



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**CARRERA DE PSICOLOGÍA**

**EFFECTO RECÍPROCO ENTRE LAS CONDUCTAS  
TIPO DEPRESIVAS Y LA EPILEPTOGÉNESIS EN UN  
MODELO EXPERIMENTAL**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A :  
BEATRIZ ALEJANDRA GARAY CORTES**

JURADO DE EXAMEN:

TUTOR: DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ

COMITÉ: LIC. FÉLIX RAMOS SALAMANCA

DR. LILIA MESTAS HERNÁNDEZ

DR. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL

MTRA. EMMA PATRICIA PÉREZ HERNÁNDEZ



**CIUDAD DE MÉXICO**

**MAYO, 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**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 está 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 de los señores Alfredo Martínez Rojas y Alejandro Rubio Luviano.



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, mis padres y mis hermanos, por el apoyo y la motivación.

A la familia que escogí, los amigos que han estado ahí hasta el final: Itzel, Alejandra, Aide, Nancy, Karen, Marcela, Paco, Chucho, Erik, Nanys; por los momentos y el tiempo.

A la familia que encontré en el laboratorio Ana, Mario y Pablo, por compartir tantas platicas, risas, conocimiento y aprendizaje, por creer y confiar en mí.

A mis compañeros del laboratorio, Gerardo, Dona, Adrián, Ale y Dieter.

Al doctor Alejandro Valdés, por la confianza y el apoyo que siempre me has ofrecido, por brindarme la oportunidad de aprender más y abrirme las puertas del laboratorio.

A los doctores Víctor y David y a los ingenieros Salvador y Rodrigo, gracias por compartir un poco de lo que conocen y saben.

---

## Abreviaturas

ACTH	Hormona liberadora adrenocorticotropa
ANOVA	Análisis de varianza
ATL	Área tegmental Lateral
ATV	Área tegmental ventral
BLA	Amígdala basolateral
CeA	Amígdala central
CIT	Citalopram
CPF	Corteza prefrontal
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
EEG	Electroencefalograma
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
GS	Glutamina sintetasa
HPA	Eje hipófisis-pituitaria-adrenal
IMAO	Inhibidores de la monoamino oxidasa
ISRN	Inhibidor selectivo de recaptura de noradrenalina
ISRS	Inhibidor selectivo de recaptura de serotonina
KEA	Kindling eléctrico amigdalino
LC	Locus coeruleus
MAO	Monoamino oxidasa
CPFm	Corteza prefrontal medial
MSO	Sulfoximin metionina
NAc	Núcleo accumbens
NR	Núcleos del rafe
PD	Postdescarga
PNF	Prueba de nado forzado
TDM	Trastorno depresivo mayor

---

# ÍNDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>9</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>1. EPILEPSIA.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Definición.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 Clasificación .....</b>	<b>16</b>
<b>1.3 Epilepsia del lóbulo temporal.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4 Mecanismos de la ELT .....</b>	<b>20</b>
1.4.1 Estructuras .....	21
1.4.2 Neurotransmisores .....	21
1.4.2.1 Glutamato.....	22
1.4.2.2 GABA .....	23
1.4.2.3 Serotonina .....	24
1.4.2.4 Noradrenalina.....	25
1.4.2.5 Dopamina .....	26
<b>1.5 Kindling Eléctrico Amigdalino.....</b>	<b>27</b>
<b>2. DEPRESIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>2.1 Definición y diagnóstico .....</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Neurobiología de la depresión .....</b>	<b>32</b>
2.2.1 Estructuras .....	33
2.2.1.1 Circuito de recompensa.....	33
2.2.1.2 Sistema límbico .....	34
2.2.1.3 Eje Hipófisis-Pituitaria-Adrenal.....	34
2.2.1.4 Corteza prefrontal .....	35
2.2.2 Neurotransmisores .....	35
2.2.2.1 Monoaminas.....	35
2.2.2.1.1 Serotonina.....	35
2.2.2.1.2 Noradrenalina.....	36
2.2.2.1.3 Dopamina.....	37
2.2.2.2 Aminoácidos.....	37
2.2.2.2.1 GABA y Glutamato .....	38
<b>2.3 Tratamiento.....</b>	<b>39</b>
<b>2.4 Prueba de Nado Forzado .....</b>	<b>41</b>
<b>3. COMORBILIDAD.....</b>	<b>43</b>

3.1 Definición de comorbilidad .....	44
3.2 Comorbilidad Epilepsia-Depresión .....	45
3.3 Mecanismos de la comorbilidad Epilepsia-Depresión.....	46
<b>4. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>50</b>
<b>5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....</b>	<b>52</b>
<b>6. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>54</b>
6.1 Animales .....	56
6.2 Cirugía estereotáxica .....	56
6.3 Kindling Eléctrico Amigdalino y registro electroencefalográfico .....	57
6.4 Prueba de nado forzado.....	57
6.5 Aplicación de CIT o VH .....	58
6.6 Análisis histológicos .....	58
6.7 Grupos experimentales.....	58
6.8 Análisis estadístico .....	59
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>
7.1 Histología.....	62
7.2 Kindling Eléctrico Amigdalino.....	62
7.3 Prueba de susceptibilidad a las crisis .....	64
7.4 Prueba de nado forzado.....	65
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>66</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>71</b>

## REFERENCIAS



## ÍNDICE TABLAS

<i>Tabla 1 Clasificación de las crisis 2010</i> .....	17
<i>Tabla 2 Estadios de Racine</i> .....	28

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1 Clasificación de las crisis 2016</i> .....	18
<i>Figura 2 Clasificación de síndromes epilépticos 2010</i> .....	19
<i>Figura 3 Estadios de Racine</i> .....	28
<i>Figura 4 Aspectos cronológicos de la comorbilidad</i> .....	44
<i>Figura 5 Línea de tiempo de procedimientos metodológicos</i> .....	60
<i>Figura 6 Histología</i> .....	62
<i>Figura 7 Severidad de las crisis</i> .....	63
<i>Figura 8 Prueba de Susceptibilidad a las Crisis</i> .....	64
<i>Figura 9 Prueba de Nado Forzado</i> .....	65

## RESUMEN

La depresión es un trastorno común en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Sin embargo algunos fármacos antidepresivos pueden tener efectos proconvulsivos. Los principales antidepresivos utilizados son los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), debido a que el sistema serotoninérgico presenta anomalías en la depresión, y también puede actuar como modulador de la actividad epiléptica. El objetivo del trabajo fue analizar el efecto de un ISRS, citalopram (CIT) sobre la conducta tipo depresiva inducida con la prueba de nado forzado (PNF) y las crisis convulsivas generalizadas (CCG) inducidas con el kindling eléctrico amigdalino (KEA). Se utilizaron 42 ratas macho Wistar, implantadas con un electrodo tripolar en la amígdala del lóbulo temporal y electrodos epidurales en las cortezas prefrontales. El KEA consistió en un estímulo cada 24 h (1 s, 1 ms, 60 Hz, 250-500  $\mu$ A) hasta alcanzar tres CCG consecutivas (Kindled), 24 h después se aplicó la prueba de susceptibilidad a CCG. La conducta tipo depresiva se indujo con una pre-PNF durante 15 min y 24 h después se aplicó la PNF durante 5 min. La administración de CIT en dosis de 10 mg/kg en 2 ml de NaCl 9% como vehículo (VH) se realizó 3, 18 y 23 h posteriores a la pre-PNF. Se formaron siete grupos (n=7): 1) Control KEA, únicamente sometidas a KEA; 2) Control PNF, sólo sometidas a PNF; 3) KEA+PNF+CIT, después de alcanzar el Kindled se sometió a la PNF y se aplicó CIT; 4) KEA+PNF+VH después de alcanzar el Kindled se hizo la PNF y se aplicó el VH; 5) Sham+PNF+CIT implantado sin KEA, manipulado por 10 días, sometido a PNF y aplicación de CIT; 6) SHAM+PNF+VH implantado sin KEA, manipulado por 10 días, sometido a PNF y aplicación de VH; 7) KEA+CIT, después de alcanzar el Kindled se realizó la aplicación de CIT. 24 h después de terminar las pruebas conductuales, a los grupos sometidos a KEA se les realizó la prueba de susceptibilidad a las crisis. Se analizó el tiempo de inmovilidad, nado y escalamiento de la PNF; la severidad de las CCG y susceptibilidad a las crisis. Se observó una disminución de inmovilidad en el grupo KEA+VH+PNF comparado con el Control PNF ( $p < 0.001$ ), KEA+CIT+PNF ( $p < 0.002$ ) y SHAM+PNF+CIT ( $p < 0.005$ ); además de un aumento de nado en el grupo KEA+VH+PNF comparado con los demás grupos ( $p$

< 0.05). En la prueba de susceptibilidad a las crisis todos los grupos mostraron disminución significativa de corriente necesaria para evocar espigas y CCG. Aunque el CIT se ha reportado en la literatura como un fármaco eficaz para la depresión, nuestros resultados sugieren que la presencia de crisis convulsivas inducidas con KEA interfiere con su efecto antidepresivo. El aumento de serotonina incrementa la excitabilidad neuronal, que ocurre con las CCG del KEA, lo que estaría asociado a la interferencia sobre la aparición de las conductas tipo depresivas. A su vez el CIT no tendría efecto en la susceptibilidad a las crisis debido a que este fármaco induce que la serotonina permanezca más tiempo activa a nivel extrasináptico, sin aumento en la síntesis o liberación. Asimismo, el CIT aumenta el tiempo de inmovilidad en las ratas con CCG. El citalopram incrementa los niveles extracelulares de serotonina y mejora la acción de autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> pero no tiene efecto sobre los receptores postsinápticos. Esto indica la participación de otros mecanismos en el tratamiento de síntomas depresivos en la comorbilidad epilepsia-depresión, por lo tanto la administración de un ISRS altamente selectivo puede tener efectos adversos en estas condiciones

# INTRODUCCIÓN

---

Las condiciones de comórbidas en pacientes con epilepsia tienen implicaciones del diagnóstico, tratamientos, costos médicos y calidad de vida de los pacientes. Las comorbilidades en epilepsia han sido consideradas como reflejo de complicación o consecuencia de las crisis, sin embargo en años recientes se han identificado múltiples factores de riesgo incluyendo el tratamiento antiepiléptico y las características asociadas a las crisis (Seidenberg, Franklin, Pulsipher, & Hermann, 2009.); aunque la sintomatología de los padecimientos sea completamente distinta pueden compartir mecanismos patógenos. La epilepsia y la depresión son manifestaciones episódicas y frecuentemente pasan simultáneamente (Rocha, Alonso-Vanegas, et al., 2014). En la comorbilidad con depresión se han teorizado diferentes mecanismos por los que se presentan juntas estos desórdenes. Sin embargo aún se desconoce el mecanismo exacto que comparten.

