



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

ZARAGOZA

CARRERA EN PSICOLOGÍA

EFFECTO DEL ESTRÉS CRÓNICO EMPREDECIBLE Y LA

FLUOXETINA EN LAS CRISIS INDUCIDAS CON

PENTILENTETRAZOL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

ILSE JULIAROMERO ELIZALDE

JURADO DE EXAMEN

DIRECTOR: DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ

COMITÉ: DR. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL

DRA. LILIA MESTAS HERNÁNDEZ



Ciudad de México febrero 2021



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

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD




INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Dedicatorias

A mi familia por apoyarme, cada uno a su forma. Los amo mucho, así como somos.

A mi padre, por ser una motivación y una guía, por regalarme la crítica y el escepticismo, y por regalarme microscopios y juegos de química en lugar de *Barbies*.

A mi madre por escucharme, ser mi cómplice, amiga y ser muy abierta.

A “La pura maldad” por ser un ejemplo, por apoyarme y escucharme.

A mi hermano menor, por enseñarme que la vida es un momento.

A mis hermanos, Emi y Odi que me han enseñado que, aunque les lleve algunos años pueden enseñarme muchas cosas y podemos cuidarnos.

A Coco por ser un ejemplo de resiliencia y fortaleza. Gracias por los zapes, por las risas y por los tejidos, de verdad dan calor.

A mis amigos y familia de toda la vida, Juan, Sidi y Rubén, gracias por las risas, por los viajes, gracias por todo. Sidi gracias por los lentes de segundo semestre, es un detalle que jamás olvidaré.

Al *crew*, por estar ahí, ya sea para burlarse o para consolarme, pero siempre estar. Conocerlos, fue una de las mejores cosas que me pasaron en la universidad.

A David, por no sólo ser el mejor compañero de laboratorio, sino un gran amigo y un excelente complemento, gracias por todo “Nico”.

A Allen, por ser una excelente persona y amigo.

A Gerardo, por ser un buen compañero y amigo incondicional.

A Fernando por ser un ejemplo y una guía, gracias por todos los momentos divertidos, amigo, espero seguirte viendo crecer.

A la “trisecta” por ser mis primeros maestros.

A mis profesores por enseñarme el mundo de las neurociencias y de la psicología:

Al Dr. Daniel Rosas, por permitirme conocer las neurociencias desde otra perspectiva.

A la Dra. Lilia por enseñarme que sí tengo la capacidad de trabajar con pacientes y que es un trabajo muy gratificante.

Al Dr. David, por siempre orientarme con mis dudas y hacerme más preguntas al respecto.

Al Dr. Víctor, por hacerme cuestionarme de absolutamente todo.

Al Dr. Valdés, por ser una excelente persona que me ha apoyado en toda mi formación académica, técnica y personal, siendo un excelente tutor.

A la Mtra. Marcela Biagini, por el gran “empujón” ¿Qué sería la vida sin los psicólogos?

A las instituciones, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, por permitirme formarme de forma tan gratificante y estimulante.

Ah, sí.... a Libertad, en paz descanse, a Justito y a repollo por ser la mejor compañía

“¿Hacia dónde imaginar la huida, si la celda lo es todo?”
Fernando Pessoa
Libro del Desasosiego

ÍNDICE	
ABREVIATURAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	8
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
DEPRESIÓN	10
EPILEPSIA	11
NEUROFISIOLOGÍA DE LA COMORBILIDAD DEPRESIÓN-EPILEPSIA	12
MODELOS ANIMALES	17
ESTRÉS CRÓNICO IMPREDECIBLE	17
PRUEBA DE NADO FORZADO	19
MODELO DE PENTILENTETRAZOL	21
INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE 5-HT EN LA COMORBILIDADDEPRESIÓN-EPILEPSIA	23
JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
OBJETIVO GENERAL	26
HIPÓTESIS	26
MÉTODO	26
PARADIGMAS EXPERIMENTALES	30
PROCEDIMIENTO	32
RESULTADOS	35
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIÓN	44
REFERENCIAS	44

Abreviaturas

5-HT: serotonina
CC: crisis convulsivas
CTD: conducta tipo depresiva
DA: Dopamina
ECI: estrés crónico impredecible
EEG: electroencefalograma
FLX: fluoxetina
GABA: ácido gamma-aminobutírico
GERP: genetically epilepsy prone rat (ratas propensas a la epilepsia genética)
HPA: eje hipofisario pituitario adrenal
ILAE: International League Against Epilepsy (Liga Internacional Contra la Epilepsia)
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
LC: locus coeruleus
LTM: lóbulo temporal medial
NA: noradrenalina
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de Salud
PAA: prueba de agua azucarada
PNF: prueba de nado forzado
PTZ: pentilentetrazol
TDM: trastorno de depresión mayor
VTA: área tegmental ventral

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1, MECANISMO DE LA GENERACIÓN DE LA COMORBILIDAD DEPRESIÓN-EPILEPSIA	17
FIGURA 2, MECANISMO DEL ESTRÉS	19
FIGURA 3, CONDUCTAS DE LA PRUEBA DE NADO FORZADO	20
FIGURA 4, ELECTROENCEFALOGRAMA DE LAS CRISIS INDUCIDAS CON PENTILENTERAZOL	22
FIGURA 5, GRUPOS EXPERIMENTALES Y LÍNEA DE TIEMPO	33
FIGURA 6, TIPO DE ESTRESOR Y APLICACIÓN DE ESTÍMULOS	34
FIGURA 7, HISTOLOGÍA DE LA LOCALIZACIÓN DE ELECTRODOS	36
FIGURA 8, PRUEBA DE PREFERENCIA DE AGUA AZUCARADA	37
FIGURA 9, PRUEBA DE NADO FORZADO	38
FIGURA 10, NÚMERO DE CRISIS CONVULSIVAS GENERALIZADAS	39
FIGURA 11, DURACIÓN TOTAL ACUMULADA Y DURACIÓN PROMEDIO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS GENERALIZADAS	40

Resumen

La depresión es una enfermedad con alta incidencia y prevalencia que deteriora significativamente la calidad de vida del paciente. La primera línea de tratamiento son los fármacos antidepresivos en especial, los inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) como la Fluoxetina (FLX). Sin embargo, existe controversia sobre los efectos de su administración en pacientes con la comorbilidad depresión-epilepsia. Existen varios tipos de técnicas y modelos que permiten estudiar la depresión y la epilepsia en roedores, en el caso de la depresión el estrés crónico impredecible (ECI) permite emular las condiciones estresantes del medio ambiente siendo efectivo para generar la conducta tipo depresiva (CTD), mientras que el pentilentetrazol (PTZ) es un modelo de ictogénesis para provocar crisis convulsivas. La utilización del PTZ y ECI permite mimetizar procesos de la comorbilidad depresión-epilepsia. El objetivo del presente trabajo es analizar el efecto del ECI y de la FLX, sobre la CTD y la gravedad de la actividad convulsiva inducida con PTZ. Se utilizaron 40 ratas Wistar macho, el ECI fue aplicado por 21 días; la FLX (10 mg/kg en 2 ml de NaCl al 0.9%) s. c., se suministró cada 24 h sola o durante el ECI. El análisis de la CTD se llevó a cabo con la prueba de agua azucarada (PAA) aplicada en los días 7 y 14, y con la prueba de nado forzado (PNF) aplicada posterior a ECI. Un día después de la PNF a todos los animales se colocaron de manera estereotáxica electrodos bipolares en el giro dentado del hipocampo dorsal y electrodos epidurales en la corteza prefrontal de manera bilateral para registrar la actividad del electroencefalograma (EEG). El PTZ se suministró vía i. p., con el siguiente esquema: una dosis de 20 mg/Kg en 1 ml de NaCl al 0.9% como dosis inicial, seguida de dosis subsecuentes cada 10 min de 10 mg/Kg, hasta que presentaran estado epiléptico, registrando el EEG durante todo el experimento. Se formaron 5 grupos: ECI-PTZ, ECI-FLX-PTZ, FLX-PTZ y dos controles

uno con PTZ y otro de PNF. El grupo FLX-PTZ presentó disminución de la CTD, en la actividad convulsiva se observó un aumento en la duración acumulada y promedio de las crisis, así como una reducción en el número. En el grupo ECI-PTZ hubo una disminución en la duración acumulada y en el número de crisis. En ECI-FLX-PTZ hubo un aumento en la duración acumulada de las crisis. Los resultados sugieren que la FLX es segura y eficaz en la comorbilidad, debido a que aumenta el tiempo para llegar al estado epiléptico retrasando el proceso de ictogénesis. Sin embargo, la FLX en sujetos experimentales que no se sometieron al ECI es contraproducente ya que agrava las crisis convulsivas y reduce el tiempo para llegar al estado epiléptico. Lo que sugiere que el uso de la FLX es seguro en la comorbilidad depresión-epilepsia. Sin embargo, su uso debe ser cuidadoso cuando no se tiene certeza de la presencia de la depresión porque agrava las crisis convulsivas.

Introducción

Depresión

La depresión es una enfermedad que según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2018) afecta aproximadamente al 4.1% de la población mundial y en México es la primera causa de discapacidad en mujeres y la novena en hombres (Berenzon et al., 2013). En el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades mentales (DSM-V, 2016) el trastorno depresivo mayor (TDM) y el trastorno depresivo persistente o distimia son los de mayor prevalencia e incidencia tienen en la población (Hopko et al., 2007). La Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, en México, reportó que el

9.2% de la población ha sufrido al menos un episodio de algún trastorno del estado de ánimo en algún momento de su vida (Berenzon et al., 2013).

Los trastornos del estado de ánimo como la depresión pueden presentarse a cualquier edad. Es más probable que estos trastornos tengan un inicio en la adolescencia o adultez temprana, cuando el cuadro depresivo inicia entre los 15 y 24 años el pronóstico para desarrollar un cuadro depresivo grave o suicidio es más alto (Smith & Blackwood, 2004). Un estudio longitudinal desarrollado con la base de datos del sistema de salud del Reino Unido, se encontró que entre más grave sea la depresión, existen más probabilidades de presentar un cuadro epiléptico (Josephson et al., 2017).

Epilepsia

La Organización Panamericana de Salud (OPS) y la OMS, reportan que la epilepsia afecta a 50 millones de personas en el mundo, y el 80% de personas con epilepsia se encuentran en países emergentes como México (OPS, 2017). La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés. *International League Against Epilepsy*), define la epilepsia como una enfermedad que surge como resultado de la falla de los mecanismos para regular la actividad cerebral (Fisher et al., 2014). La actividad normal en el cerebro es un equilibrio entre los mecanismos excitatorios e inhibitorios, de alterarse este equilibrio se produce una sobreexcitación y reclutamiento neuronal, que desemboca crisis convulsivas (CC), en un grupo de neuronas (crisis parcial) o de grupos neuronales crisis generalizada tónico-clónica (Fisher et al., 2014). El mantenimiento de la actividad epiléptica está mediado por estructuras, neurotransmisores, factores proinflamatorios y neurogénesis (Trinka et al., 2015).

