Nakagawa, S., Russell, D. S., & Duman, R. S. (2002). Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression. *The Journal of Neuroscience*, *22*(8), 3251 LP-3261. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03251.2002>

Shouse, M. N., Staba, R. J., Ko, P. Y., Saquib, S. F., & Farber, P. R. (2001). Monoamines and seizures: Microdialysis findings in locus ceruleus and amygdala before and during amygdala kindling. *Brain Research*, *892*(1), 176–192. [http://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03292-3](http://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03292-3)

Soltész, I., Brunson, K., Dube, C., Eghbal-Ahmadi, M., Baram, T. Z., & Chen, K. (2002). Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Annals of Neurology*, *47*(3), 336–344. [http://doi.org/10.1002/1531-8249\(200003\)47:3<336::aid-ana9>3.3.co;2-n](http://doi.org/10.1002/1531-8249(200003)47:3<336::aid-ana9>3.3.co;2-n)

Soukupova, M., Binaschi, A., Falcicchia, C., Palma, E., Roncon, P., Zucchini, S., & Simonato, M. (2015). Increased extracellular levels of glutamate in the hippocampus of chronically epileptic rats. *Neuroscience*, *301*, 246–253. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.013>

Stafstrom, C. E., & Sutula, T. P. (2005). Models of epilepsy in the developing and adult brain: Implications for neuroprotection. *Epilepsy and Behavior*, *7*(SUPPL. 3), 18–24. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.005>

Staley, K. J., White, A., & Dudek, F. E. (2011). Interictal spikes: Harbingers or causes of epilepsy? *Neuroscience Letters*, *497*(3), 247–250.

<http://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.070>

Steiger, B. K., Muller, A. M., Spirig, E., Toller, G., & Jokeit, H. (2017). Mesial temporal lobe epilepsy diminishes functional connectivity during emotion perception. *Epilepsy Research*, *134*(April), 33–40.

<http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.05.004>

Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., & Simon, P. (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, *85*(3), 367–370. <http://doi.org/10.1007/BF00428203>

Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Reviews and Overviews Genetic Epidemiology of Major Depression : Review and Meta-Analysis. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, (October), 1552–1562. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>

Svenningsson, P., Chergui, K., Rachleff, I., Flajolet, M., & Zhang, X. (2006). Alterations in 5-HT_{1B} Receptor Function by p11 in Depression-Like States. *Science*, *311*(January), 77–81.

Tas, C., Cebi, M., Tan, O., Hizli-Sayar, G., Tarhan, N., & Brown, E. C. (2014). EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, *172*, 184–190.

<http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.001>

Thierry, B., Simon, P., & Porsolt, R. D. (1986). The tail suspension test : Ethical considerations. *Psychopharmacology*, *90*, 284–285. Recuperado a partir de <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F00181261.pdf>

Treviño, M., & Gutiérrez, R. (2007). Las bases celulares de las oscilaciones neuronales. *Salud Mental*, *30*(2), 11–18.

Valderas, J. M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C., & Roland, M. (2009). Defining comorbidity: Implications for understanding health and health services. *Annals of Family Medicine*. <http://doi.org/10.1370/afm.983>

- Van Den Akker, M., Buntinx, F., & Knottnerus, J. A. (1996). Comorbidity or multimorbidity: What's in a name? A review of literature. *European Journal of General Practice*. <http://doi.org/10.3109/13814789609162146>
- van der Staay, F. J. (2006). Animal models of behavioral dysfunctions: Basic concepts and classifications, and an evaluation strategy. *Brain Research Reviews*, 52(1), 131–159. <http://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.006>
- van der Staay, F. J., Arndt, S. S., & Nordquist, R. E. (2009). Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behavioral and Brain Functions*. <http://doi.org/10.1186/1744-9081-5-11>
- Vezzani, A., Conti, M., De Luigi, A., Ravizza, T., Moneta, D., Marchesi, F., & De Simoni, M. G. (1999). Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *The Journal of Neuroscience*, 19(12), 5054–65. <http://doi.org/0270-6474/195054>
- Viguera, A. C., Fan, Y., Thompson, N. R., Lapin, B., Chaitoff, A., Griffith, S. D., ... Katzan, I. L. (2018). Prevalence and Predictors of Depression Among Patients With Epilepsy, Stroke, and Multiple Sclerosis Using the Cleveland Clinic Knowledge Program Within the Neurological Institute. *Psychosomatics*, 59(4), 369–378. <http://doi.org/10.1016/j.psym.2017.12.003>
- Wang, Q., Timberlake, M. A., Prall, K., & Dwivedi, Y. (2017). The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 77(March), 99–109. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008>
- Wang, Y., Li, N., Dong, X., Li, X., Liu, M., Sun, A., ... Lin, Y. (2017). Adolescent escitalopram prevents the effects of maternal separation on depression- and anxiety-like behaviours and regulates the levels of inflammatory cytokines in adult male mice. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 62(April), 37–45. <http://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.07.007>