Los modelos animales son necesarios para entender los mecanismos causales de una patología y buscar terapias o tratamientos para erradicarlos, sin embargo no hay un modelo único de depresión. Un modelo puede definirse como un organismo o estado particular de un organismo que produce aspectos de una patología humana, proporcionando un cierto grado de validez predictiva. Por otro lado una prueba sólo proporciona una medida conductual o fisiológica diseñada para evaluar el efecto de una manipulación genética, farmacológica o ambiental (Yan, Cao, Das, Zhu, & Gao, 2010). Un modelo animal apropiado debe ofrecer la oportunidad de entender los mecanismos genéticos, moleculares y epigenéticos que llevan a la patología. Un modelo debe cumplir con tres criterios de validez:

1. Validez de apariencia, tener similitudes patofisiológicas y fenomenológicas
2. Validez de constructo, que su etiología sea comparable con la del padecimiento en humanos
3. Validez de predicción, debe tener tratamiento común que produzca cambios conductuales

Para un mejor entendimiento de la comorbilidad entre epilepsia y depresión los estudios clínicos no son suficientes, ya que presentan un limitado control de todas las variables psicosociales a las que se exponen los pacientes. Esto ha llevado a realizar modelos animales tanto de epilepsia como de depresión donde se pueden observar y manipular las diferentes variables. Los modelos experimentales de epilepsia tienen como objetivo mimetizar los signos de las crisis epilépticas y deben cumplir con algunos criterios:

- a) Tipo de crisis
- b) Cambios electroencefalográficos
- c) Fármacos utilizados
- d) Eficacia de anticonvulsivos

Pueden clasificarse por duración (crónico y agudo), causas de la actividad epiléptica (por sustancias químicas, estímulos físicos, alteraciones metabólicas o genéticas) y el tipo de actividad epiléptica (focal, generalizada, tónico-clónica, estatus epiléptico, etc). A pesar de que cada modelo ofrece ventajas específicas en el tipo de epilepsia que asimila, los modelos más estudiados son los que mimetizan las características de la ELT, ya que este tipo de epilepsia presenta altos índices de resistencia a tratamiento farmacológico y comorbilidad con diferentes trastornos psiquiátricos.

Los modelos de depresión han presentado limitantes por la complejidad del trastorno, por lo que los modelos experimentales se han concentrado en representar cambios conductuales que asemejen síntomas depresivos. Algunos de estos modelos producen cambios neuroquímicos que permiten analizar el papel de ciertas sustancias y sus alteraciones en la depresión; además los cambios conductuales son reversibles o modificables con la administración de algunos antidepresivos.

En el estudio de la comorbilidad epilepsia-depresión no hay un modelo específico validado, por lo que se usan modelos que reproduzcan sólo algunos aspectos de cada condición.

Los modelos de epilepsia más recurridos son los farmacológicos, por su facilidad para provocar crisis espontáneas y la rapidez con la que se presentan. Sin embargo el uso de estas sustancias en estudios de comorbilidad con depresión ha dado como

resultado datos contradictorios. Es necesario buscar métodos de investigación que permitan controlar la mayor parte de las variables involucradas en la comorbilidad. El modelo de kindling permite controlar el foco de inicio de las crisis, el proceso epileptógeno y la temporalidad de la inducción de conductas tipo depresivas con la prueba de nado forzado. Esta prueba además permite evaluar la eficacia de un antidepresivo y el efecto de este tipo de tratamientos sobre las crisis y la susceptibilidad a estas.

# 1. EPILEPSIA

---

La epilepsia es una enfermedad que afecta a millones de personas a nivel mundial, cerca de 50 millones de personas padecen algún tipo de epilepsia con diversas manifestaciones clínicas que tienen consecuencias tanto en la salud como en las esferas sociales de quien la presenta (OMS, 2015). Los primeros registros de crisis epilépticas se remontan a las antiguas culturas que la denotaban con connotaciones mágico religiosas; fue hasta la antigua Grecia donde Hipócrates la describe como una enfermedad cerebral.

Fue hasta el siglo XIX y XX cuando se concibió la idea de que la epilepsia se origina por descargas eléctricas en el cerebro. Posteriormente con el uso del electroencefalograma se inició el estudio formal de la enfermedad con lo que se han descubierto múltiples formas de esta patología y se han desarrollado diferentes teorías sobre su origen y sus consecuencias.

## 1.1 Definición

---

La epilepsia es una enfermedad cerebral caracterizada por una predisposición recurrente a generar crisis epilépticas, tiene consecuencias psicológicas, sociales, cognitivas y cerebrales; se manifiesta con crisis recurrentes y espontáneas así como por cambios electroencefalográficos. Una crisis epiléptica es un estado transitorio de signos y síntomas que se originan por un incremento y sincronización anormal de la actividad neuronal (Fisher, Acevedo, Arzimanoglou, Bogacz, Cross, et al., 2014; Fisher, 2015; López-meraz et al., 2009). La excitabilidad se refiere a la predisposición de una neurona o un grupo de neuronas para descargar cuando son estimuladas. La sincronización se refiere al disparo neuronal organizado para dar lugar a una respuesta efectiva funcionalmente. En condiciones normales, la actividad nerviosa se mantiene en un estado de equilibrio dinámico regulado por procesos neuronales inhibitorios y excitatorios (López-Meraz et al., 2009).

Este incremento en la excitabilidad neuronal ocurre principalmente por un desequilibrio de los mecanismos que regulan el control excitatorio e inhibitorio en



el sistema nervioso; estos procesos están regulados por GABA y glutamato. El GABA es el principal inhibidor de la actividad cerebral y el glutamato es el principal excitador. Aunque existen otros neurotransmisores involucrados en la epilepsia, el sistema glutamatérgico se ve sobre expresado mientras que el sistema GABAérgico se ve reducido. Las crisis epilépticas varían en sus manifestaciones clínicas, dependiendo del área cerebral involucrada (Menéndez & Izquierdo, 2005)

Las crisis pueden manifestarse por alteraciones motoras y/o sensoriales recurrentes, éstas pueden ser eventos aislados o agudos (no asociados con la epilepsia), o bien, crónicos y espontáneos (en la epilepsia). Además, las crisis epilépticas pueden subdividirse en crisis convulsivas y en crisis no convulsivas. Las primeras se caracterizan por presentar movimientos anormales del cuerpo o de las extremidades e incluyen las crisis clónicas, tónicas y tónico-clónicas. Las crisis clónicas consisten en contracciones musculares bruscas, masivas y bilaterales; las crisis tónicas (o extensión tónica) se caracterizan por la contracción y flexión sostenida de las extremidades anteriores y posteriores; durante las crisis tónico-clónicas se presentan los síntomas de ambos tipos de convulsiones. En crisis no convulsivas existe una alteración parcial o total de la capacidad de respuesta del sujeto y/o pérdida del tono postural e incluyen las crisis de ausencia, mioclónicas y atónicas. Las crisis mioclónicas consisten en una contracción muscular brusca y breve; en las crisis atónicas existe pérdida del tono postural y puede producirse una caída (López-Meraz et al., 2009).

La epilepsia existe, clínicamente, a partir de la primer crisis no provocada con alto riesgo de presentar una segunda crisis; sin embargo, el diagnóstico clínico requiere que se presente una segunda crisis no provocada en las siguientes 24 h (Fisher, Acevedo, Arzimanoglou, Bogacz, Cross et al., 2014) .

## **1.2 Clasificación**

---

Las crisis se han clasificado de diferentes maneras, en 2005 la ILAE (International League Against Epilepsy) clasificó las crisis en crisis parciales y crisis generalizadas; las crisis parciales pueden ser simples, cuando no hay pérdida de

la conciencia, o complejas, con pérdida de la conciencia. Además, la actividad epiléptica puede propagarse desde el foco a otras áreas y convertirse en una crisis parcial compleja o generalizada; estas crisis se denominaban crisis parcial secundariamente generalizada.

Por otro lado, las crisis generalizadas se dividen en convulsivas o no convulsivas. Las crisis convulsivas incluyen las tónicas, clónicas y tónico-clónicas. Las crisis no convulsivas incluyen las crisis de ausencia, crisis mioclónicas, tónicas y atónicas con o sin alteración o empeoramiento de la conciencia (Menéndez & Izquierdo, 2005).

En el 2010, la Comisión para la Clasificación y terminología desarrollo una nueva clasificación de las crisis y la epilepsia en la cual las crisis se dividen en parciales y generalizadas (Tabla 1).

Parciales
Simples
Con signos motores
Con síntomas somatosensoriales
Con signos o síntomas autonómicos
Con síntomas psíquicos
Complejas
Inicio parcial simple seguido de alteración de la conciencia
Con alteración de la conciencia desde el inicio
Secundariamente generalizadas
Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas
Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas
Crisis parciales simples que evolucionan a crisis complejas que evolucionan a crisis generalizadas
Generalizadas (Convulsivas o no convulsivas)
Crisis de ausencia
Típicas
Atípicas
Crisis mioclónicas
Crisis clónicas
Crisis tónicas
Crisis tónico-clónicas
Crisis atónicas (astáticas)
No clasificadas

Tabla 1. Clasificación Internacional de las crisis epilépticas. Trad. De Berg, 2010.

En esta clasificación se define focal como una crisis que se origina y limita en un hemisferio, mientras las generalizadas se definen como originadas en algún punto y que se propagan rápidamente por todo el cerebro.

Recientemente la ILAE reorganizó la clasificación de las crisis para fines clínicos; en esta nueva clasificación las crisis se dividen en focales, generalizadas y de inicio desconocido, cada una puede tener signos motores y no motores (ILAE, 2016) (Figura 1).

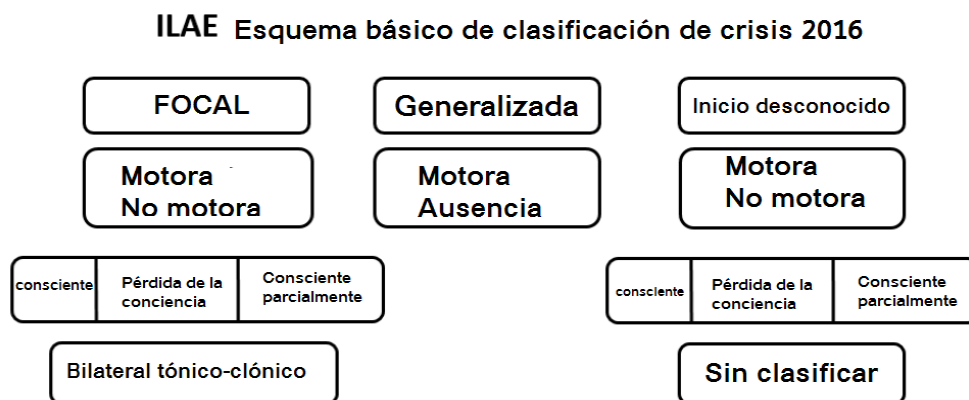


Figura 1. Clasificación operacional de los tipos de crisis: Esquema básico (Modificado de: ILAE, 2016)

Los cambios en la clasificación de las crisis se modifican de acuerdo con las necesidades clínicas y se utilizan para el diagnóstico correcto de los síndromes epilépticos.

Se le llama síndrome epiléptico al grupo de signos y síntomas que definen una condición epiléptica (Engel, 2006). Incluye los tipos de crisis, la etiología, anatomía y características de los sujetos como edad, ciclos circadianos, tiempo de pronóstico y severidad.

La diferencia fundamental entre una crisis epiléptica y un síndrome es que una crisis se compone de los signos que se producen por la sincronización de la

actividad cerebral y el síndrome se refiere a diversos factores relacionados a la crisis como el tipo y los síntomas que se manifiestan.