Una de las comorbilidades que más incidencia y prevalencia que tienen en las personas con depresión es la epilepsia. Existe una probabilidad del 36% de padecer epilepsia cuando se padece depresión y viceversa (Kanner, 2003a), lo cual podría explicarse debido a los mecanismos patofisiológicos subyacentes que comparten ambas patologías (Epps & Weinshenker, 2013).

Neurofisiología de la comorbilidad epilepsia-depresión

La comorbilidad depresión-epilepsia es de las más comunes entre los trastornos neuropsiquiátricos, existen de 30-35% de probabilidades de desarrollar depresión cuando se padece epilepsia y viceversa. Sin embargo, no es aún del todo claro si alguna precede a la otra, y la razón principal es que ambas patologías comparten diversos factores subyacentes (Kanner, 2003b), ambas están relacionadas con desregulaciones de diversas monoaminas, procesos proinflamatorios y pérdida neuronal.

Uno de los neurotransmisores que juega un rol en ambas patologías es la serotonina (5-HT), que además de ser un neuromodulador de la corteza cerebral participa en procesos de atención, sueño -vigilia, apetito y de los ritmos circadianos (Jacobs & Azmitia, 1992a).

La 5-HT cuenta con 14 tipos de receptores, uno de los principales que está implicado en los trastornos neuropsiquiátricos es el receptor 5-HT_{1A}, que funciona como autorreceptor inhibitorio somatodendrítico presináptico que media la inhibición de la retroalimentación negativa en las neuronas 5-HT y como heterorreceptor postsináptico que media la acción de la 5-HT en las células diana (Albert, 2012). Estudios *post-mortem* en pacientes que han cometido suicidio, se ha encontrado una disminución del sitio de unión de receptores 5-HT_{1A} comparados con personas control (Cheetham et al., 1990). En imágenes de tomografía por emisión de positrones en pacientes con depresión hay una reducción de

receptores 5-HT_{1A} en el núcleo de rafe y en el sistema límbico en comparación con sujetos sanos (Drevets et al., 1999).

En modelos experimentales con roedores se ha observado que usando el Estrés Crónico Impredecible (ECI) durante 21 días, se provoca pérdida de neuronas serotoninérgicas en el hipocampo a causa de la producción de glucocorticoides (Van Riel et al., 2003). El ECI aplicado 10 días 2 veces al día, incrementa los niveles de corticoesterona y del metabolito de la 5-HT, lo que podría indicar que el ECI provoca un incremento de 5-HT en el hipotálamo (Cox et al., 2012). Aplicando un protocolo de estrés moderado dos veces al día por 21 días, no se mostraron cambios en la expresión de ARNm de 5-HT_{1A} (López et al., 1999), lo que indica que los cambios en la dinámica de la 5-HT mediados por el estrés dependen de la intensidad y cronicidad de éste .

Así mismo, la 5-HT está involucrada en el proceso epiléptico. El aumento o disminución en el espacio sináptico de 5-HT tiene un papel en el inicio, frecuencia y recurrencia de las crisis epilépticas. Sin embargo, el efecto proconvulsivo o anticonvulsivo no se explica solo con la actividad del núcleo dorsal del rafe, que es donde se produce la mayoría de 5-HT del cerebro, ya que hay receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₇, en las terminales gabaérgicas y glutamatérgicas del hipocampo y la corteza. Receptores 5-HT acoplados a proteínas G y el receptor 5-HT₃ del canal iónico activado por ligando pueden directa o indirectamente cambiar la conductancia iónica y/o la concentración dentro de las células, resultando en despolarizar o hiperpolarizar neuronas produciendo excitación o inhibición (Barnes & Sharp, 1999). Así, el 5-HT podría cambiar significativamente la excitabilidad en la mayoría de las redes involucradas en la epilepsia (Bagdy et al., 2007). En diversas cepas de ratas propensas a la epilepsia genética

(GERP, por sus siglas en inglés genetically epilepsy prone rat), GEPR-3 y GEPR-9 la predisposición a experimentar convulsiones se ha relacionado con las desregulaciones de transmisión pre y postsinápticas, noradrenérgicas y serotoninérgicas (Jobe et al., 1995).

Los principales neurotransmisores relacionados con la epilepsia son el GABA y el glutamato. El GABA es el principal inhibidor del sistema nervioso central (SNC), pese que existe en todo el cerebro su principal concentración se encuentra en las interneuronas en el lóbulo temporal medial (LTM), principalmente en el hipocampo, pese a que sólo el 35% de las neuronas son gabaérgicas está sumamente relacionada con el comienzo y propagación de las crisis convulsivas, así como con los procesos depresivos (Pelkey et al., 2017). Hay una disminución de interneuronas en el LTM en pacientes con depresión y ansiedad (Rocha et al., 2015), también en estudios de tomografía por emisión de positrones en ratas se ha observado un aumento de la actividad convulsiva y la CTD en animales a los que se les aplicó pilocarpina como resultado de la pérdida neuronal y la creación de conexiones aberrantes en el hipocampo que este fármaco produce (Zanirati et al., 2018).

El glutamato está presente en dos terceras partes de las neuronas de la corteza cerebral. Interviene en la regulación de la actividad cerebral pues es el principal excitador del cerebro, participa en el reclutamiento neuronal en el inicio y propagación de las crisis convulsivas, pero también en el aprendizaje, memoria y la regulación del estado de ánimo (Medina & Escobar, 2002).

Se ha observado una disminución de glutamato en la corteza cingulada anterior en pacientes con depresión severa, por lo que estos pacientes suelen carecer de motivación

consciente (Auer et al., 2000). Alteraciones en la comunicación de neuronas glutamatérgicas con el locus coeruleus (LC), debido a una menor expresión de receptores, podría estar afectando la liberación de noradrenalina (NA) (Bernard et al., 2011).

La exposición durante periodos prolongados de estrés eleva la expresión de glucocorticoides que provoca pérdida de células granulares en el hipocampo, que es el área más sensible ante el aumento de glucocorticoides, esta pérdida celular disminuye la plasticidad cerebral y la neurogénesis (Mazarati, et al., 2009).

El LC tiene proyecciones hacia el tallo cerebral, la corteza y el cerebelo, además alberga la mayor cantidad de neuronas noradrenérgicas. La NA que es una monoamina, relacionada con la motivación, el estado de alerta, vigilia, su disminución se encuentra relacionada con la falta o pérdida de motivación intrínseca (Tellez, 2000).

En trabajos experimentales se han lesionado ratas en el LC, observándose una disminución significativa en el umbral para generar un foco irritativo en el *Kindling* amigdalino (McIntyre & Edson, 1981) a diferencia de su estimulación que suprime la actividad de las CC inducidas con PTZ (Libet et al., 1977). La actividad del LC se ha correlacionado con la efectividad de la terapia anticonvulsiva, en pacientes refractarios, de la estimulación del nervio vago (Krahl et al., 1998), esto es relevante porque la estimulación del nervio vago también ha sido probada como alternativa terapéutica de la depresión (Grimonprez et al., 2015).

Otra monoamina relacionada con ambas patologías es la dopamina (DA), principal neurotransmisor del sistema de recompensa, conformado por el núcleo accumbens, el

área tegmental ventral (ATV) y las cortezas prefrontales. La DA cumple funciones en el sueño, cognición, procesos inhibitorios, la motivación y a la recompensa (Sierra, 2005).

Las anomalías en la comunicación dopaminérgica, está directamente relacionada con la anhedonia, (falta o ausencia del sentimiento de placer) y las CC (Gorwood, 2008). La administración de agonistas de receptores D2 y D3 de DA en ratas Wistar y Wag/Rij, resultó en la disminución de la CDT en comparación con las ratas a las que les fueron suministrados antagonistas de los mismos (Sarkisova et al., 2008).

Se han reportado anormalidades en las concentraciones de DA en la neocorteza de pacientes con depresión (Rocha et al., 2012). Cuando se aplican agonistas de los receptores D1 y D2 de DA en el núcleo *accumbens* las crisis de ausencia son suprimidas, mientras que los antagonistas aumentan su aparición, ya que el D2 tiene afinidad con las neuronas excitatorias del globo pálido, lo cual provoca la activación de las neuronas gabaérgicas de la sustancia nigra (Sarkisova et al., 2008).

El ECI induce una reducción en zonas corticales y de la plasticidad cerebral, que asociadas a los síntomas depresivos (Hill et al., 2012). Las patologías de la comorbilidad depresión-epilepsia comparten mecanismos subyacentes, sin embargo, aún existe controversia si alguna precede a la otra. No obstante, se ha observado un aumento en el riesgo hasta cuatro veces más alto de sufrir epilepsia cuando se padece depresión, y existe evidencia sostenida de que un cerebro depresivo es proclive a la epilepsia por compartir mecanismos fisiológicos (Josephson et al., 2017).

Se han propuesto una serie de mecanismos donde la epilepsia crónica genera depresión (Pineda et al., 2010) (Fig. 1). En un modelo de estado epiléptico usando Litio-Pilocarpina, que produce daño en el LTM, se pudo observar que la epilepsia crónica provoca cambios en los agentes proinflamatorios IL-1 β , produciendo cambios en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) debido a una regulación a la baja (*down-regulation*) de autorreceptores 5HT1-A en el rafe compromete la transmisión de 5-HT rafe-hipocampal que está presente en la depresión.

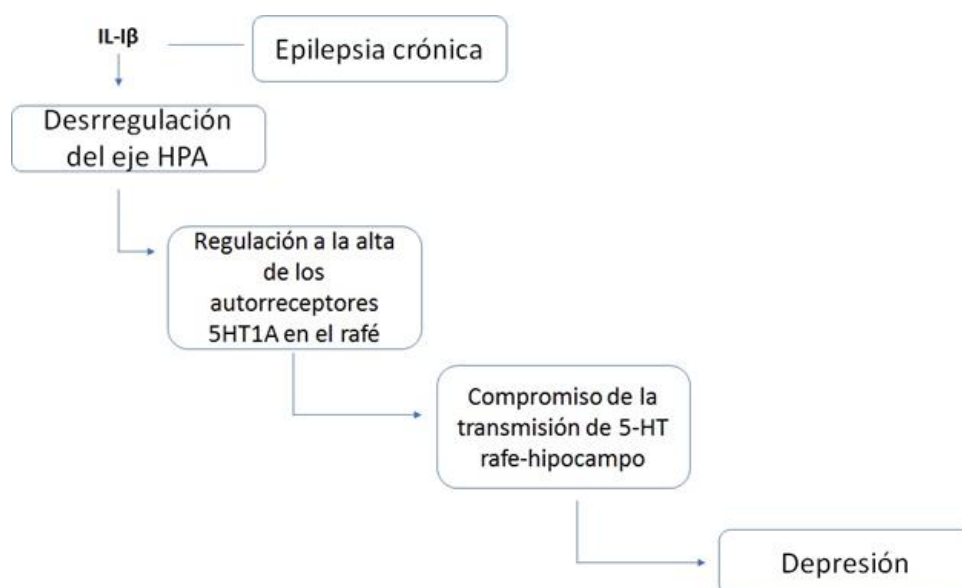


Figura 1. Mecanismo de como la epilepsia genera depresión, con base en experimentos de epilepsia crónica (Modificada de Pineda et al., 2010).