- Warden, D., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Fava, M., & Wisniewski, S. R. (2007). The STAR*D project results: A comprehensive review of findings. *Current Psychiatry Reports*, 9(6), 449–459. <http://doi.org/10.1007/s11920-007-0061-3>
- Warner-Schmidt, J. L., Flajolet, M., Maller, A., Chen, E. Y., Qi, H., Svenningsson, P., & Greengard, P. (2009). Role of p11 in Cellular and Behavioral Effects of 5-HT₄ Receptor Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 29(6), 1937–1946. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5343-08.2009>
- Weininger, O. (1953). Mortality of albino rats under stress as a function of early handling. *Canadian journal of psychology*, 7(3), 111–114. <http://doi.org/10.1037/h0083578>
- Weiss, G., Murr, C., Zoller, H., Haun, M., Widner, B., Ludescher, C., & Fuchs, D. (1999). Modulation of neopterin formation and tryptophan degradation by Th1- and Th2-derived cytokines in human monocytic cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 116(3), 435–440. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00910.x>
- West, A. P. (1990). Neurobehavioral studies of forced swimming: The role of learning and memory in the forced swim test. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 14(6), 863–877. [http://doi.org/10.1016/0278-5846\(90\)90073-P](http://doi.org/10.1016/0278-5846(90)90073-P)
- White, H. S. (2002). Animal models of epileptogenesis. *Neurology*, 59(Issue 9, Supplement 5), S7–S14. http://doi.org/10.1212/wnl.59.9_suppl_5.s7
- Willner, P. (2017a). Reliability of the chronic mild stress model of depression: A user survey. *Neurobiology of Stress*, 6, 68–77. <http://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.001>
- Willner, P. (2017b). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*, 6, 78–93. <http://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., & Muscat, R. (1987).

Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93(3), 358–364. <http://doi.org/10.1007/BF00187257>

Wittmann, G., Lechan, R. M., Liposits, Z., & Fekete, C. (2005). Glutamatergic innervation of corticotropin-releasing hormone- and thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *Brain Research*, 1039(1–2), 53–62.

<http://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.01.090>

Woo, H., Hong, C. J., Jung, S., Choe, S., & Yu, S. W. (2018). Chronic restraint stress induces hippocampal memory deficits by impairing insulin signaling. *Molecular Brain*, 11(1), 1–14. <http://doi.org/10.1186/s13041-018-0381-8>

Wu, T., Ge, S., Zhang, R., Liu, H., Chen, Q., Zhao, R., ... Jiang, T. (2014). Neuromagnetic coherence of epileptic activity: An MEG study. *Seizure*, 23(6), 417–423. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.01.022>

Xu, P., Wang, K., Lu, C., Dong, L., Chen, Y., Wang, Q., ... Liu, X. (2017). Effects of the chronic restraint stress induced depression on reward-related learning in rats. *Behavioural Brain Research*, 321, 185–192.

<http://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.045>

Yin, X., Guven, N., & Dietis, N. (2016). Stress-based animal models of depression: Do we actually know what we are doing? *Brain Research*, 1652(September), 30–42. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.027>

Yıldırım, Z., Ertem, D. H., Ceyhan Dirican, A., & Baybaş, S. (2018). Stigma accounts for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 78, 1–6. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.030>

Youh, J., Hong, J. S., Han, D. H., Chung, U. S., Min, K. J., Lee, Y. S., & Kim, S. M. (2017). Comparison of electroencephalography (EEG) coherence between major depressive disorder (MDD) without comorbidity and MDD comorbid with internet gaming disorder. *Journal of Korean Medical Science*, 32(7), 1160–

1165. <http://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.7.1160>

- Young, N. A., Wintink, A. J., Kalynchuk, L. E., Davis, A. C., & Gregus, A. (2003). Kindling-induced emotional behavior in male and female rats. *Behavioral Neuroscience*, *117*(3), 632–640. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.117.3.632>
- Younus, I., & Reddy, D. S. (2017). Pharmacology & Therapeutics Epigenetic interventions for epileptogenesis : A new frontier for curing epilepsy. *Pharmacology and Therapeutics*, *177*, 108–122. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.03.002>
- Yu, H., Cai, L., Wu, X., Song, Z., Wang, J., Xia, Z., ... Cao, Y. (2018). Investigation of phase synchronization of interictal EEG in right temporal lobe epilepsy. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, *492*, 931–940. <http://doi.org/10.1016/j.physa.2017.11.023>
- Yuen, E., Swanson, S., & Witkin, J. M. (2017). Prediction of human efficacious antidepressant doses using the mouse forced swim test. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *161*(July), 22–29. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.09.002>
- Yuen, E. Y., Liu, W., Karatsoreos, I. N., Feng, J., MCEWEN, B. S., & Yan, Z. (2009). Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(33), 14075–14079. <http://doi.org/10.1073/pnas.0906791106>
- Yuen, E. Y., Wei, J., Liu, W., Zhong, P., Li, X., & Yan, Z. (2012). Repeated Stress Causes Cognitive Impairment by Suppressing Glutamate Receptor Expression and Function in Prefrontal Cortex. *Neuron*, *73*(5), 962–977. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.033>
- Zhu, X., Dong, J., Xia, Z., Zhang, A., Chao, J., & Yao, H. (2017). Repeated restraint stress increases seizure susceptibility by activation of hippocampal endoplasmic reticulum stress. *Neurochemistry International*, *110*, 25–37. <http://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.09.002>

Zhu, X., He, Z., Luo, C., Qiu, X., He, S., Peng, A., ... Chen, L. (2018). Altered spontaneous brain activity in MRI-negative refractory temporal lobe epilepsy patients with major depressive disorder: A resting-state fMRI study. *Journal of the Neurological Sciences*, 386(37), 29–35.

<http://doi.org/10.1016/j.jns.2018.01.010>

Zobel, A., Wellmer, J., Schulze-Rauschenbach, S., Pfeiffer, U., Schnell, S., Elger, C., & Maier, W. (2004). Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(5), 303–311. <http://doi.org/10.1007/s00406-004-0499-9>