La clasificación de los síndromes también fue modificada en 2010 (Figura 2), donde se dividieron por edad de inicio, por causas estructural-metabólicas y causas desconocidas.

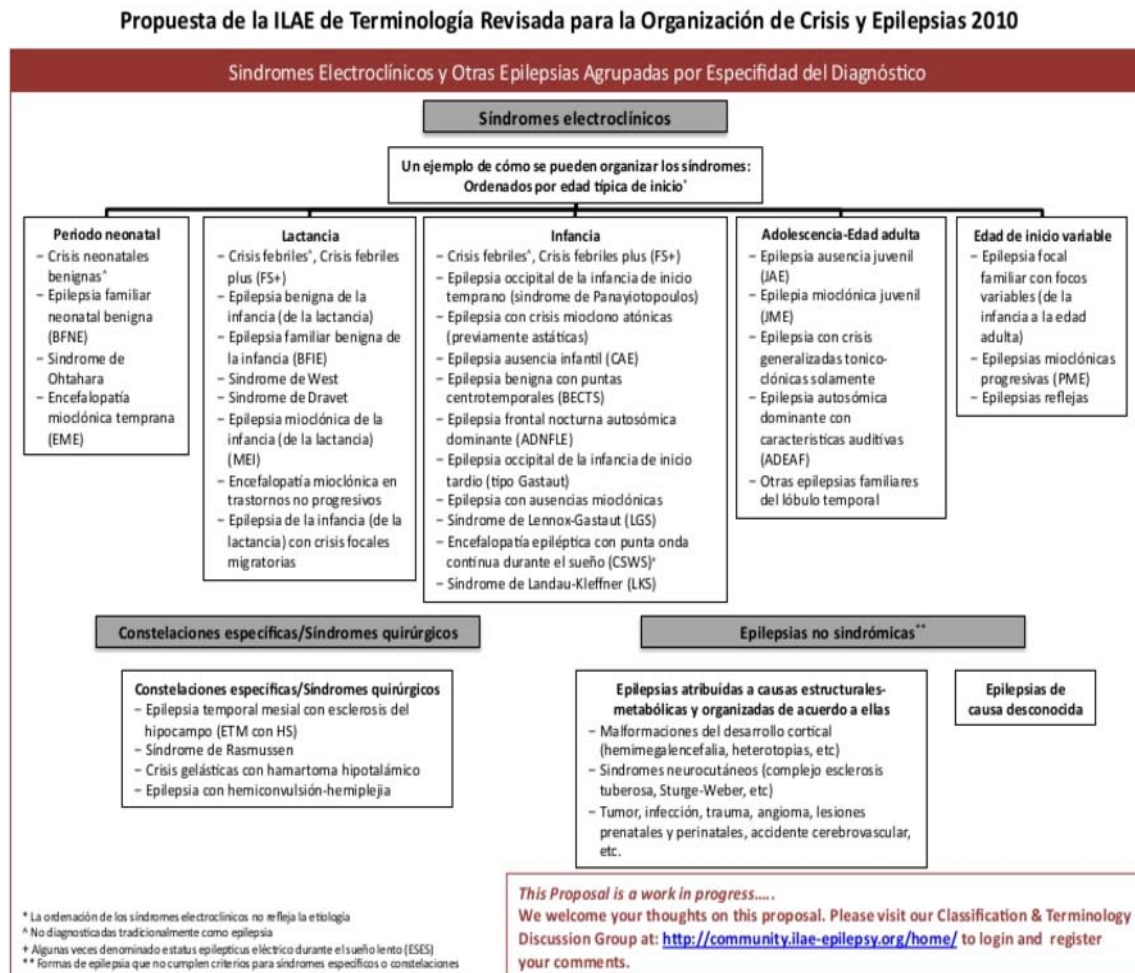


Figura 2. Clasificación de los síndromes epilépticos (Modificado de: ILAE, 2010)

## 1.3 Epilepsia del Lóbulo Temporal

Es un síndrome que presenta su foco epiléptico en el área límbica, principalmente en el hipocampo, corteza entorrinal, corteza piriforme y núcleo amigdalino. El foco epiléptico se define electrofisiológicamente como el área cerebral que es la

principal fuente de descargas epilépticas; es una región cerebral que se caracteriza por una actividad neuronal intensa, se considera que el área que rodea al foco epiléptico, área de propagación, es una zona de actividad inhibitoria, mientras que el área aledaña a ésta es una región identificada por una disminución de la actividad neuronal. Esto sugiere que evita la propagación de la actividad epiléptica a otras regiones cerebrales.

Las crisis que se presentan en este padecimiento tienen múltiples manifestaciones conductuales, que se han visto relacionadas con la comorbilidad con trastornos del estado de ánimo. La gran mayoría de los casos de epilepsia en adultos es la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), que representan entre el 25 y 35% de los casos totales de epilepsia y es donde se presentan los más altos índices de farmacorresistencia, aproximadamente el 30%, por lo que se han buscado tratamientos alternativos a los fármacos (Pereno, 2010; Serrano & Kanner, 2015).

Debido a las características de este síndrome ha sido uno de los tipos de epilepsia mayormente estudiados tanto en la clínica como en modelos experimentales.

## **1.4 Mecanismos de la ELT**

---

La epileptogénesis es el proceso dinámico por el cual el cerebro se convierte en epiléptico y comienza a generar crisis epilépticas espontáneas y recurrentes; entonces el cerebro funciona normalmente, pero después de cierta secuencia de desarrollo o en respuesta a algún tipo de daño, se genera un estado nuevo en el cual los circuitos neuronales llegan a ser hiperexcitables, originando crisis recurrentes y espontáneas. La capacidad de algunas poblaciones de neuronas de generar descargas sincrónicas, excesivas y de alta frecuencia determina el desarrollo de la epileptogénesis y depende de la interacción de varios factores. De manera general, los factores que determinan las propiedades epileptogénicas del tejido neuronal son la excitabilidad y la sincronización. Los biomarcadores de la epileptogénesis se han enfocado en los neurotransmisores inhibitorios-excitatorios (Kanner, Mazarati, & Koepp, 2014a).

### **1.4.1 Estructuras anatómicas**

---

Se han descrito alteraciones en el hipocampo de pacientes con ELT; entre las más estudiadas se encuentra una importante cantidad de muerte neuronal y pérdida masiva de neuronas en el hilus del giro dentado y de células piramidales de las regiones CA1 y CA3; además se observa gliosis, proliferación de conexiones aberrantes y pérdida selectiva de células en candelabro que constituyen interneuronas GABAérgicas inhibitorias (Pereno, 2010). La combinación de pérdida neuronal de al menos 30% en el hipocampo y gliosis se denomina esclerosis temporal mesial, es el síndrome epiléptico más común encontrado en pacientes con ELT.

La amígdala es un conjunto de núcleos que se localizan en el sistema límbico y es el centro del procesamiento emocional en el cerebro de los mamíferos. El complejo amigdalino también ha sido un importante blanco a estudiar en esta patología, en pacientes adultos y pediátricos se ha encontrado una reducción del volumen de la amígdala de 10 a 30%, muerte neuronal y gliosis en los núcleos basal y lateral (Pereno, 2010; Pitkänen, Tuunanen, Kälviäinen, Partanen, & Salmenperä, 1998). El interés en el complejo amigdalino como una estructura asociada a la ELT surgió al encontrarse un considerable daño neuronal en esta estructura en pacientes que habían sufrido un estatus epiléptico.

Numerosos estudios experimentales han reportado que la amígdala es sensible al estatus y que produce daños histopatológicos (Pereno, 2010). Utilizando modelos experimentales de estatus epiléptico se ha encontrado muerte neuronal en la amígdala luego de la inducción del estatus, el daño se reporta principalmente en los núcleos anterior, basomedial, basolateral y central, además de las partes mediales del núcleo lateral.

### **1.4.2 Neurotransmisores**

---

Este síndrome se asocia a diferentes estructuras del sistema límbico, estudios clínicos han sugerido que la corteza temporal contribuye a la propagación y/o generación de las crisis, éste mecanismo se ha atribuido al sistema GABAérgico

(Rocha et al., 2015). Sin embargo, participan de manera diferencial otros neurotransmisores.

#### **1.4.2.1 Glutamato**

Es el principal excitador del sistema nervioso y uno de los más abundantes en el cerebro. Su concentración extracelular depende de la activación de transportadores transmembranales y múltiples enzimas e intermediarios metabólicos que se localizan en neuronas y astrocitos. Cuando se activa puede activar dos tipos de receptores, ionotrópicos (AMPA, NMDA y kainato) y metabotrópicos (mGlu). Niveles excesivos de glutamato, en periodos prolongados de tiempo son tóxicos para las neuronas (Velasco-Monroy, 2013, p. 26).

Gran parte de la investigación en epilepsia se ha centrado en el estudio del papel del glutamato. La elevación de los niveles de glutamato extracelular, inducida por las crisis, contribuye al daño por excitotoxicidad. Los cambios derivados de este daño, como gliosis y pérdida neuronal, pueden cambiar la activación de los receptores AMPA, lo que puede contribuir a la liberación aberrante de glutamato, contribuyendo al mantenimiento y progresión de las crisis. Además de los receptores AMPA, los receptores de NMDA y mGlu se han visto involucrados en la epilepsia. Estos receptores tienen una regulación a la alza (*upregulation*) en ELT y son un potencial mecanismo para modular la señalización glutamatérgica en epilepsia.

Los astrocitos han surgido como una importante ruta para entender los mecanismos de la epileptogénesis; el papel de los astrocitos para modular la señalización glutamatérgica se considera crítico en la regulación del glutamato extracelular. El glutamato es convertido en glutamina en los astrocitos y regresa a la neurona presináptica, donde se metabolizará a glutamato y parte de este se convertirá en GABA a través de la glutamato descarboxilasa. Esto se lleva a cabo a través de la recaptura del glutamato que se encuentra en el espacio sináptico después de su liberación; los astrocitos recapturan el glutamato que no fue capturado por los receptores postsinápticos y es degradado por la enzima Glutamina Sintetasa (GS). Estudios clínicos y experimentales (Eid, Behar, Dhafer,

Bumanglag, & Lee, 2012) han demostrado que su concentración y actividad se ve alterada en varios trastornos, incluida la epilepsia. La inhibición de la GS provoca una depleción de glutamina astrocítica, lo cual resulta en una reducción de glutamato en terminales axónicas y reduce la transmisión inhibitoria.

Gruenbaum (2015) trató a ratas con MSO, un inhibidor de GS, y observó que estos animales desarrollaron crisis epilépticas espontáneas y pérdida neuronal en la amígdala central. Sin embargo, en este estudio se reportó una disminución de la frecuencia de las crisis después de los primeros tres días de infusión; estos resultados pueden atribuirse a la inhibición mediada por GABA. La GS es una enzima indispensable para la síntesis de glutamato, éste es precursor de GABA, por lo tanto la inhibición de la síntesis glutamatérgica podría contribuir a un decremento de la síntesis de GABA y de la neurotransmisión GABAérgica.