Modelos Animales

El estudio de las patologías en estudios animales es muy útil ya que permite al investigador modificar las variables sin la preocupación ética de mejorar la calidad de vida del sujeto. Sin embargo, existen criterios que deben cumplirse. Para que un modelo animal sea útil debe cumplir con los criterios validez:

(A) Constructo: referente de que los procesos biológicos producidos en el animal sean idénticos o lo más parecidos a los que ocurren en los humanos.

(B) Apariencia: la conducta expresada por los animales debe ser equiparable a la que sucede en la patología humana.

(C) Predicción: es la forma en la que la recopilación de los datos biológicos, físicos y comportamentales son análogos a las condiciones de las patologías en seres humanos (Nestler & Hyman, 2010).

Existen diversos modelos para emular las enfermedades neuropsiquiátricas en modelos animales.

Estrés Crónico Impredecible

El estrés crónico impredecible (ECI) o estrés medio impredecible, es un modelo ecológico desarrollado en la década de los 80 por Willner y sus colaboradores (Katz & Baldrighi, 1982; Katz & Hersh, 1981) quienes observaron que, a través, de la exposición de roedores a estresores de pequeña y mediana intensidad, en un periodo de 10 a 32 días se provocaban cambios neurobiológicos y conductuales. La exposición a estos estresores, en periodos de tiempo impredecibles, permite replicar de manera análoga las condiciones estresantes del medio ambiente. El estrés producido por los cambios en el ambiente se encuentra asociado al desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas, debido a que cuando el organismo es expuesto a un obstáculo novedoso o impredecible, el eje HPA juega un papel importante en la toma de decisiones sobre la forma en la que se debe enfrentar, si es necesario pelear o huir, dicha respuesta es normal. Sin embargo, cuando la exposición a estresores es constante surge una desregulación en el eje HPA que crea una retroalimentación negativa que genera neurotoxicidad en el hipocampo y

una producción incrementada de cortisol, conocida como la hormona del estrés, que se encuentra muy relacionada con el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas (Lupien et al., 2009) (Fig. 2). Normalmente el ECI en roedores produce conductas tipo ansiosas en 14 días y en 21 días CTD como la anhedonia y desesperanza (Hill et al 2012; Willner; Willner & Muscat, 1992; 1997; Willner, 2017).

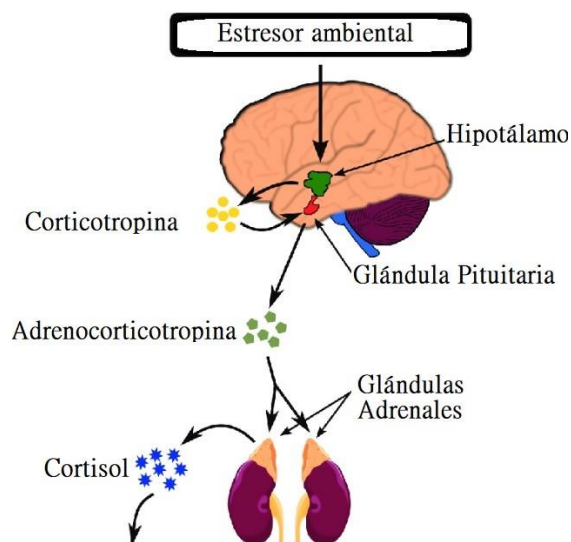


Figura 2. Cuando el cerebro detecta un peligro, una serie de respuestas psicológicas, autonómicas, neuroendocrinas, metabólicas e inmunes son activadas. En el HPA, las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo liberan corticotropina (CRH) y arginina que produce la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) por la glándula pituitaria. Esto desencadena la posterior secreción de ACTH, que provoca la liberación de glucocorticoides por la corteza adrenal. En adición, la médula adrenal, noradrenalina (NA) (Modificada de Lanoix & Plusquellec, 2013).

Prueba de Nado Forzado

La prueba de nado forzado (PNF) fue creada por Porsolt, en 1978, con el objetivo de generar desesperanza aprendida. Consiste en la exposición de ratas en un recipiente cilíndrico que contiene agua a una altura de 30 cm con una temperatura de 23 a 25 °C. Esta prueba originalmente se divide en dos fases, la pre-prueba de nado forzado y PNF.

En la primera fase se coloca al animal en el cilindro por 15 minutos con el objetivo de inducir desesperanza aprendida, la cual se genera ante la imposibilidad del roedor para salir del recipiente a pesar de los intentos de nado y escalamiento, por lo que, surge la conducta de inmovilidad. En la segunda fase se coloca al roedor 5 minutos, para el conteo de las tres conductas (Figura 3).

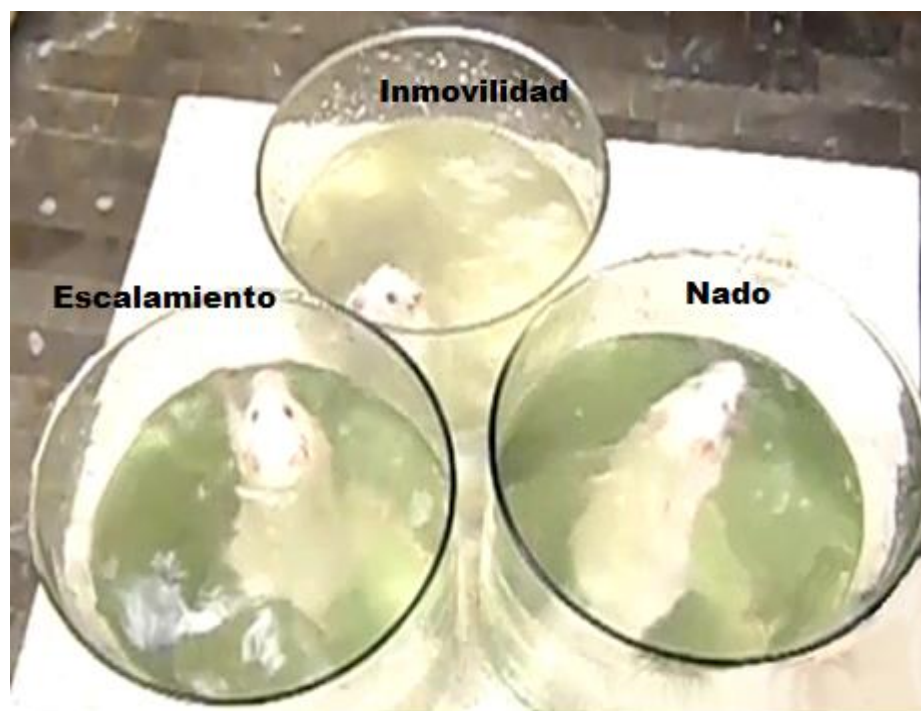


Fig. 3. Conductas de la PNF, inmovilidad, nado y escalamiento. En la conducta de nado la rata mueve sus patas para intentar desplazarse, en la conducta de escalamiento la rata intenta escalar por el recipiente de vidrio. en la conducta de inmovilidad la rata se mantiene inmóvil realizando solo los movimientos para mantenerse a flote.

Existe una variación de la prueba utilizada en el cribado farmacológico, que consiste en la segunda fase de la PNF. La variación en los conteos da datos consistentes de la CTD con las que se puede verificar el efecto de distintos tratamientos farmacológicos y conductuales. Cada conducta está asociada a procesos biológicos, una alta tasa de

inmovilidad está asociada a la disminución de la 5-HT, la baja en la tasa de conducta de escalamiento está asociada a la disminución de NA, una mayor tasa de nado refleja mayor presencia de 5-HT (Bogdanova et al., 2013).

Otro de los cambios conductuales con sustento neurológico que se pueden constatar en los roedores, es la anhedonia, síntoma de la depresión clínica, definida como la falta de o ausencia de sensación de placer (American Psychiatric Association, 2013). La anhedonia está relacionada al daño del circuito de recompensa. Los roedores tienen preferencia por los alimentos dulces, una conducta con un menor consumo de agua azucarada relacionada con la anhedonia (Papp et al., 1991)

Modelo de Pentilentetrazol (PTZ)

Existen diversos tipos de modelos químicos y eléctricos capaces de producir crisis convulsivas, epilépticas y no epilépticas. El modelo de pentilentetrazol (PTZ) es para inducir un proceso de ictogénesis para generar crisis convulsivas. El modelo de PTZ sirve para observar el efecto de tratamientos farmacológicos sobre las crisis convulsivas (Sarkisian, 2001). El PTZ es un fármaco antagonista de GABA_A que actúa en el sitio de unión de picrotoxina, inhibiendo el efecto del GABA_A a nivel sistémico, impidiendo la entrada de los iones de Cloruro (Cl⁻) (Huang et al., 2001). Existen diversos métodos de aplicación de acuerdo al objetivo de cada estudio, el PTZ en dosis bajas produce actividad espiga-onda de manera aislada debido a que las principales concentraciones de interneuronas gabaérgicas se sitúan en el LTM, el tálamo es parte de esa estructura y tiene aferencias y eferencias con la corteza cerebral, a este circuito se le denomina circuito tálamo-cortical, que pudieran ser análogas a las crisis de ausencia; en dosis altas,

arriba de 60 mg, ya sea en única aplicación o por aplicación sistemática, genera crisis generalizadas más severas (Figura 4).

Se ha desarrollado un modelo de administración de dosis sucesivas con el siguiente esquema: dosis inicial de 20 mg/Kg y dosis subsecuentes 10 mg/Kg hasta el estado epiléptico, el objetivo de este estudio fue correlacionar la conducta con la actividad electroencefalográfica y crear una escala. (Lüttjohann et al., 2009).