#### **1.4.2.2 GABA**

Es el principal neurotransmisor del sistema nervioso y su ausencia o decremento puede desencadenar procesos patológicos. La síntesis de GABA se da por la descarboxilación de glutamato en las neuronas. Una vez que se sintetiza, se almacena en vesículas que son liberadas por el impulso nervioso y es reconocido por dos tipos de receptores, ionotrópicos (GABA<sub>A</sub>) y metabotrópicos (GABA<sub>B</sub>) (Velasco-Monroy, 2013, p. 28). El sistema GABAérgico juega un rol importante en el origen y la propagación de la actividad epiléptica. La evidencia de que la inhibición GABAérgica se ve reducida en el lóbulo occipital, se asocia con un pobre control de las crisis en pacientes tratados con fármacos GABAérgicos (Dolken et al., 2010).

Los receptores GABA<sub>A</sub> son los más importantes receptores inhibitorios del SNC, se dividen en 5 subunidades, cada una con sitios de unión que modulan la conductancia inducida por Cl<sup>-</sup>. Se ha demostrado que una insuficiente inhibición sináptica por GABA o receptores GABA<sub>A</sub> puede generar la propagación de las crisis o contribuir a éstas (De Luca et al., 2005; Rocha, Alonso-Vanegas, et al., 2014).



Tanto los niveles extracelulares de GABA como la expresión y unión de receptores se ven alterados durante la epilepsia. En modelos animales como en la clínica se han observado cambios en el GABA; en ratones tratados con Pentilentetrazol se encontró que los niveles de GABA, glutamato y glutamina aumentaron en varias áreas del cerebro después del tratamiento, comparados contra su línea base, antes de presentar las crisis (De Luca et al., 2005). Esto también se ha visto en modelos genéticos de epilepsia.

Los déficits de transmisión GABAérgica por mutaciones genéticas o aplicación de antagonistas de GABA inducen crisis epilépticas. En un estudio clínico, Rocha et al., (2015) encontraron cambios en los niveles de GABA y las alteraciones en la función de los receptores de GABA en pacientes con ELT. La reducción en los receptores GABA<sub>B</sub>, induce activación de proteínas G, baja el contenido de GABA en tejido lo que se asocia con la duración y la frecuencia de las crisis. Es posible que las crisis aumenten la exposición a niveles altos de GABA durante el periodo ictal. Alteraciones en el receptor GABA<sub>A</sub>, como la expresión alterada de subunidades del receptor en el hipocampo e incrementos en el GABA extracelular puede contribuir a la desensibilización y a la regulación a la baja (*down regulation*) de la función del receptor; estos cambios se han asociado a la generación de crisis en modelos experimentales (Naylor, 2010).

#### **1.4.2.3 SEROTONINA**

La serotonina es un neurotransmisor que se sintetiza principalmente en los núcleos del rafe (NR) y se proyecta a todo el sistema nervioso central. El sistema serotoninérgico actúa en múltiples funciones tanto fisiológicas como patológicas en el SNC y se relaciona con mecanismos fisiológicos e inhibiciones conductuales. La serotonina es sintetizada a partir del triptófano, que es convertido a 5 hidroxitriptófano por la enzima triptófano hidroxilasa, y este posteriormente es convertido a serotonina por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Una vez formada la serotonina, es almacenada en vesículas hasta que llega el momento de ser liberada. Cuando se libera al espacio sináptico es recapturado por el transportador serotoninérgico e inactivada por la Monoamino oxidasa (MAO). Hasta

el momento se han identificado siete miembros de la familia de los receptores de serotonina (del 5-HT<sub>1</sub> al 5-HT<sub>7</sub>) y varios subtipos. Todos los receptores de serotonina están acoplados a proteínas G, a excepción del 5-HT<sub>3</sub> que actúa a través de canales iónicos y todos pueden alterar directa o indirectamente la conductancia y/o concentración iónica dentro de las células, dando como resultado una hiperpolarización de las neuronas. Diferentes tipos de neuronas expresan receptores de serotonina, los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>7</sub> están presentes en neuronas o terminales GABAérgicas y glutamatérgicas en la corteza y el hipocampo (Bagdy, Kecskemeti, Ribaà, & Jakus, 2007; Javela, 2011). En pacientes con epilepsia hay un incremento de los niveles de serotonina, lo que sugiere un aumento en la síntesis y liberación de serotonina en la epilepsia. La activación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> tiene efectos inhibitorios y se encuentra predominantemente en áreas límbicas como la región CA1, septum, amígdala, corteza entorrinal y NR, su activación reduce la generación o propagación de las crisis; mientras la activación de los receptores 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> inducen efectos excitatorios. En la ELT se ve una reducción de la unión (*binding*) a los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el hipocampo, la amígdala, corteza cingulada anterior e insular y en las capas corticales de I y II de la corteza temporal lateral. De igual forma se han encontrado cambios en este receptor en el hipocampo que se correlacionan con la frecuencia de las crisis y con déficits cognitivos; también se ha visto un aumento en la unión a los receptores 5-HT<sub>4</sub> en las capas V y VI y un decremento en la unión al transportador a serotonina en la corteza temporal. Es posible que como respuesta de la baja unión a su transportador, la serotonina liberada a consecuencia de la actividad epiléptica, permanezca más tiempo en el espacio sináptico y active de manera prolongada a sus receptores excitatorios y facilite la actividad epileptiforme (Cuellar-Herrera et al., 2014; Velasco-Monroy, 2013).

#### **1.4.2.4 Noradrenalina**

La noradrenalina es un neurotransmisor que se ha relacionado con distintos procesos cognitivos y funciones fisiológicas. Las neuronas noradrenérgicas se localizan en el Locus Coeruleus (LC) y el Área Tegmental Lateral (ATL), tienen

proyecciones al tálamo, amígdala hipocampo y neocortex. Los receptores noradrenérgicos son de dos tipos: alfa y beta, los receptores alfa se encuentran en el cerebro y los receptores beta en músculos, intestinos y tejidos grasos. Los receptores alfa-1 son excitadores y su estimulación produce aumento del calcio intracelular, los receptores alfa-2 son inhibidores, su acción origina inhibición de los canales de calcio.

Se ha reportado que la disminución de la actividad noradrenérgica y serotoninérgica facilita el proceso de *kindling* de los focos epilépticos, lo que aumenta la gravedad de las crisis e intensifica la predisposición en modelos animales. En modelos genéticos de ratones propensos a epilepsia se ha encontrado un déficit en la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica; en estos mismos animales se ha encontrado que la gravedad de las crisis tiene relación con el déficit de la transmisión noradrenérgica.

#### **1.4.2.5 Dopamina**

La dopamina es una catecolamina que se encuentra en el sistema nervioso y participa en la regulación de diferentes procesos fisiológicos y emocionales y de la conducta motora. Se sintetiza a partir del aminoácido L-tirosina, la mayoría de las neuronas dopaminérgicas se encuentran en la sustancia *nigra* y sus axones proyectan al cuerpo estriado (Kandel, Schwartz, Jessell , 2001). Existen dos tipos de receptores de dopamina acoplados a proteínas G: D1 y D2. Los D1 se encuentran principalmente en el núcleo accumbens, la amígdala, núcleo subtalámico, sustancia negra y cerebelo y son inhibidores. Los receptores D2 son excitatorios y se encuentran en mayor medida en la formación hipocampal, núcleo accumbens (NAc), el Área Tegmental Ventral (ATV) y en menor medida en la corteza cerebral, amígdala, tálamo e hipotálamo (Bahena-Trujillo, Flores, Arias-Montaño, 2000.).

Se han descrito cambios contradictorios en los receptores de dopamina en modelos experimentales y estudios clínicos de epilepsia, donde la naturaleza del receptor podría afectar a las crisis, sin embargo no hay evidencia contundente de

que una alteración en la liberación o en los niveles de dopamina modifique el proceso de epileptogénesis.

## 1.5 Kindling Eléctrico Amigdalino

---

Uno de los modelos más utilizados para el estudio de este tipo de epilepsia es el *Kindling* Eléctrico, ya que este modelo permite estudiar el proceso de epileptogénesis y tener control total del foco epileptógeno.

El *kindling* eléctrico es un modelo de crisis convulsivas y epileptogénesis que consiste en la estimulación eléctrica repetida con pulsos de 1 ms, a 60 Hz, durante 1 s en regiones cerebrales específicas. El fenómeno de *kindling* fue descubierto por Goddard en 1969, consiste en la estimulación repetida y periódica de estructuras del sistema límbico (típicamente de la amígdala, la corteza o el hipocampo), que da lugar a la aparición de crisis epilépticas secundariamente generalizadas.

La estructura más usada para este modelo es la amígdala debido a su bajo umbral de estimulación, este modelo se denomina Kindling Eléctrico Amigdalino (KEA) (Goddard et al., 1969; Goddard, 1983).

Durante una fase inicial, la estimulación eléctrica induce descargas focales con escasa manifestación conductual. Sin embargo, en sesiones consecutivas, comienzan a registrarse posdescargas (PD) en el EEG que se generalizan a otras estructuras, alteraciones en la morfología de las puntas y manifestaciones comportamentales más complejas. Estos cambios conductuales (Figura 3). fueron clasificados por Racine (1972) en cinco estadios conductuales (Tabla 2), los cuales se acompañan con aumento en la duración, frecuencia y amplitud de las espigas de la PD (Racine, Okujava, & Chipashvili, 1972)

ESTADIO	CONDUCTA
I	Movimientos faciales (twitching, masticación)
II	“Nodding” (asentamiento con la cabeza)
III	Mioclónicas en las extremidades anteriores
IV	Levantamiento de las extremidades anteriores (“Canguro”)
V	Crisis motora, mioclónicas de las extremidades posteriores, pérdida de la postura

Tabla 2. Estadios de la escala de Racine.

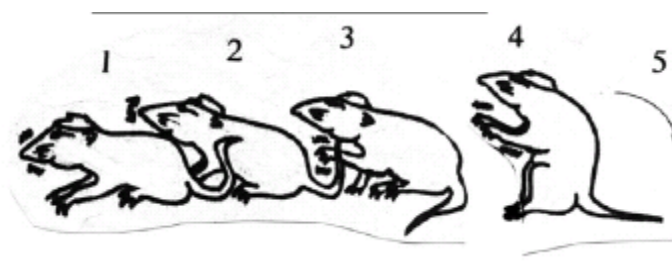


Figura 3. Estadios conductuales de la escala de Racine. Ejemplo de la Tabla 2.

En este modelo, las crisis espontáneas no se desarrollan a no ser que se haya realizado un gran número de estimulaciones (modelo over-kindling). Se reconoce el kindling como un modelo progresivo de ELT en el cual no existe necesariamente daño morfológico. Además, el umbral de excitabilidad disminuye rápidamente con episodios sucesivos de crisis focales (Berger et al., 1983; Pastor Gómez et al., 2006; Pereno, 2010).

Estudios inmunohistológicos han mostrado que el KEA provoca una reducción del número de neuronas GABAérgicas en áreas discretas de la corteza piriforme. Esto sugiere que las alteraciones pueden ser locales y específicas. Es posible que el aumento de la inhibición en las cortezas perirrinal y piriforme se deba a una respuesta compensatoria a la excesiva activación de estas estructuras durante las

fases iniciales del establecimiento del modelo. Otra posibilidad es que estas alteraciones del control GABAérgico se relacionen con la reorganización del sistema inhibitor detectada en el hipocampo y la corteza entorrinal en la fase crónica. También se ha encontrado que la depleción de noradrenalina y de serotonina facilita el KEA mientras que el proceso de kindling reduce los niveles de estos neurotransmisores. Otros sistema que se ha visto relacionado con el desarrollo del kindling es el sistema colinérgico (Morimoto, Fahnestock, & Racine, 2004; Pastor Gómez et al., 2006).

Estos cambios neuroquímicos se han asociado a cambios conductuales permanentes en la conducta de los animales; se han visto alteraciones en memoria, aprendizaje y emoción posteriores al kindling, por lo que se ha propuesto como modelo apropiado para investigar los cambios conductuales asociados a la epilepsia, así como la comorbilidad con otros trastornos.

# 2. DEPRESIÓN

---

La depresión es una enfermedad que afecta aproximadamente a 300 millones de personas alrededor de mundo y es la principal causa de discapacidad y morbilidad; este padecimiento afecta tanto a hombres como mujeres, aunque la mayoría de los casos se reportan en mujeres y en los peores casos puede llevar al suicidio, que es la mayor causa de muerte en personas de 15 a 29 años; la tasa de suicidio es de aproximadamente 800 000 personas al año y este padecimiento se hace cada vez más común (OMS, 2017).

La depresión ha existido desde la antigüedad, Hipócrates se refería a ella como melancolía y lo definía como aversión a la comida, desesperación, insomnio, irritabilidad e intranquilidad; algunos hipocráticos añadieron el miedo como un síntoma melancólico. Sin embargo, esta enfermedad no se consideró psiquiátrica hasta el siglo XIX. Posteriormente se clasificaron los trastornos afectivos dentro de la locura maniaco-depresiva; con el paso del tiempo estos trastornos se han modificado en su clasificación gracias al avance de las investigaciones para dilucidarla.

## **2.1 Definición y diagnóstico**

---

La depresión es un estado de humor que experimentan todos los individuos en algún momento; este generalmente se presenta en respuesta a un evento estresante (APA, 2002). Cuando este estado de humor permanece por al menos dos semanas se convierte en un trastorno que se caracteriza por la presencia de sentimientos de tristeza, culpa o falta de autoestima, pérdida de interés o placer, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración, puede llegar a hacerse crónica o recurrente y dificultar sensiblemente el desempeño en el trabajo o la escuela y la capacidad para afrontar la vida diaria (OMS, 2016). Actualmente, es una de las principales causas de mortalidad que afecta a todo tipo de personas alrededor del mundo, esto sucede ya que se le asocia en gran medida con el suicidio. Esta enfermedad puede ser episódica o crónica, y los episodios pueden ir de leves a muy graves (Díaz Villa & González González, 2012; Jeon & Kim, 2016).



En el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), los trastornos depresivos se dividen en trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo inducido por una sustancia o medicamento, trastorno depresivo debido a otra afección médica y trastorno depresivo no especificado. Todos estos trastornos se caracterizan principalmente por estado de ánimo depresivo (tristeza, desesperanza), disminución de interés o placer de realizar actividades (anhedonia), cambios en el apetito y sueño, cambios psicómotores, falta de energía, sentimientos de culpa y en ocasiones pensamientos de muerte, estos síntomas deben causar malestar clínicamente significativo o deterioro en áreas sociales, laborales y personales del sujeto. Estos trastornos se diferencian en síntomas específicos y su duración; el trastorno depresivo mayor (TDM), debe presentar un mínimo de dos semanas con síntomas depresivos se caracteriza por ser crónico, recurrente y tener altos índices de comorbilidad médica y psiquiátrica (Gold, Machado-vieira, & Pavlatou, 2015).

Por otro lado, los trastornos depresivos no especificados se utilizan para especificar el motivo por el cual los síntomas no cumplen con otro trastorno. En esta categoría se encuentran la depresión breve recurrente, episodio depresivo de corta duración y episodio depresivo con síntomas insuficientes. Estos trastornos se caracterizan por ser de corta duración (de 2-13 días) o no cumplen con todos los síntomas para otros trastornos (American Psychiatric Association, 2013).

## **2.2 Neurobiología de la depresión**

---

La etiología de la depresión implica factores psicosociales, genéticos, epigenéticos, neuroendocrinos y neuroinmunológicos por lo que es importante entender los mecanismos. Las principales teorías explicativas de la depresión se basan en las monoaminas, sin embargo hay evidencia que involucra otros neurotransmisores como GABA y glutamato, además de que se ha encontrado alteración en algunas estructuras y áreas cerebrales (Gururajan, Clarke, Dinan, & Cryan, 2016).

## 2.1 Estructuras

---

Las estructuras que se han relacionado con las emociones y la recompensa también se han relacionado con la depresión, estas estructuras incluyen al circuito de recompensa, el sistema límbico, estructuras corticales y las interconexiones entre éstos.

### 2.1.2 Circuito de recompensa

Se ha encontrado que pacientes con trastornos depresivos muestran déficits en el circuito de recompensa y, en algunos casos, reducción de volumen de sus estructuras, las que se relacionan con síntomas de anhedonia; en este circuito se encuentran el núcleo accumbens (NAc) y el área tegmental ventral (ATV), las neuronas dopaminérgicas en el ATV proyectan a NAc, este circuito es crucial para el reconocimiento de la recompensa en mamíferos (Russo y Nestler, 2013).

El NAc tiene principalmente neuronas GABAérgicas e interneuronas colinérgicas; mientras que el ATV posee neuronas dopaminérgicas, en su mayoría, neuronas GABAérgicas encargadas de regular el disparo de las dopaminérgicas y una mínima cantidad de neuronas glutamatérgicas; estas últimas envían proyecciones hacia la Corteza Prefrontal CPF, NAc, y LC. En pacientes con TDM no se ha encontrado cambio en el volumen de este núcleo, sólo en pacientes ancianos; sin embargo sí se ha reportado una reducción de la actividad de éste (Russo y Nestler, 2013).

Las neuronas de dopamina del ATV inervan hacia corteza prefrontal (CPF), amígdala central (CeA), amígdala basolateral (BLA) e hipocampo. El NAc recibe inervación glutamatérgica de CPF, amígdala e hipocampo; éstas son moduladas por interneuronas GABAérgicas en el sistema límbico y por neuronas colinérgicas del NAc. Además estas regiones reciben entradas serotoninérgicas del núcleo del rafe (NR) y noradrenérgicos del locus coeruleus (LC) (Russo y Nestler, 2013).

### **2.1.3 Sistema límbico**

El sistema límbico es uno de los más asociados con los trastornos depresivos debido a su relación con los estados de ánimo. Las estructuras principales que se han estudiado en pacientes depresivos son la amígdala y el hipocampo.

La amígdala es una estructura formada por subnúcleos, la amígdala basolateral (BLA) y la amígdala central (CeA). La BLA consiste principalmente en neuronas glutamatérgicas e interneuronas inhibitorias, las neuronas de CeA son principalmente con GABAérgicas; entre la BLA y CeA se encuentra una vaina de neuronas GABAérgicas, proporcionando una fuerte inhibición. El núcleo amigdalino es el principal responsable de la memoria emocional y las respuestas a estímulos ambientales. Recibe información de vías tálamo-corticales; la región de salida de información es por la CeA (Janak y Tye, 2015).

El complejo amigdalino se ha visto relacionado con los trastornos depresivos, estudios de neuroimagen con pacientes con TDM han demostrado actividad anormal en la amígdala y disminución de la actividad CPF-amígdala, apoyando la hipótesis de la disminución de la regulación prefrontal en TDM; estos datos sugieren que es la alteración estructural y funcional de la BLA la más relacionada con la depresión. Estudios postmortem reportan cambios en el nivel de ARNm de receptores glutamatérgicos y monoaminérgicos, y a nivel celular, se ha observado baja densidad de glía en amígdala (Rubinow et al., 2016).

El hipocampo se ha relacionado con la depresión por su papel en la codificación de los estímulos ambientales, esto ha llevado a suponer que pacientes con depresión tienen errores en la codificación los cuales resultan en una exageración de las experiencias. En pacientes depresivos se ha observado una disminución de volumen del hipocampo, principalmente en el izquierdo, y disminución de la sustancia blanca (Díaz Villa & González González, 2012).

### **2.1.4 Eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA)**

Es una vía de retroalimentación que incluye el hipotálamo, la glándula pituitaria y las glándulas suprarrenales; durante el estrés se activa el eje, el hipotálamo

segrega la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina, la CRH actúa sobre la pituitaria para estimular la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), ésta llega a las glándulas suprarrenales por circulación sanguínea e interactúa con los receptores de las células adrenocorticales estimulando la producción y liberación de cortisol.

El cortisol es el regulador del eje, cuando aumenta la concentración de cortisol en respuesta al estrés los receptores glucocorticoides se convierten en los principales mediadores de la retroalimentación. Se ha encontrado hiperactividad del eje en pacientes con trastornos del estado de ánimo.

### **2.1.5 Corteza prefrontal (CPF)**

Pacientes con TDM tienen menor volumen cortical en la CPF medial (CPFm) y la corteza orbitofrontal, estudios de tejido postmortem muestran pérdida glial y atrofia neuronal que se han relacionado con depresión. Estos hallazgos sostienen la hipótesis de que los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por pérdida del control cortical excitatorio, reducción de sinapsis excitatorias y transmisión glutamatérgica anormal. Sin embargo aún no se ha encontrado el elemento celular responsable de la reducción de la actividad que se ha visto en estudios con pacientes depresivos.

## **2.2 Neurotransmisores**

---

### **2.2.1 Monoaminas**

La hipótesis de la deficiencia de las monoaminas es la más aceptada para dar explicación a los trastornos depresivos; las principales monoaminas involucradas en la depresión son la serotonina, la dopamina y la noradrenalina. Estudios clínicos y experimentales han comprobado que el decremento de transmisión de estos neurotransmisores están relacionados con síntomas depresivos.

#### **2.2.1.1 Serotonina**

Los pacientes con depresión muestran transmisión serotoninérgica disfuncional y anomalías en los receptores de serotonina, principalmente en CPF e

hipocampo (Gururajan et al., 2016); la serotonina se sintetiza en los NR y tiene efectos, principalmente inhibitorios, en diferentes áreas del cerebro; los NR tienen proyecciones ascendentes y descendentes que van a los ganglios basales, NAc, corteza piriforme, septum, hipocampo y corteza cingulada (Javela, 2011).

Las neuronas serotoninérgicas están reguladas por aferencias principalmente de la CPF y el LC. Recibe aferencias glutamatérgicas de las neuronas piramidales de la CPF; aferencias noradrenérgicas del LC a través de receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos y adrenérgicas del tracto solitario; las aferencias dopaminérgicas provenientes del ATV y la sustancia *nigra* tienen influencia excitadora sobre el NR; las aferencias GABAérgicas llegan del hipotálamo, el núcleo paragigantocelular y CeA (Javela, 2011).