Figura 4. Electroencefalograma en diferentes momentos de una rata a la que se le indujeron crisis convulsivas con PTZ (Romero-Elizalde et al., 2019). En esta figura se puede observar la actividad encefalográfica de un sujeto experimental en diferentes fases del experimento. A los primeros 10 minutos observamos las primeras espigas, a los 30 min observamos complejos espiga-onda de por lo menos dos segundos y a los 60min observamos CCG. En los tres cortes observamos la actividad cerebral en cuatro canales del EEG corteza izquierda (CI), hipocampo izquierdo (HipI), corteza derecha (CxD), hipocampo derecho. A la derecha también se puede observar la correlación de la actividad de EEG con la actividad conductual de 3 de los 5 estadios (Racine et al., 1972) Los dibujos de la conducta de la rata son modificados de Domínguez-Zúñiga (2018).

Inhibidores de la recaptura de 5-HT en la comorbilidad depresión-epilepsia

Cuando se combinan los fármacos para tratar afecciones de la salud, se producen diversas interacciones farmacológicas. Hay diversos tratamientos para el TDM, tradicionalmente los fármacos de primera línea eran los tricíclicos, con el avance de las investigaciones en 1967, surgió la hipótesis serotoninérgica de la depresión asociando el déficit de 5-HT en el cerebro con la sintomatología depresiva, es por ello que las investigaciones farmacológicas para el desarrollo de fármacos antidepresivos estuvo encaminada a crear fármacos que ayudaran a que hubiese mayores concentraciones de 5-HT en el cerebro, así en 1974 surgió la fluoxetina (FLX), dando origen a la tercera generación de antidepresivos. Pese a que se sostenía que la deficiencia de 5-HT era la causante de la depresión, algunos años después fue propuesta la hipótesis monoaminérgica de la depresión la cual añade que la baja de monoaminas como la DA y NA también juegan un papel importante en el desarrollo de la depresión (Galán & Maldonado, 2015). Paradójicamente, el efecto de la FLX no es solo sobre la 5-HT, sino también tiene efecto sobre la DA y la NA, debido al bloqueo indirecto de ambos transportadores, algunos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) también modifican la actividad de GABA, glutamato y factores proinflamatorios como las interleucinas IL-6 e IL-12 asociadas a la recurrencia de las crisis convulsivas (CC) (Sarkisova et al., 2008).

No es claro el efecto que tiene la FLX sobre las CC, en estudios clínicos y preclínicos sobre las CC en la comorbilidad depresión-epilepsia se reportan efectos tanto proconvulsivos, como anticonvulsivos (Epps & Weinshenker, 2013; Pineda et al., 2010).

Así mismo, se ha reportado que algunos fármacos antiepilépticos como la lamotrigina y la carbamazepina aumentan los niveles de 5-HT, sin embargo, el efecto sobre la sintomatología depresiva no es claro (Southam et al., 1998). Asimismo, este aumento de 5-HT podría tener un efecto positivo sobre las crisis (Kanner, 2003).

Uno de los fármacos más utilizados para tratar la depresión es la FLX (Alex et al., 2005). Es un fármaco seguro en pacientes con depresión. Sin embargo, la farmacoterapia con antidepresivos en pacientes diagnosticados con la comorbilidad depresión-epilepsia, aún es motivo de controversia, ya que, no se tienen claro como la FLX pudiera afectar las CC, por lo que es necesario desarrollar modelos que experimentales nos permitan aclararlo.

Debido a la alta prevalencia de la comorbilidad depresión-epilepsia es necesario que existan diversas opciones de tratamiento para cada patología. Sin embargo, se reducen cuando existen una o más comorbilidades, debido al impacto en la salud que pudiesen tener las interacciones farmacológicas en el paciente (Valderas et al., 2009). Contrario a lo que podría pensarse, las comorbilidades son muy frecuentes. Por ejemplo, el sistema de salud de Estados Unidos reporta que aproximadamente 80% del gasto de seguros médicos están destinados a la atención de pacientes con, por lo menos, 4 o más afecciones crónicas (Wolff et al., 2002). La temporalidad en la que aparecen las enfermedades comórbidas es variable, debido a que pueden aparecer al mismo tiempo, tener comienzo en el transcurso o durante el curso de otra enfermedad e incluso ser intermitentes (Valderas et al., 2009), por lo que es difícil discernir su etiología como es en el caso de la comorbilidad depresión-epilepsia.

La forma de llevar el tratamiento de esta comorbilidad tiene impactos importantes en la salud y calidad de vida del paciente, por lo que su estudio es importante para entender su relación.

El estudio de esta comorbilidad es complicado ya que lo que se busca es mejorar la calidad de vida del paciente, a través del control de las CC y los síntomas depresivos, como la anhedonia, lo que no permite un adecuado control de variables. Una de las herramientas para estudiar los mecanismos subyacentes que comparten estas dos patologías son los modelos animales, pues permiten la experimentación de tratamientos con un control adecuado de variables externas e internas, (Sarkisian, 2001; Willner, 1997).

Justificación y planteamiento del problema

La epilepsia tiene una amplia comorbilidad con los trastornos del estado de ánimo como la bipolaridad, la distimia y la depresión, que es la primera causa de discapacidad en el mundo. La prevalencia de la comorbilidad epilepsia depresión es de 30 a 35% (Kanner, 2016) y existe mayor probabilidad de sufrir epilepsia cuando se presentan cuadros depresivos a edades tempranas (Josephson et al., 2017). La comorbilidad podría estar relacionada con los mecanismos patofisiológicos que comparten (Kanner & Palac, 2002).

Uno de los fármacos de primera línea para tratar la depresión es la FLX, que es un ISRS. Su uso se considera seguro en pacientes con depresión. Sin embargo, en pacientes con la comorbilidad depresión-epilepsia es controversial ya que se ha reportado que puede tener efectos pro-convulsivos y anticonvulsivos (Cardamone et al., 2013; 2014; Ceyhan et al., 2005; Ferrero et al., 2005; Kanner, 2003a; Pineda et al., 2010; Raju et al., 1999).

El estudio de los mecanismos patofisiológicos de la comorbilidad depresión-epilepsia en pacientes es complejo ya que la prioridad es mantener o mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que los modelos animales son una alternativa que permite estudiar los mecanismos subyacentes y conductuales con un buen control de variables. Hay distintos métodos para estudiar la epilepsia en modelos animales. El PTZ es método químico que con su aplicación sistémica permite observar la progresión de las crisis convulsivas desde la primera espiga-onda hasta el estado epiléptico, en un solo ensayo, esto permite observar el efecto de los tratamientos en el desarrollo de las crisis convulsivas.

Pregunta de investigación

¿El sometimiento de ratas macho *Wistar* al modelo de estrés crónico impredecible y la administración de fluoxetina modificará la actividad convulsiva inducida con PTZ y las modificarán las conductas en ratas?

Objetivo general

Analizar el efecto de la fluoxetina y el estrés crónico impredecible sobre las conductas tipo depresivas y la gravedad de la actividad epiléptica inducida con PTZ.

Hipótesis

Las ratas sometidas al estrés crónico impredecible presentarán signos de mayor gravedad de la actividad convulsiva inducida con PTZ.

Método

Animales

Se utilizaron 40 ratas macho *Wistar* en la etapa de adulto joven, edad postnatal de 10 semanas y un peso de entre 250-270 g proporcionados por el bioterio del Instituto

Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Una vez iniciado el protocolo experimental fueron alojados de manera individual en cajas de acrílico de las siguientes medidas 34x24x15 con tapa de acero inoxidable, con rejillas para poner el alimento y depresión para sostener el bebedero. Las ratas estuvieron alojadas en el bioterio con una temperatura constante de 23°C, con un fotoperiodo luz-oscuridad 12:12 h, con el encendido de luz a las 7:00 am. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo, bajo las especificaciones técnicas de la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación NOM-062-ZOO1999, para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio y con la aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Instrumentos

Aparato esterotáxico David Kopf modelo 1470

Cilindros de cristal de 45 cm de alto y 17 cm de diámetro

Computadora DELL

Báscula para roedores (OAHUS)

Estación para soldar (Weller)

Multímetro (PROAM)

Osciloscopio (TDS 3014B)

Paquetería de datos (SPSS)

Polígrafo GRASS78D 14 canales con amplificadores PK511

Puente de impedancias (OTTO-500)

Sistema de adquisición análogo-digital (ADQCH4)

Taladro dental (FOREDOM 21b)

Estimulador GRASS S88 Y S88X

Unidades de aislamiento (GRASS PSIU6)

Vibrátomo para cortes histológicos *PELCO 101 Sectionary System*

Videocámara (NIKON COOL PIX S4400)

Materiales

Acrílico (*Nic-tone*)

Cera de Hueso

Conectores header dobles de 8 puntas (hembra y macho)

Cristales de violeta

Electrodos epidurales en forma de clavo

Electrodos bipolares de acero inoxidable

Gelfoham (*sponjostan jhonson & Jhonson Medical*)

Header macho

Instrumentos para cirugía

Jeringas de 3 ml y 10 ml

Portaobjetos

Solvente (*Nic-tone*)

Tornillos de acero inoxidable

Trenza de registro

Vaso de precipitados de 5 ml y 10 ml

Sustancias

Agua destilada (Milli Q)

Alcohol 100%, 75% y 50%.

Anestésico disociativo (hidrocloruro de xilacina, Sigma 100 mg/1ml)

Antibiótico (Amoxivet SA)

Antiséptico (Alcohol al 96%, yodo, jabón quirúrgico neutro ANTIBENZIL, agua oxigenada)

Buffer de Fosfatos

Buffer de Nissl

Entellan

Fluoxetina (hydrochloride; 500 mg, Cayman Chemical Company)

Paraformaldehido

Pentobarbital sódico (DELMED, PISA)

Relajante muscular (hidrocloruro de xilacina, Sigma 100/1mg)

Solución isotónica de NaCl (0.9 % DELMED, PISA).

Xilol

Xileno al 100%

Paradigmas experimentales

Modelo de Estrés Crónico Impredecible

Durante 21 días los animales fueron expuestos 10 estímulos estresantes de manera aleatoria, 1 por día. Los estímulos fueron restricción de espacio por 30 min, en caja chica (23×14×14) y grande (16×10×10); luz estroboscópica, 2.5 Hz por 1 h; ruido blanco, 109 dB por 2 min; y por 20 h caja inclinada (45°), privación de agua, privación de comida; privación de agua y alimento y aserrín mojado.

Aplicación de la fluoxetina

Se administró la fluoxetina en dosis de 20 mg/Kg diluidos en 2 ml de 0.9% NaCl, vía subcutánea cada 24 h y 4 h antes de la exposición al ECI diariamente durante los 21 días, o solo la FLX durante el mismo periodo y horario.

Prueba de agua azucarada

En los días 8 y 16 fueron colocadas 2 bebederos uno con sacarina al 0.1% y otro con agua sola, para después de 24 h medir el consumo de ambos bebederos.