En trastornos depresivos se ha encontrado disfunción de las vías serotoninérgicas ascendentes, niveles bajos de serotonina y su metabolito, cambios en la actividad del transportador de serotonina (SERT), cambios en las propiedades de unión del autorreceptor presináptico de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y cambios en sus receptores en áreas corticolímbicas (Maia et al., 2016).

#### **2.2.1.2 Noradrenalina**

Las neuronas noradrenérgicas están localizadas en el LC y el ATL, tienen proyecciones al tálamo, amígdala, hipocampo, hipotálamo y corteza. La CRH estimula el LC para la producción de noradrenalina, la cual inhibe la CRH por mecanismos de retroalimentación negativa.

En estados depresivos se ha encontrado desincronización de descargas de noradrenalina y en estrés crónico se incrementa la síntesis de noradrenalina; también existen cambios en los receptores noradrenérgicos en pacientes deprimidos y en estudios postmortem de víctimas de suicidio. Estos cambios sugieren que durante la depresión hay una disminución de las células noradrenérgicas, las concentraciones menores de noradrenalina provocan aumento de CRH y ACTH (Téllez Vargas, 2000).

### **2.2.1.3 Dopamina**

La dopamina es el precursor de la adrenalina y la noradrenalina, las alteraciones en su concentración y la expresión de los receptores de dopamina de áreas relacionadas con síntomas depresivos, principalmente amígdala, se han visto disminuidas, tanto en tejido postmortem como en pacientes. En estudios con autorradiografía e inmunohistoquímica, pacientes depresivos que murieron por suicidio mostraron elevado *binding* de receptores D2 y D3 en el núcleo basal de la amígdala (Dunlop & Nemeroff, 2007; Gururajan et al., 2016). La dopamina regula conductas de motivación, concentración, experiencia placentera y motricidad, todas estas conductas se ven reducidas en la depresión; las proyecciones dopaminérgicas regulan las entradas glutamatérgicas de tálamo, hipocampo, BLA y CPF y realiza una función similar sobre la CPF para regular outputs de BLA (Dunlop & Nemeroff, 2007).

Los niveles altos de cortisol alteran el sistema dopaminérgico de recompensa y la conducta de anhedonia, esto se sostiene en la evidencia del incremento de la concentración de dopamina cuando se expone a un estresor psicosocial (Dunlop & Nemeroff, 2007). En modelos de estrés crónico leve y de desesperanza aprendida los animales han mostrado depleción de dopamina en el NAc y se ha encontrado reducción de dopamina y los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> en el NAc (Dunlop & Nemeroff, 2007). Los principales receptores que se han visto involucrados en la depresión son los D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub>, los cuales se encuentran en su mayoría en el sistema límbico (Gururajan et al., 2016).

### **2.2.2 Aminoácidos**

Se ha propuesto la importancia de la estabilidad inhibición-excitación en los trastornos depresivos, estudios clínicos han mostrado alteraciones en la transmisión GABA-glutamato y cambios en la síntesis de ambos neurotransmisores, además estudios con modelos animales han propuesto efectos antidepressivos relacionados con receptores ionotrópicos de glutamato.

### 2.2.2.1 Glutamato y GABA

Estudios clínicos in vivo y postmortem han mostrado evidencia de alteraciones en los mecanismos de inhibición-excitación en regiones corticales y límbicas de pacientes diagnosticados con TDM. Estos datos sugieren que los sistemas de neurotransmisión de aminoácidos contribuyen a los mecanismos patofisiológicos de la enfermedad (Abdallah et al., 2014).

Estudios con espectroscopia de resonancia magnética han mostrado contenido anormal de GABA, glutamato y glutamina. Un mecanismo potencial que podría relacionarse con estos cambios es el déficit en la función de los astrocitos (Abdallah et al., 2014); una observación consistente en esta enfermedad es la reducción de células gliales y astrocitos en la materia gris, tanto en modelos experimentales como estudios clínicos. En tejido postmortem se ha revelado patología glial y decrementos en la densidad general. Estos cambios se observan en CPF, corteza orbitofrontal, corteza subgenual, corteza cingulada anterior y amígdala. Además, las proteínas GFAP se han cuantificado en sujetos con depresión y se observa decremento en astrocitos de CA1 y CA2. Estos hallazgos son consistentes con los cambios que produce la terapia electroconvulsiva, ya que aumenta la expresión de GFAP e incrementa la proliferación de astrocitos mientras que la estimulación magnética transcraneal altera la expresión de estas proteínas en modelos animales (Rajkowska & Stockmeier, 2013). En modelos de estrés crónico se ha encontrado disminución de astrocitos corticales e hipocámpales así como reducción de expresión y transmisión de receptores AMPA y NMDA; la actividad disfuncional del receptor NMDA se ha asociado a TDM por lo que moduladores glutamatérgicos relacionados a este receptor se han propuesto como potenciales antidepresivos. Asimismo, tratamiento crónico con agonistas AMPA ha demostrado producir efectos antidepresivos en la prueba de nado forzado y prueba de preferencia de sacarosa en modelos animales (Abdallah et al., 2014; Rajkowska & Stockmeier, 2013; Réus et al., 2016).

La transmisión glutamatérgica se ha visto relacionada con estos cambios; la expresión de los transportadores de glutamato y glutamina se ve reducida en

áreas corticales de tejido postmortem de pacientes y víctimas de suicidio diagnosticados con TDM; en estudios animales donde se administraron bloqueadores de glutamato en amígdala, ATV y CPF, la captura de glutamato astrocítico se ve desregulado y se refleja en disminución del consumo de sacarosa (Rajkowska & Stockmeier, 2013).

Estas disfunciones se relacionan con anomalías en el ciclo glutamato/glutamina; en estudios con neuroimagen revelan disminución de glutamato y glutamina en plasma de regiones corticales y límbicas, principalmente amígdala e hipocampo, además se han observado cambios en la expresión de GS en CPF, corteza premotora y amígdala (Rajkowska & Stockmeier, 2013).

Estos hallazgos sugieren disfunción global de glutamato y astrocitos en TDM y cambios en neuronas glutamatérgicas, reducción de niveles de actividad sináptica y/o alteración en el metabolismo neuronal-astroglial; sin embargo estos resultados son contradictorios, ya que dependen de factores como cronicidad de la depresión, edad, género o área cerebral analizada (Abdallah et al., 2014; Rajkowska & Stockmeier, 2013).

## **2.3 Tratamiento**

---

En el tratamiento de la depresión, los antidepresivos producen efectos terapéuticos similares pero difieren en sus efectos secundarios, que influye en la adherencia al tratamiento de los pacientes.

Los antidepresivos tricíclicos fueron por muchos años el principal tratamiento para depresión, distimia y trastorno bipolar. Éstos son inhibidores no selectivos de serotonina, noradrenalina, histamina y acetilcolina, sin embargo los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina (ISRN) han desplazado a los tricíclicos. Actualmente los ISRS se han convertido en la farmacoterapia primaria del TDM; la inhibición de recaptura de 5-HT en los receptores serotoninérgicos presinápticos 1A, 2C y 3C



aumenta la transmisión de este sistema y produce efectos antidepresivos (Chávez-León, Patricia, Uribe, & Serrano Gómez, 2008; Jia et al., 2016).

Los ISRS incrementan los niveles de serotonina extracelular, por reducción de la función del transportador a serotonina (SERT), e incrementan la activación de autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>, que inhiben el disparo de las neuronas serotoninérgicas (Dankoski, Carroll y Wightman 2016). La activación selectiva de neuronas serotoninérgicas en el NR está asociada a conductas relacionadas con la recompensa (Lui et al., 2014), McDevitt et al. (2014) sugieren que este efecto podría estar mediado por proyecciones glutamatérgicas de neuronas del ATV.

El tratamiento agudo y crónico con ISRS e ISRN: flouxetina, sertralina y paroxetina a dosis moderadas de manera aguda aumenta la corticoesterona los primeros 60 minutos y atenúan las conductas tipo depresivas en modelos experimentales (Kelliher, Kelly, Leonard, & Sa, 2003).

El citalopram (CIT), un ISRS que tiene efectos más selectivos sobre bloqueo de recaptura de 5-HT se ha observado incrementa significativamente los niveles extracelulares de 5-HT y reduce el tiempo de inmovilidad e incrementa el tiempo de escalamiento (Flores-Serrano et al., 2013; Huang Junji Ichiwaka Zhu Li Jin Dai Herbert Meltzer, 2006). Se ha sugerido que el CIT revierte los patrones disfuncionales en regiones límbicas, paralímbicas y prefrontales (Ramasubbu et al., 2016).

El CIT, como la fluoxetina, incrementa las concentraciones extracelulares de 5-HT; el 5-HT endógeno incrementa el flujo de dopamina en CPFm, pero el CIT no tiene efecto en las concentraciones de dopamina y noradrenalina; en animales control se ha asociado con sedación, aunque en estudios clínicos se ha visto que revierte síntomas depresivos (Gupta et al., 2014; Huang, Junji, Li, Dai, Meltzer, 2006; Shamsavand-ananloo et al., 2013). La aplicación sistémica de CIT en modelos experimentales incrementa los niveles extracelulares de 5-HT, así como altas dosis reportan incrementos ligeros de dopamina extracelular en función del tiempo (Huang, Junji, Li, Dai, Meltzer, 2006; Kitaichi et al., 2014). Por otro lado la infusión

de este fármaco directamente en la BLA induce incrementos en la concentración de serotonina comparado con la administración sistémica en varias áreas del cerebro como el NR, la CPFm y la amígdala, donde están altamente expresados los receptores D1 y D2 (Kitaichi et al., 2014).

## **2.4 Prueba de Nado Forzado**

---

Los síntomas comunes de la depresión son difíciles de mimetizar en animales de laboratorio. El mayor obstáculo para encontrar un modelo adecuado de depresión es que debido a la naturaleza multifactorial de su patogénesis los cambios moleculares y genéticos de la depresión no son fáciles de llevar a un modelo animal. Gracias a esto, se han considerado sólo los síntomas más comunes (anhedonia y desesperanza) para los modelos de depresión (Yan, Cao, Das, Zhu, & Gao, 2010).

Algunos tipos de depresión son desencadenados por eventos estresantes, algunos sujetos susceptibles al estrés pueden desarrollar depresión clínica con mayor facilidad. Siguiendo este criterio, el estrés puede ser usado para inducir síntomas tipo depresivos en roedores. Uno de los modelos validados que usan estrés para inducir síntomas depresivos es el modelo de desesperanza aprendida. Este modelo se basa en que la exposición moderadamente extendida a eventos traumáticos incontrolables resulta en cambios conductuales (Yan et al., 2010).

Una de las ventajas de los modelos de desesperanza aprendida es que sus síntomas son paralelos a la depresión mayor y son reversibles con aplicaciones subcrónicas de tratamientos antidepresivos tricíclicos e Inhibidores Selectivos de Monoamino Oxidasa IMAO (Yan et al., 2010).