Prueba de Nado Forzado

El día 23 les fue aplicada la PNF donde se utilizó un recipiente de cristal, lleno de agua hasta los 30 cm de alto con agua a una temperatura de 23°C a 25°C. Se colocó al animal durante 5 min en el recipiente y se contabilizaron las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento. Toda la sesión fue videograbada para su análisis fuera de línea.

Cirugía Estereotáxica

Los animales fueron anestesiados con ketamina (87 mg/Kg) y xilacina (67 mg/Kg), y montados en un aparato estereotáxico. Les fueron implantados bilateralmente dos electrodos de acero inoxidable, de 1.2 cm × 250 micras de diámetro en la zona del giro dentado del hipocampo dorsal, con las siguientes coordenadas de Paxinos y Watson (2007): Anterior-Posterior: -3.6, Lateral: 2.0 y Altura: 3.5. Se colocaron dos electrodos epidurales bilaterales de acero inoxidable en forma de clavo en la corteza prefrontal, cuatro tornillos de acero inoxidable, dos sirvieron como ancla de manera bilateral en la zona parietal y dos se usaron como tierras bilaterales en la zona de la corteza occipital. Todo fue soldado a un conector *header* macho y fijado con acrílico dental. Después de la cirugía los animales siguieron alojados individualmente en sus cajas, con agua y alimento *ad libitum*

Crisis inducidas con PTZ

Fue utilizado el modelo de ictogénesis con PTZ descrito por Lüttjohann (2009). Suministrando PTZ vía i.p (20 mg/Kg) y dosis subsecuentes (10 mg/Kg), cada 10 min hasta que la rata alcanzara el estado epiléptico.

Registro del EEG

Se llevó a cabo un registro del EEG por 10 min de línea base y durante todo el procedimiento de PTZ en una cámara de registro de 51cm × 27.5cm × 30cm, mediante un polígrafo GRASS 78D. Las señales obtenidas fueron digitalizadas usando un sistema de adquisición analógica-digital (ADQCH8) diseñado en nuestro laboratorio (Valdés-Cruz, 2007).

Histología

Al terminar los procedimientos experimentales, los animales fueron eutanizados y perfundidos por vía intracardiaca con buffer de fosfatos y paraformaldehído al 4% para fijar y extraer el cerebro. Una vez extraído el cerebro se mantuvo sumergido por 7 días en el paraformaldehído; para realizar cortes histológicos coronales de 100 μm con un vibrátomo, para comprobar la trayectoria de los electrodos. Los cortes se colocaron en portaobjetos gelatinados y se realizó la técnica de tinción de Nissl. Al finalizar el procedimiento de tinción, los cortes fueron digitalizados para verificar el sitio de registro.

Procedimiento

Todos los animales un día antes de iniciar el protocolo fueron separados en cajas individuales, 25 días previos a la cirugía para el ECI y/o aplicación de FLX. En todos los grupos, el sometimiento a la PAA fue en los días 8 y 16 y la PNF en el día 23. Además, después de la implantación de los electrodos todas las ratas tuvieron entre 7-8 días de recuperación en su caja de confinamiento, donde estuvieron hasta la aplicación del modelo PTZ (Figura 5).

Se formaron 5 grupos con las siguientes características:

1. Grupo Control (n = 8): fueron sometidos a la prueba PNF
2. Grupo Control (n = 8): fueron sometidos a la cirugía para la colocación de electrodos, y les fue aplicado el modelo de PTZ.
3. Grupo EC IPTZ (n = 8): se les aplicó protocolo de ECI 21 días, la PAA y la PNF. Se les colocaron los electrodos y después de la recuperación, se les aplicó el modelo de PTZ.

4.FLXPTZ (n = 8): la inyección de Fluoxetina (20mg/Kg) se aplicó por 21 días. Las pruebas de PAA, PNF, el implante de electrodos y el modelo PTZ, se aplicaron como en el grupo anterior

5.ECIFLXPTZ (n = 8): Se les aplicó de manera concomitante el protocolo de ECI 21 días y la Fluoxetina, ésta se inyectó 2 h previas a la exposición al estímulo estresante correspondiente. El resto de los procedimientos fueron aplicados igual que en los grupos anteriores.

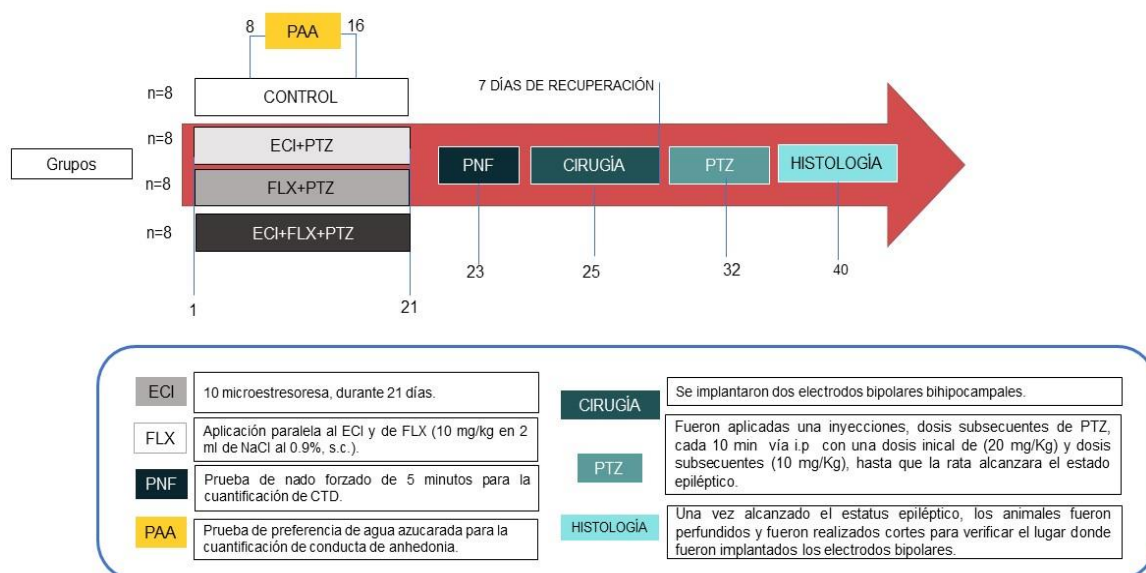


Figura 5: Grupos y línea del tiempo utilizada en el experimento.

Estrés crónico impredecibles

Se llevó a cabo aplicando 10 microestresores impredecibles, por un periodo 21 días en el orden que se muestra en la figura 6 para la inducción de CTD que resultan en una desregulación del HPA (Willner, 2017).



Figura 6. Tipo de estresor y orden de aplicación de los estímulos.

Aplicación de fluoxetina

Se llevó a cabo a través de una inyección aplicada de manera subcutánea: 10 mg/Kg en 2 ml de NaCl al 0.9%, cada 24 horas en el grupo FLX y en le ECI-FLX dos horas antes de la aplicación del estresor.

Aplicación de PTZ

Diez minutos después de iniciar el registro del EEG, se suministró una inyección inicial de 20 mg/Kg y dosis subsecuentes de 10 mg/Kg cada 10 min hasta que la rata alcanzara el estado epiléptico, definido por presencia de crisis convulsivas generalizadas por 5 min o sin recuperación.

Análisis de las conductas tipo depresivas

La conducta de anhedonia se cuantificó con el porcentaje de consumo de agua azucarada en los días 7 y 14 durante el ECI. En la PNF se analizó el tiempo, en cuentas de cinco segundos, que los animales muestran las conductas de inmovilidad, nado o escalamiento en los cinco minutos de la prueba.

Análisis de la actividad convulsiva

De la actividad convulsiva se analizó la latencia y número de dosis de PTZ para presentar espigas, paroxismos, CCG y estado epiléptico; siendo el tiempo que se transcurre desde la aplicación de la primera dosis de PTZ y el número de dosis necesarias de éste para la aparición en el EEG de las variables señaladas respectivamente. Además, se analizó la duración total de la actividad paroxística, número total de paroxismos, número y duración acumulada de las crisis convulsivas

Análisis Estadístico

El análisis fue realizado con el paquete estadístico SPSS 20 para WINDOWS, utilizando ANOVA de un factor con las pruebas *post-hoc* de Tukey para varianzas homogéneas y de Games-Howell para variables no homogéneas.

Resultados

Histología

En los animales considerados en el estudio el análisis histológico de la posición de los electrodos verificó su ubicación en la zona del giro dentado del hipocampo dorsal de manera bilateral (Figura 7).

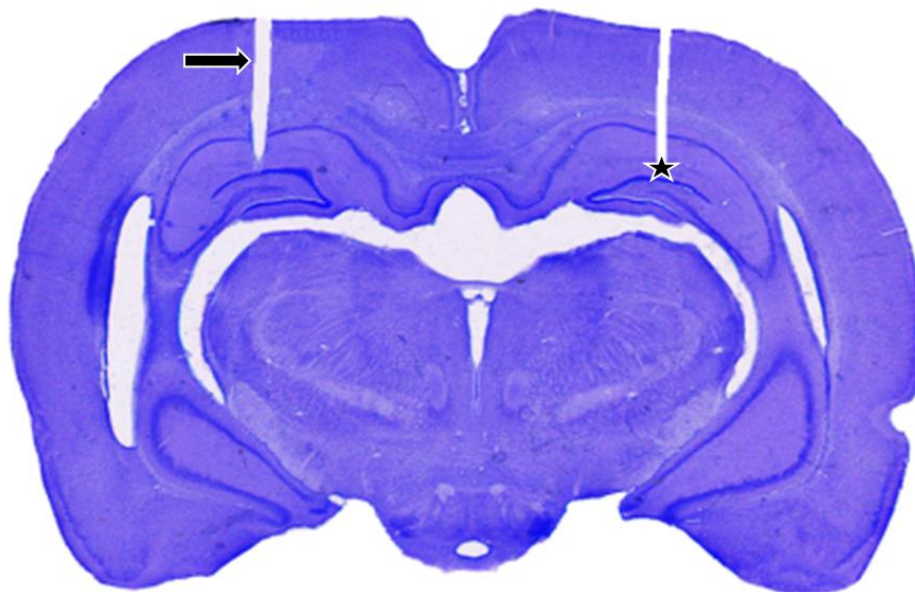


Fig. 7. Fotografía de un corte coronal de 100 micras de grosor. La flecha muestra la trayectoria del electrodo y el asterisco sitio de registro en la zona del giro dentado del hipocampo dorsal.

La aplicación de ECI produce anhedonia a partir de la segunda semana, la aplicación de ECI y FLX disminuyen el número de crisis previas antes del estado epiléptico. Sin embargo, la aplicación de la FLX sola provoca una mayor duración acumulada y promedio de las CC.

Prueba de preferencia agua azucarada

Se analizó el porcentaje de consumo de agua azucarada con la finalidad de encontrar el momento en el que la aplicación del ECI tenía impacto sobre la conducta de anhedonia. Se encontró que en el día 16 la diferencia entre todos los grupos y FLX fueron significativas ($p < 0.05$) (Figura 8).

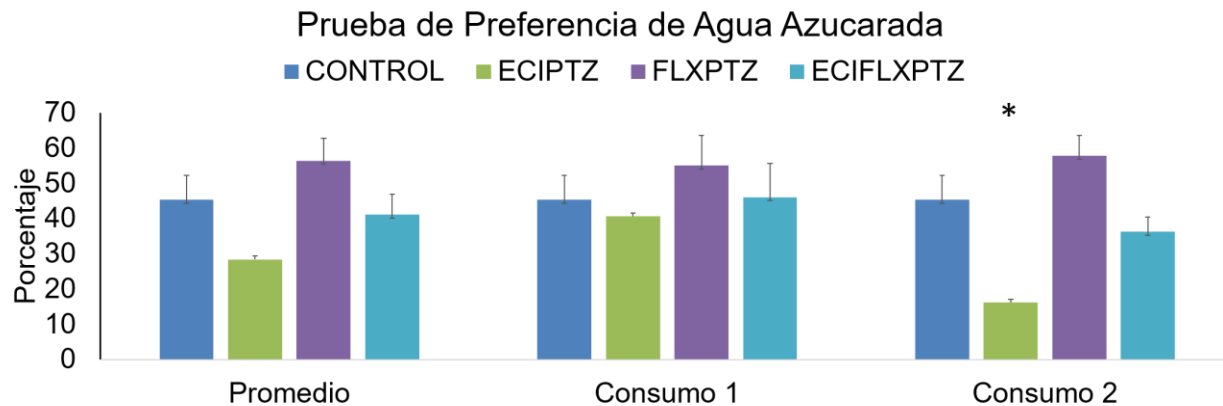


Fig. 8 Porcentaje de consumo de agua azucarada. Nótese la disminución de consumo de agua azucarada en la segunda semana en el grupo que no recibió FLX (* $p < 0.05$ ANOVA de un factor, post hoc Tukey).

En la PAA se puede observar como a la segunda semana de aplicación del protocolo de ECI hay una reducción significativa del consumo de agua azucarada, efecto que se ve revertido con la aplicación de FLX. En el caso de los grupos a los que se les aplicó FLX no se mostró un consumo bajo de agua azucarada.

Prueba de Nado Forzado

La PNF se aplicó con el objetivo de cuantificar el efecto que tenían los tratamientos de ECI y FLX sobre las conductas tipo depresivas y se encontró fue que existe un aumento de nado en el grupo al que le aplicamos ambos tratamientos y una reducción de conducta de lucha en el grupo ECI en comparación con el grupo PTZ (Fig. 9).

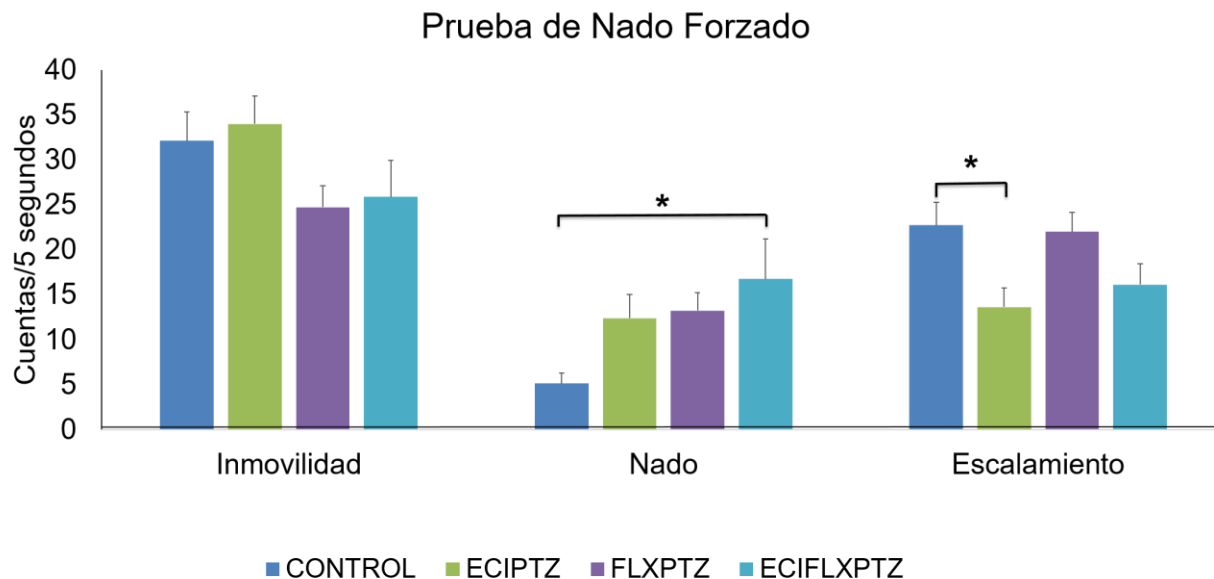


Fig. 9. Cuenta por cada 5 segundos en la PNF. Nótese el aumento de nado en el grupo ECIFLXPTZ y la disminución del escalamiento en el grupo ECI ambos comparados con el control (* $p < 0.05$ ANOVA de un factor post hoc Tukey).

CCG antes del estado epiléptico

El número de crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas necesarias para alcanzar el estado epiléptico permite observar la diferencia de la gravedad de las crisis entre grupos. En este caso se observó que existe una disminución de todos los grupos con respecto al grupo PTZ lo que significa que los tratamientos aplicados de ECI y FLX agravan las CCG. La aplicación de FLX y el ECI reduce la susceptibilidad a las crisis convulsivas (Figura 10).

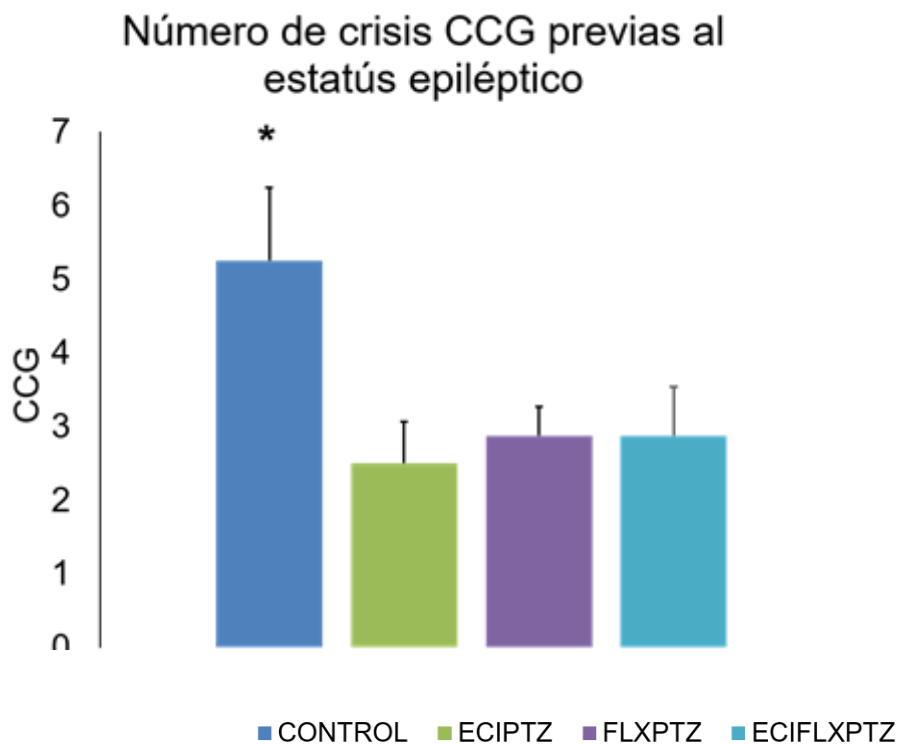


Fig. 10. Obsérvese el número de crisis previas a presentarse el estado epiléptico en el grupo control (* $p < 0.05$ ANOVA de un factor post hoc Tukey).

Duración acumulada y duración promedio

La duración acumulada y promedio antes del estado epiléptico indica la gravedad de las CCG, en este caso se puede observar un aumento en estas duraciones lo cual significa que existe un mayor grado de gravedad en las CCG con la aplicación de FLX (Figuras 11 A y B).

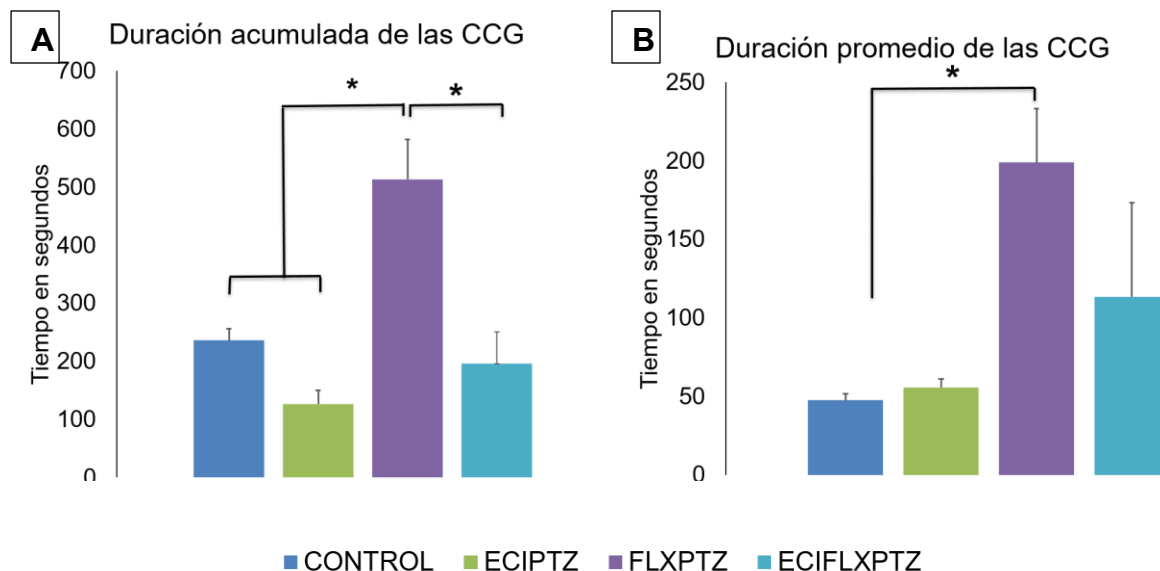


Fig. 11. A. Duración acumulada de todas las CCG, nótese el incremento en el grupo FLXPTZ. B. Duración promedio de las CCG, obsérvese el mayor promedio en el grupo FLXPTZ (* $p < 0.05$ ANOVA de un factor post hoc Games Howell).