La prueba de nado forzado (PNF) es una prueba conductual de desesperanza desarrollada por Porsolt (1977) con ratas y ratones. La prueba consiste en la observación de la conducta de la rata cuando es sometida una situación de nado donde no tiene escape; después de un periodo de actividad eventualmente cesará de moverse y realizará sólo los movimientos necesarios para mantener la cabeza

por encima del agua. La prueba se lleva a cabo en un cilindro de 46 cm de alto por 20cm de diámetro con 30 cm de agua a 25°C, después de 15 minutos en el cilindro, las ratas son regresadas a su caja individual. 24 h después las ratas se someten al mismo procedimiento durante 5 minutos (Porsolt, Pichon, Jalfre 1977). En ratas, la prueba de 15 minutos (pre-PNF) es necesaria para que los animales se familiaricen y se induzca la conducta tipo depresiva. Para evaluar la conducta tipo depresiva, se toma en cuenta el tiempo de inmovilidad, la postura típica de inmovilidad es caracterizada por flotar en el agua con solo los movimientos necesarios para mantener la nariz arriba de la superficie (Bogdanova, Kanekar, D'anci, & Renshaw, 2013). Detke (1996), propuso el análisis del tiempo de nado, movimientos horizontales a través de la superficie del agua y de escalamiento, movimientos verticales en las paredes. Lo que permitió la diferenciación entre el efecto de diferentes fármacos.

La PNF, es una herramienta útil en la evaluación de fármacos antidepresivos; después de la administración de los antidepresivos los animales muestran conductas activas de escape con mayor duración, comparado con los animales a los que se les administra vehículo (Yan et al., 2010). Con la aplicación de ISRS e ISRN se ha propuesto que la noradrenalina incrementa el escalamiento mientras que la serotonina aumenta el nado sin modificar el escalamiento (Flores-Serrano et al., 2013; Kelliher, Kelly, Leonard, & Sa, 2003); esto sugiere que ISRS e ISRN pueden regular diferencialmente las conductas de nado forzado, aunque aún no se ha comprobado si los ISRS e ISRN alteran de alguna forma el sistema dopaminérgico (Dunlop & Nemeroff, 2007).

En el estudio de la depresión la PNF se ha utilizado para investigar el proceso de inducción de conducta tipo depresiva asociado a factores que podrían precipitarla o detenerla; esta prueba ha mostrado ser la más adecuada en situaciones donde es necesario controlar las condiciones específicas de la temporalidad del evento estresante y la presencia de otras variables que pudieran intervenir en la instalación de la conducta tipo depresiva y las variables que pudieran afectarla.

# 3. COMORBILIDAD

---

### 3.1 Definición de comorbilidad

---

La comorbilidad se define como la presencia de más de una condición distinta en un individuo. La naturaleza de las condiciones puede o no estar relacionada y existen diferentes factores a considerar en la comorbilidad (Valderas, Starfield, Sibbald, Salisbury, & Roland, 2009).

La naturaleza de las condiciones y la cronología en la que se presentan son aspectos críticos en la comorbilidad. La naturaleza de las condiciones implica que puede haber interacción entre los mecanismos de una enfermedad y otra, mientras en la cronología el lapso de tiempo y la secuencia de la ocurrencia de las condiciones son fundamentales (Figura 4).

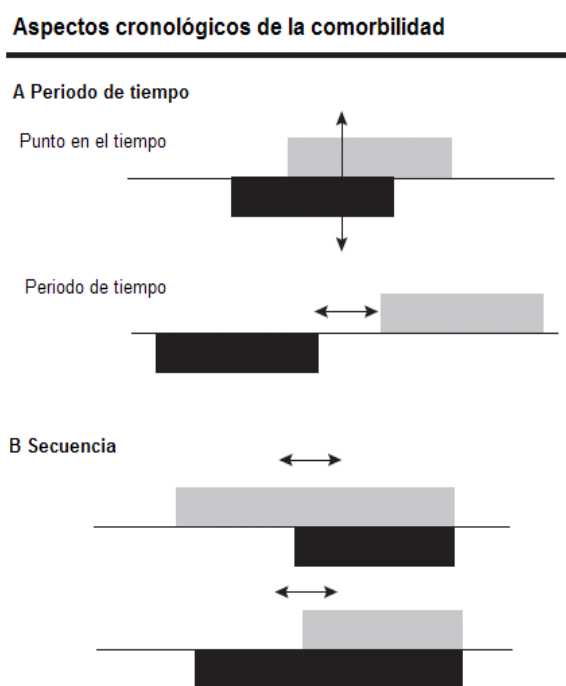


Figura 4. Cronología del desarrollo de la comorbilidad. A) El lapso de tiempo se refiere a la convergencia de las patologías en un tiempo específico o en periodos de tiempo donde aparece cada padecimiento en distintas temporalidades. B) La secuencia, en cambio, se refiere al orden en que ocurren los padecimientos, donde una aparece antes que otra. . Modificado de Valderas, 2009.

En el estudio de la comorbilidad se han planteado dos preguntas clínicas relevantes: si hay una etiología común y cuál es su impacto en la clínica. En la

etiología en común hay características genéticas, biológicas y ambientales que tratan de explicar la interacción de las patologías; sin embargo, puede ocurrir que no haya relación causal, aunque puede conducir a suposiciones erróneas sobre causalidad.

Cuatro modelos de asociación etiológica que explican la relación de las patologías:

- La casualidad directa, la presencia de una enfermedad es directamente responsable de la otra; en este modelo también se ha contemplado en la clínica que el tratamiento de una es un factor de riesgo para la otra.
- Los factores de riesgo asociados, los factores de riesgo de una enfermedad se correlaciona con un factor de otra enfermedad, donde se incrementa la probabilidad de la aparición de simultánea de las enfermedades.
- Heterogeneidad, cada desorden tiene su factor de riesgo independiente pero cada uno puede causar enfermedades asociadas con el otro factor de riesgo.
- Independencia, la presencia simultánea de las características diagnósticas de cada enfermedad en realidad corresponden a síntomas puntuales de una tercera enfermedad distinta.

La comorbilidad psiquiátricas más comúnmente reportada es la de epilepsia y los trastornos del estado de ánimo, donde la comorbilidad con depresión es la que más se presentan en la ELT.

## **3.2 Comorbilidad epilepsia- depresión**

---

Los pacientes con epilepsia tienen de cinco a diez veces más riesgo de padecer depresión y once veces mayor riesgo de suicidio. Por otra parte, pacientes con historia familiar de depresión o antecedentes de síntomas depresivos tienen un riesgo más elevado de desarrollar epilepsia (Epps & Weinshenker, 2013; Gruenbaum et al., 2015).

En diversos estudios epidemiológicos se puede demostrar la relación bidireccional de la epilepsia y la depresión. Datos clínicos de niños y adolescentes con nuevo inicio de epilepsia presentan puntajes más altos en escalas de depresión y presentan síntomas depresivos que suceden al inicio de las crisis. Por otro lado, datos clínicos sugieren que la presencia de trastornos depresivos incrementan el riesgo de desarrollar epilepsia (Kanner, 2009). En investigaciones con modelos animales se ha observado la convergencia de variables anatómicas, bioquímicas y electrofisiológicas entre estos trastornos (Kanner et al., 2012).

### **3.3 Mecanismos de la comorbilidad epilepsia-depresión**

---

De los mecanismos que comparten la ELT y la depresión se han investigado los cambios subyacentes a las crisis y cómo éstos pueden considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos depresivos.

La comorbilidad puede ser explicada por mecanismos patofisiológicos asociados con neurotransmisores específicos y estructuras involucradas en ambos padecimientos (Rocha et al., 2015).

La corteza temporal es una estructura paralímbica asociada a emociones y estado de ánimo que ha mostrado sobre activación en pacientes deprimidos, además se han propuesto alteraciones GABAérgicas en esta estructura en la patofisiología de la depresión. La transmisión anormal mediada por GABA en la corteza juega un rol importante en la generación y propagación de las crisis; estos datos son un indicador del papel de los disturbios GABAérgicos en la comorbilidad. La comorbilidad se ha relacionado con alta frecuencia de las crisis y larga duración de la epilepsia, esto puede aumentar la exposición a niveles elevados de GABA extracelular durante el periodo ictal, lo cual puede resultar en desensibilización de GABA<sub>A</sub> y la desregulación de los receptores GABA<sub>B</sub>, estas condiciones podrían facilitar la comorbilidad (Rocha et al., 2015).

Se ha propuesto una relación bioquímica y de estructuras en la comorbilidad E-D; algunos estudios experimentales de estatus epiléptico han demostrado un aumento de conductas tipo depresivas (mayor tiempo de inmovilidad y disminución del consumo de sacarina) e incremento en las concentraciones de corticoesterona (Mazarati et al., 2008); en diferentes modelos de depresión se ha visto que se acelera el Kindling rápido en animales sometidos a estrés. Se ha encontrado en modelos de epilepsia que altas concentraciones de corticoesteroides son neurotóxicos causando daños hipocampales y disminuye los niveles de BDNF. En estudios clínicos se ha identificado hiperactividad del eje HPA en humanos con ELT comparable con pacientes con TDM; los niveles elevados de glucocorticoides reducen la actividad de los astrocitos e interfiere con su función, de esta manera pueden desgastar la función neuronal y cortical, causando acumulación de glutamato. Estudios clínicos con pacientes diagnosticados con TDM sugieren una disfunción en la regulación GABA-Glutamato; estos estudios revelan una reducción de los niveles del sistema glutamato-GABA en regiones frontales y límbicas. Estas alteraciones resultan en cambios estructurales en el hipocampo, amígdala y neocortex (Kanner, 2011). El sistema glutamatérgico y monoaminérgico están estrechamente interconectado; agentes serotoninérgicos y noradrenérgicos interfieren con la transmisión de glutamato.

Uno de los neurotransmisores que ha sido blanco de múltiples investigaciones por su relevancia en ambos padecimientos es la serotonina. La secreción anormal de serotonina ilustra un mecanismo común que comparten la epilepsia y la depresión; en estudios clínicos con neuroimagen en pacientes con ELT y en pacientes con depresión se ha encontrado reducción en el *binding* del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en estructuras límbicas y corticales ipsilaterales al foco epiléptico y en menor medida contra laterales. Se ha visto que el *binding* del receptor 5-HT<sub>1A</sub> se correlaciona inversamente con el incremento de la severidad de los síntomas depresivos. En pacientes con depresión sin ELT se han visto cambios similares en la corteza temporal, frontal y límbica además de déficits en la densidad o afinidad postsináptica de este receptor en hipocampo y amígdala (Kanner, 2009). En pacientes con comorbilidad E-D se muestra una disminución de la activación de



este receptor mayor que en las patologías por separado (Rocha, Alonso-vanegas, et al., 2014).

La evidencia experimental de las implicaciones del sistema serotoninérgico ha identificado su rol patogénico en animales genéticamente propensos a presentar crisis. Ratas GEPR-3 y GEPR-9 tienen déficits de transmisión pre y post sináptica de serotonina y noradrenalina, así como arborización anormal de células serotoninérgicas. Estas cepas de ratas, además exhiben significativamente mayores niveles de conductas tipo depresivas, aunque estas no tuvieran diferencias significativas antes y después de las crisis; este dato arroja evidencia de que no necesariamente las conductas depresivas son consecuencia de las crisis, no obstante expresan adecuadamente las condiciones de la comorbilidad (Kanner, 2009; Kanner, Mazarati, & Koepp, 2014b).