Discusión

Con aplicación del ECI se produce anhedonia a partir de la segunda semana, así como la disminución de las conductas de escalamiento (lucha), que no están presentes en los grupos a los que se les aplicó FLX; la aplicación de FLX sola indujo un aumento en la gravedad y la duración de las crisis convulsivas. Además, con la aplicación del ECI simultánea del ECI y la FLX se disminuyen el número de dosis de PTZ antes del estado epiléptico.

Efecto del ECI y de la FLX en las pruebas conductuales

El ECI produce una alta actividad en el sistema límbico que resulta en la pérdida neuronal en el complejo basolateral de la amígdala, moduladora de las neuronas dopaminérgicas en el núcleo *accumbens*, por lo que si se ve afectada hay una menor actividad en el mismo que se refleja en la disminución de la motivación resultando en anhedonia (Sierra,

2005). Se ha documentado, en análisis clínicos de orina, una disminución el ácido homovanílico, un metabolito de la DA que es utilizado como marcador biológico de la disponibilidad de DA en el cerebro. Estas irregularidades provocadas por el ECI se ven reflejadas en la conducta de anhedonia con un menor consumo de agua azucarada (Lambert et al., 2000). Por otro lado, los protocolos de estrés como el ECI producen pérdida neuronal en el LC que impide el correcto funcionamiento del sistema noradrenérgico involucrado en conductas de lucha y escape como la conducta escalamiento en la PNF (Bernard, 1997). Dichas conductas no se encuentran presentes en los grupos a los que les fue administrada la FLX, ya que ésta aumenta los niveles de NA y DA a través del bloqueo indirecto de sus transportadores (Stahl, 2013) así como al antagonismo al receptor 5HT-2C que modula la actividad de la dopaminérgica (Alex et al., 2005).

La FLX es segura y de alta eficacia para prevenir la instalación de las conductas tipo depresivas pues no se ve afectada la farmacodinamia durante la aplicación del modelo del ECI y por tanto su aplicación provoca que sea menor la expresión de estas conductas (Cheer & Goa, 2001).

Efecto del ECI y la FLX sobre las Crisis Convulsivas

Los grupos que tuvieron tratamientos con ECI y FLX recibieron una menor cantidad de dosis de PTZ previas al estado epiléptico. Sin embargo, los grupos sometidos a ECI no presentaron una mayor duración promedio y acumulada en comparación con los grupos a los que se les aplicó FLX, lo que sugiere que podrían existir dos mecanismos independientes de susceptibilidad a generar crisis convulsivas. En los grupos sometidos a ECI se debería a que hay una disminución de GABA provocada por pérdida de

interneuronas hipocampales que generan conexiones aberrantes (Zanirati et al., 2018) inducida a por la hipersecreción de glucocorticoides durante periodos prolongados de estrés (Mayanagi & Earl Walker, 1974), que provoca un incremento en la excitabilidad neuronal (Hill et al., 2012).

El efecto de la FLX sobre las crisis convulsivas es controversial, ya que en algunos estudios es proconvulsivante y en otros estudios es anticonvulsivante, esto debido a que la FLX modifica el funcionamiento de los receptores 5HT bloqueando el transportador de 5-HT y en menor medida el de NA y DA (Jacobs & Azmitia, 1992b). Pese a que la aplicación crónica de FLX no reduce el umbral de las crisis convulsivas durante el proceso de epileptogénesis producto del *Kindling*, produce crisis más graves que podrían estar relacionadas, no sólo con los receptores 5HT, sino también con los procesos inflamatorios sobre los que los ISRS también tienen afinidad (Cardamone et al., 2014). Además, se ha reportado que en la aplicación de diferentes dosis de FLX después de la inducción de crisis convulsivas con penicilina, en la aplicación de dosis bajas y moderadas de FLX se genera una reducción de la gravedad de las crisis convulsivas, lo que está relacionado con el aumento del receptor de GABA-A en CA1, CA2 y en el giro dentado del hipocampo, así como a la inhibición de los canales dependientes de voltaje Na⁺ y Ca²⁺ involucrados en la excitabilidad neuronal; por el contrario dosis altas de FLX, es decir mayores a 20 mg/Kg aumentaron la gravedad de las crisis convulsivas en el EEG, ya que las altas concentraciones de FLX inhiben los canales dependientes de voltaje de Kv3,1 y K⁺ (Aygün, 2019).

Se observó menos tiempo para presentar estado epiléptico y mayor duración de CC. El efecto proconvulsivo también fue observado cuando se indujeron CC con la aplicación de

penicilina en la corteza sensoriomotora y con la utilización de FLX posterior a la inducción de las crisis (Aygün, 2019). Por otra parte, aplicando FLX de manera crónica facilita la epileptogénesis inducida por *Kindling* eléctrico amigdalino (Cardamone et al., 2014). Los tres modelos de inducción de crisis parten de mecanismos fisiológicos distintos y diferente temporalidad. Sin embargo, en los tres modelos la FLX tiene un efecto que favorece las crisis, lo que induciría que puede haber tanto efectos a corto plazo como a largo plazo sobre la CC.

La aplicación de fármacos más selectivos a serotonina como el escitalopram podría resolver incógnitas sobre la participación de 5-HT en las CC. Otros métodos de análisis que ofrezcan datos sobre las concentraciones de 5-HT al momento de la crisis y la actividad del núcleo del rafe en el estado epiléptico podría proporcionar datos acerca del papel que tiene el aumento de las concentraciones de 5-HT en la comunicación celular en las CC.

El contraste de diversos métodos puede aclarar los hallazgos de los efectos que tienen los ISRS sobre las crisis (L. Cardamone et al., 2013). Las controversias sobre el efecto de la FLX en las crisis convulsivas y epilépticas en animales podrían ser consecuencia de diversos factores, algunos de ellos son el esquema y método de aplicación de la FLX y los modelos utilizados para provocar las crisis convulsivas y epilépticas en modelos animales, así como los métodos de análisis, por lo que es necesario estudiar el efecto de otros ISRS y modelos de generación de conductas tipo depresivas y crisis convulsivas y epilépticas.

La fluoxetina para el tratamiento de personas con depresión es seguro y eficaz. Sin embargo, en las personas con epilepsia que no se tenga la certeza de padecer depresión,

el uso de la fluoxetina debe de ser cuidadoso, porque se mostró que agrava algunos aspectos de las crisis convulsivas. No obstante, en pacientes con comorbilidad depresión-epilepsia, es seguro porque no se afecta el efecto antidepresivo y podría tener un efecto ya que disminuye el número de crisis.

Conclusión

La FLX es segura y eficaz en la comorbilidad, debido a que disminuye tiempo para llegar al estado epiléptico retrasando el proceso de ictogénesis. Sin embargo, su uso en sujetos experimentales que no presentan conductas tipo depresivas es contraproducente ya que agrava las crisis convulsivas y reduce el tiempo para llegar al estado epiléptico.

Referencias

- Albert, P. R. (2012). Transcriptional regulation of the 5-HT_{1A} receptor: Implications for mental illness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1601), 2402–2415. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0376>
- Alex, K. D., Yavarian, G. J., McFarlane, H. G., Pluto, C. P., & Pehek, E. A. (2005). Modulation of dopamine release by striatal 5-HT_{2C} receptors. *Synapse*, 55(4), 242–251. <https://doi.org/10.1002/syn.20109>
- American Psychiatric Association (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)*.
- Auer, D. P., Pütz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J., & Holsboer, F. (2000). Reduced

- glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, 47(4), 305–313. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00159-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00159-6)
- Aygun, H. (2019). The effect of fluoxetine on penicillin-induced epileptiform activity. *Epilepsy and Behavior*, 95, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.050>
- Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P., & Jakus, R. (2007). Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, 100(4), 857–873. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x>
- Barnes, N. M., & Sharp, T. (1999). 5-HTR_review_Neurophar.pdf. *Neuropharmacology*, 38, 1083–1152. www.elsevier.com/locate/neuropharm
- Berenzon, S., Lara, M. A., Robles, R., & Medina-Mora, M. E. (2013). Depresión: Estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud Pública de México*, 55(1), 74–80. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342013000100011>
- Bernard, R., Kerman, I. A., Thompson, R. C., Jones, E. G., Bunney, W. E., Barchas, J. D., Schatzberg, A. F., Myers, R. M., Akil, H., & Watson, S. J. (2011). Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression. *Molecular Psychiatry*, 16(6), 634–646. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.44>
- Bogdanova, O. V., Kanekar, S., D'Anci, K. E., & Renshaw, P. F. (2013). Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiology and Behavior*, 118, 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.012>

- Cardamone, L., Salzberg, M. R., O'Brien, T. J., & Jones, N. C. (2013). Antidepressant therapy in epilepsy: Can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *British Journal of Pharmacology*, *168*(7), 1531–1554. <https://doi.org/10.1111/bph.12052>
- Cardamone, Lisa, Salzberg, M. R., Koe, A. S., Ozturk, E., O'Brien, T. J., & Jones, N. C. (2014). Chronic antidepressant treatment accelerates kindling epileptogenesis in rats. *Neurobiology of Disease*, *63*, 194–200. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.020>
- Ceyhan, M., Kayir, H., & Uzbay, I. T. (2005). Investigation of the effects of tianeptine and fluoxetine on pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Journal of Psychiatric Research*, *39*(2), 191–196. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.06.002>
- Cheer, S. M., & Goa, K. L. (2001). Fluoxetine: A review of its therapeutic potential in the treatment of depression associated with physical illness. *Drugs*, *61*(1), 81–110. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161010-00010>
- Cheetham, S. C., Crompton, M. R., Katona, C. L. E., & Horton, R. W. (1990). Psychopharmacology Brain 5-HT binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology*, *102*, 544–548.
- Cox, B. M., Alsawah, F., Mcneill, P. C., Galloway, M. P., & Perrine, A. (2012). Unpredictable Stress in the Rat. *Behavioural Brain Research*, *220*(1), 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.038>. Neurochemical
- Domínguez-Zuñiga, P. (2018). Efecto de la estimulación eléctrica transcraneal focal sobre la epileptogénesis en ratas de la cepa Wistar. Tesis para obtener el título de

licenciado en Psicología. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM.

Drevets, W. C., Frank, E., Price, J. C., Kupfer, D. J., Holt, D., Greer, P. J., Huang, Y., Gautier, C., & Mathis, C. (1999). PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological Psychiatry*, 46(10), 1375–1387. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00189-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00189-4)

DSM-V. (2016). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. In *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.05530-9>

Duval, F., González, F., & Rabia, H. (2010). Neurobiology of stress. In *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria* (Vol. 48, Issue 4). <https://doi.org/10.4067/S0717-92272010000500006>

Epps, S. A., & Weinshenker, D. (2013). Rhythm and blues: Animal models of epilepsy and depression comorbidity. *Biochemical Pharmacology*, 85(2), 135–146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.08.016>

Ferrero, A. J., Cereseto, M., Reinés, A., Bonavita, C. D., Sifonios, L. L., Rubio, M. C., & Wikinski, S. I. (2005). Chronic treatment with fluoxetine decreases seizure threshold in naïve but not in rats exposed to the learned helplessness paradigm: Correlation with the hippocampal glutamate release. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(5), 678–686. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.04.013>

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G.

- W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Galán, E. & Maldonado, C. (2015). *EVOLUCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS EN LA HISTORIA RECIENTE* [Universidad Complutense]. [http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/EVA GALAN RAMOS.pdf](http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/EVA_GALAN_RAMOS.pdf)
- Gorwood, P. (2008). Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(3), 291–299.
- Grimonprez, A., Raedt, R., Portelli, J., Dauwe, I., Larsen, L. E., Bouckaert, C., Vonck, K. (2015). The antidepressant-like effect of vagus nerve stimulation is mediated through the locus coeruleus. *Journal of Psychiatric Research*, *68*, 1–7. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.05.002
- 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. *Neuroscience Biobehavior Review*, *36*(9), 2085–2117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001>. Neurobiology
- Hopko, D. R., Hopko, S. D., & Lejuez, C. W. (2007). Mood disorders. *Functional Analysis in Clinical Treatment*, *July*, 307–334. <https://doi.org/10.1016/B978-012372544-8/50017-3>
- Huang, R. Q., Bell-Horner, C. L., Dibas, M. I., Covey, D. F., Drewe, J. A., & Dillon, G. H. (2001). Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptors: Mechanism and site of action. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *298*(3), 986–995.

- Jacobs, B. L., & Azmitia, E. C. (1992a). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 72(1), 165–230.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.1.165>
- Jacobs, B. L., & Azmitia, E. C. (1992b). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 72(1), 165–230.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.1.165>
- Jobe, P. C., Mishra, P. K., Adams-Curtis, L. E., Deoskar, V. U., Ko, K. H., Browning, R. A., & Dailey, J. W. (1995). The Genetically Epilepsy-Prone Rat (GEPR). *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 16(1–2), 91–99.
<https://doi.org/10.1007/BF02229080>
- 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.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5042>
- Kanner, A. M. (2003a). Depression in epilepsy: Prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry*, 54(3), 388–398.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00469-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00469-4)
- Kanner, A. M. (2003b). Depression in epilepsy: Prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry*, 54(3), 388–398.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00469-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00469-4)
- Kanner, A. M. (2016). Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders? *Epilepsy and Behavior*, 64, 306–308.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.040>

Kanner, A. M., & Palac, S. (2002). Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2(4), 365–372.

<https://doi.org/10.1007/s11910-002-0012-7>

Katz, R. J., & Baldrighi, G. (1982). A further parametric study of imipramine in an animal model of depression. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 16(6), 969–972.

[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90054-5](https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90054-5)

Katz, R. J., & Hersh, S. (1981). Amitriptyline and scopolamine in an animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 5(2), 265–271.

[https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90008-7](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90008-7)

Krahl, S. E., Clark, K. B., Smith, D. C., & Browning, R. A. (1998). Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 39(7), 709–714. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01155.x>

Lambert, G., Johansson, M., Ågren, H., & Friberg, P. (2000). Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: Evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57(8), 787–793. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.8.787>

Lanoix, D., & Plusquellec, P. (2013). Adverse effects of pollution on mental health: the stress hypothesis. *OA Evidence-Based Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.13172/2053-2636-1-1-572>

Leonard, B. E. (1997). Noradrenaline in basic models of depression. In *European Neuropsychopharmacology* (Vol. 7, Issue SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/S0924->

977X(97)00415-X

Libet, B., Gleason, C. A., Wright, E. W., & Feinstein, B. (1977). Suppression of an Epileptiform Type of Electro cortical Activity in the Rat by Stimulation in the Vicinity of Locus Coeruleus. *Epilepsia*, *18*(4), 451–462. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1977.tb04991.x>

López, J. F., Liberzon, I., Vázquez, D. M., Young, E. A., & Watson, S. J. (1999). Serotonin 1A receptor messenger RNA regulation in the hippocampus after acute stress. *Biological Psychiatry*, *45*(7), 934–937. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00224-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00224-8)

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. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>

Lüttjohann, A., Fabene, P. F., & van Luijelaar, G. (2009). A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiology and Behavior*, *98*(5), 579–586. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.09.005>

Manji, H. K., Quiroz, J. A., Sporn, J., Payne, J. L., Denicoff, K., Gray, N. A., Zarate, C. A., & Charney, D. S. (2003). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry*, *53*(8), 707–742. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00117-3)

Mayanagi, Y., & Earl Walker, A. (1974). Experimental temporal lobe epilepsy. *Brain*, *97*(3), 423–446. <https://doi.org/10.1093/brain/97.3.423>

McIntyre, D. C., & Edson, N. (1981). Facilitation of amygdala kindling after norepinephrine

depletion with 6-hydroxydopamine in rats. *Experimental Neurology*, 74(3), 748–757.

[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(81\)90248-X](https://doi.org/10.1016/0014-4886(81)90248-X)

Medina, A., & Escobar, M. (2002). Sistema glutamatergico, primera parte: sinaptologia, homeostasis y muerte celular. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 31(3), 193–218.

Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 13(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>

Organización Mundial de la Salud OMS. (2018). Reporte sobre la Depresión.

Organización Panamericana de la Salud, OPS. (2017). *Informe de la epilepsia*.

Papp, M., Willner, P., & Muscat, R. (1991). An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*, 104(2), 255–259. <https://doi.org/10.1007/BF02244188>

Pelkey, K. A., Chittajallu, R., Craig, M. T., Tricoire, L., Wester, J. C., & McBain, C. J. (2017). Hippocampal gabaergic inhibitory interneurons. *Physiological Reviews*, 97(4), 1619–1747. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2017>

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. *Epilepsia*, 51(SUPPL. 3), 110–114. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02623.x>

Racine, R., Okujava, V., & Chipashvili, S. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation: III. Mechanisms. *Electroencephalography and Clinical*

Neurophysiology, 32(3), 295–299. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90178-2](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90178-2)

Raju, S. S., Noor, A. R., Gurthu, S., Giriappanavar, C. R., Acharya, S. B., Low, H. C., & Quah, S. H. (1999). Effect of fluoxetine on maximal electroshock seizures in mice: Acute vs chronic administration. *Pharmacological Research*, 39(6), 451–454. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0466>

Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Martínez-Juarez, I. E., Orozco-Suárez, S., Escalante-Santiago, D., Feria-Romero, I. A., Zavala-Tecuapetla, C., Cisneros-Franco, J. M., Buentello-García, R. M., & Cienfuegos, J. (2015). Gabaergic alterations in neocortex of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy can explain the comorbidity of anxiety and depression: The potential impact of clinical factors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(JAN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00442>

Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Villeda-Hernández, J., Mújica, M., Cisneros-Franco, J. M., López-Gómez, M., Zavala-Tecuapetla, C., Frías-Soria, C. L., Segovia-Vila, J., & Borsodi, A. (2012). Dopamine abnormalities in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 45(1), 499–507. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.09.006>

Sarkisian, M. R. (2001). Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders. *Epilepsy and Behavior*, 2(3), 201–216. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0193>

Sarkisova, K. Y., Kulikov, M. A., Midzyanovskaya, I. S., & Folomkina, A. A. (2008). Dopamine-dependent nature of depression-like behavior in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 38(2), 119–128.

<https://doi.org/10.1007/s11055-008-0017-z>

Sierra, E. C.-F. C. P. de L. (2005). Neurotransmisores del sistema límbico. *Salud Mental*, 28(6), 27–32.

Smith, D. J., & Blackwood, D. H. R. (2004). Depression in young adults. *Advances in Psychiatric Treatment*, 10(1), 4–12. <https://doi.org/10.1192/apt.10.1.4>

Southam, E., Kirkby, D., Higgins, G. A., & Hagan, R. M. (1998). Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *European Journal of Pharmacology*, 358(1), 19–24. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00580-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00580-9)

Stahl, S. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology* (Cambridge (ed.)).

Tellez, J. (2000). La Noradrenalina Su Rol En La Depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 29(1), 50–73. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v29n1/v29n1a06.pdf>

Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S., & Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, Valdés-Cruz Alejandro, Díaz-Jiménez Alejandra, Garay-Cortes Beatriz Alejandra, González-Méndez Dieter Uriel, Martínez-Montalvo Mario Gabriel, Domínguez-Zúñiga Pablo. Differential effects of fluoxetine and citalopram treatments on seizure susceptibility and depressive-like behavior in an animal model of epilepsy and depression comorbidity. Society for Neuroscience 47th Annual Meeting. Washington D. C., USA. Noviembre 11-15 2017.

Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madrigal VM, Martínez-Vargas D, Fernández-Mas R, A.-A. S. (2008). (2007). Long-term changes in sleep and electroencephalographic activity by

- chronic vagus nerve stimulation in cats. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 3(32), 828–834. <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.12.020>
- 56(10), 1515–1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- Valderas, J. M., Starfi, B., & Sibbald, B. (2009). Understanding Health and Health Services. *Annals Of Family Medicine*, 7(4), 357–363. <https://doi.org/10.1370/afm.983>. Martin
- Van Riel, E., Meijer, O. C., Steenbergen, P. J., & Joëls, M. (2003). Chronic unpredictable stress causes attenuation of serotonin responses in cornu ammonis 1 pyramidal neurons. *Neuroscience*, 120(3), 649–658. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00355-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00355-5)
- Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: A 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134(4), 319–329. <https://doi.org/10.1007/s002130050456>
- Willner, P. (2017). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*, 6, 78–93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>
- Wolff, J. L., Starfield, B., & Anderson, G. (2002). Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of Internal*

Medicine, 162(20), 2269–2276. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2269>

Zanirati, G., Azevedo, P. N., Venturin, G. T., Greggio, S., Alcará, A. M., Zimmer, E. R., Feltes, P. K., & DaCosta, J. C. (2018). Depression comorbidity in epileptic rats is related to brain glucose hypometabolism and hypersynchronicity in the metabolic network architecture. *Epilepsia*, 59(5), 923–934. <https://doi.org/10.1111/epi.14057>