La influencia de algunos antidepresivos sobre la epileptogénesis es de clara importancia clínica, la depresión en la epilepsia a menudo es infravalorada. Los médicos y psiquiatras se han preocupado por la seguridad del uso de antidepresivos; principalmente porque los antidepresivos tricíclicos son potenciales proconvulsivos, por lo que los ISRS se han convertido en la alternativa más viable, ya que también pueden disminuir la frecuencia de las crisis. Se ha demostrado que con algunos antidepresivos como el CIT y la fluoxetina, el tratamiento crónico con estos fármacos no tienen efecto sobre la susceptibilidad de las crisis inducidas con KEA (Cardamone, Salzberg, Koe, Ozturk, O'Brien, et al., 2014; Vermoesen, Massie, Smolders, & Clinckers, 2012a) por otro lado estudios con reboxetina y CIT a diferentes dosis pueden influir en el número de crisis por día en ratas tratadas con ácido kaínico (Vermoesen et al., 2012).

Se ha encontrado que incrementos en la transmisión de serotonina previenen la ocurrencia de crisis, tratamientos con fluoxetina y sertralina reducen la frecuencia de las crisis de manera dosis dependiente en modelos genéticos de ratas y no genéticos en gatos (Kanner, 2009).

Sin embargo, en crisis inducidas con kindling la transmisión de serotonina se ha visto relacionada con la generación y propagación de crisis; agonistas de receptores 5-HT<sub>1A</sub> inhiben la propagación de crisis en ratas. Este receptor se encuentra principalmente en el sistema límbico, el decremento de la actividad serotoninérgica se ha postulado como potencial mecanismo patogénico de las crisis.

En experimentos con KEA y agonistas de 5-HT<sub>1A</sub> se ha visto un retraso en el proceso; diferentes tipos de kindling eléctrico han sido utilizados para el estudio de la comorbilidad mostrando resultados controversiales. En modelos de kindling rápido de hipocampo se presenta un aumento de conductas tipo depresivas, aunque estos resultados no se han demostrado con kindling amigdalino. Las diferencias en el número de estimulaciones y la estructura del kindling podrían ser la razón de los datos contradictorios.

El KEA produce cambios en el sistema monoaminérgico en distintas estructuras, en experimentos con gatos produce un aumento de monoaminas posteriores a la presencia de crisis, sin embargo estos cambios no se han visto comprobados en roedores.

El uso del modelo de KEA ofrece la ventaja de controlar la temporalidad tanto de las crisis como de la inducción de conducta tipo depresiva con la PNF; el uso de ambos modelos puede mimetizar cambios fisiológicos similares a los observados en pacientes que presentan comorbilidad epilepsia-depresión, para un mejor entendimiento de las alteraciones que promueven estas condiciones.

# **4. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

La depresión es la comorbilidad más común en pacientes con ELT, aunque se han descrito mecanismos comunes de cada padecimiento de la comorbilidad, aún existen muchas controversias y puntos a esclarecer acerca de los factores biológicos subyacentes a esta condición. Uno de los principales problemas a los que se enfrentan los pacientes con ELT y depresión es buscar un tratamiento adecuado para tratar los síntomas depresivos de manera que no tenga efectos negativos sobre las crisis. Estudios clínicos han demostrado que esta comorbilidad E-D comparte mecanismos de neurotransmisión serotoninérgica, algunos ISRS han mostrado tener propiedades anticonvulsivas además del efecto antidepresivo, sin embargo la seguridad de administrar estos fármacos es un tema aún controversial.

El uso de modelos animales para el estudio de estas patologías permite controlar la temporalidad de los factores de cada una. El KEA es un modelo útil para estos fines ya que permite observar el proceso de epileptogénesis y a su vez tener control sobre el foco epileptógeno y la temporalidad de las crisis; la prueba de nado forzado permite controlar el momento del evento estresante y además se puede observar el efecto de la administración subaguda de un antidepresivo como el CIT. La utilización de estos modelos ayuda a analizar si las crisis convulsivas tienen efecto depresivo además de examinar los efectos de la prueba de nado forzado y de un ISRS sobre la conducta tipo depresiva y su efecto sobre la severidad y susceptibilidad de las crisis. Así se podrá observar la relación bidireccional de los factores asociados a esta comorbilidad.

# 5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

---

**Objetivo general:**

Determinar si existe relación recíproca entre las crisis convulsivas generalizadas y las conductas tipo depresivas tratadas con un ISRS en un modelo experimental de comorbilidad epilepsia-depresión.

**Objetivos específicos:**

- Identificar los cambios en la duración de las crisis y la frecuencia de las espigas posteriores a la inducción de conductas tipo depresivas y la aplicación de un ISRS, citalopram.
- Comprobar si el citalopram modifica la susceptibilidad a la evocación de espigas y crisis convulsivas inducidas con KEA.
- Analizar las conductas tipo depresivas posteriores a crisis inducidas con KEA y la aplicación de citalopram

**HIPÓTESIS**

- Las crisis convulsivas inducidas con KEA provocarán un aumento de las conductas tipo depresivas en la PNF.
- Las conductas tipo depresivas disminuirán con la aplicación de un ISRS en animales sometidos al KEA.
- El fármaco antidepresivo incrementará la susceptibilidad a las crisis focales y convulsivas inducidas con KEA.

# 6. MATERIAL Y MÉTODO

---

## **Materiales**

- Electrodo de acero inoxidable para estimulación y registro
- Electrodo en forma de clavo para registro
- Tornillos de acero inoxidable
- Conectores Header rectos
- Aparato estereotáxico David Kopf 1470
- Taladro dental FOREDOM modelo 21b
- Estimulador Grass S88
- Unidad de aislamiento PSUIU6
- Amplificador PK511
- Sistema de conversión análogo/ digital ADQCH4, desarrollado en el laboratorio (Valdés-Cruz, Magdaleno-Madrugal, Martínez-Vargas, Fernández-Mas & Almazán-Alvarado, 2008).
- Cilindros de cristal de 35 cm de alto 17 cm de diámetro
- Cámara Nikon
- Criostato MICROM
- Báscula
- Báscula analítica
- Equipo de cómputo
- Material quirúrgico
- Jeringas de 3 ml
- Esponjostan Jhonson & Jhonson Medical

## **Sustancias**

- Acrílico dental (Nic-Tone)
- Cera de hueso
- Anestésico disociativo (Hidrocloruro de Ketamina, Anesket 100mg/ml)
- Relajante muscular (Hidrocloruro de Xilacina, Sigma 100mg/ml)
- Antiséptico (alcohol, agua oxigenada, yodo)
- Solución salina (NaCl, al 0.9%) CS PiSA



- Hidrobromide Citalopram 1g, Cayman Chemical Company
- Pentobarbital sódico, Pisabental 100 ml
- Agua miliQ
- Monofosfato de sodio
- Difosfato de sodio
- Paraformaldehído en polvo
- Alcoholes a diferentes concentraciones (70, 95 y 100%)
- Xileno
- Agua destilada
- Ácido acético
- Acetato de sodio
- Cristal violeta

## **6.1 Animales**

Se utilizaron 42 ratas macho Wistar de entre 3 y 4 meses de edad con peso entre 280-350 g. Fueron alojados en grupos de 5 ratas en cajas de acrílico con agua y comida *ad libitum* y ciclo de luz/oscuridad de 12 h y temperatura constante de 23°C. Proporcionadas por el bioterio del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo las especificaciones técnicas de la norma Oficial Mexicana de la SAGARPA NOM-062-ZOO-1999, para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio y con la aprobación del comité de ética del INPRFM.

## **6.2 Cirugía estereotáxica**

Los animales fueron anestesiados con Ketamina (100 mg/kg) y Xilacina (20 mg/kg); se montaron en el aparato estereotáxico y se implantaron electrodos de acero inoxidable en la amígdala del lóbulo temporal izquierdo con las coordenadas de Paxinos y Watson (2007) AP: -2.8; L: 5.0; H -8.5. Se colocaron electrodos epidurales bilaterales en la corteza prefrontal, dos tornillos en corteza parietal y uno occipital. Todo se soldó a un header macho recto y se fijó al cráneo con acrílico dental. Después de la cirugía los animales fueron alojados individualmente

en cajas de policarbonato transparentes de 50x27x30 cm. Los procedimientos experimentales iniciarán después de una recuperación de 7 días.

### **6.3 Kindling Eléctrico Amigdalino (KEA) y registro electroencefalográfico (EEG)**

El KEA consiste en un tren de estimulación eléctrica de 1 s de duración con pulsos de 1 ms y una frecuencia de 60 Hz. Pasados los 7 días de recuperación, se realizó la búsqueda la corriente mínima necesaria (umbral) para evocar una posdescarga (PD) de espigas; está se llevó a cabo dando una estimulación de 100  $\mu$ A y aumentando 50  $\mu$ A cada 5 minutos hasta producir una PD breve acompañado de un guiño ipsilateral, el límite de estimulación fue de 500  $\mu$ A. Una vez determinado el umbral se estimuló una vez cada 24 h hasta que presentara tres CCG consecutivas según la escala de Racine. Se realizó un registro con los amplificadores PK511 y el sistema ADQCH4 en un equipo de cómputo; el registro fue una línea base de 5 minutos previos al estímulo y 5 minutos posteriores a la PD.

Se realizó la prueba de susceptibilidad a las crisis 24 h después de la aplicación de pruebas conductuales,; esta consiste en la búsqueda de la corriente mínima necesaria para evocar una crisis focal y una CCG. Se realiza igual que la búsqueda de umbral, y se busca una modificación en el umbral inicial.

### **6.4 Prueba de nado forzado (PNF)**

La prueba de nado forzado se llevó a cabo 1 h posterior a la tercer CCG; se usó un cilindro de cristal, con 30 cm de agua a temperatura ambiente (25-28°C). Se colocó al animal en el cilindro durante 15 minutos para la prePNF, que fue grabada para su análisis offline. 24 h después de se colocó al animal en el cilindro con agua en las mismas condiciones durante 5 minutos para la PNF, que igualmente fue grabada para su análisis offline.

## **6.5 Aplicación de Citalopram (CIT) o Vehículo (VH)**

El citalopram (CIT) se aplicó de manera intraperitoneal en 3 dosis de 10 mg/kg, que ha mostrado tener efectos beneficios en estudios anteriores; el fármaco fue pesado en una báscula analítica y disuelto en 2 ml/Kg de solución salina (NaCl al 0.9%) como vehículo (Vh). Las aplicaciones se realizaron 3, 18 y 23 h posteriores a la PNF. Los animales a los que no se les aplicó CIT, se les realizó una aplicación de 2 ml/Kg de Vh 3, 18 y 23 h posteriores a la PNF.

## **6.6 Análisis histológico**

Al final de los procedimientos experimentales los animales fueron eutanizados con una sobredosis de pentobarbital sódico. Posteriormente fueron perfundidos vía cardiaca por el ventrículo izquierdo con buffer de fosfatos y paraformaldehído al 4% para remover el cerebro. Una vez removido se dejó por 7 días sumergido en paraformaldehído al 4%.

Pasados 7 días se realizaron cortes histológicos coronales de 60  $\mu$ m con un criostato. Se colocaron en portaobjetos gelatinados para corroborar la colocación del electrodo se realizó la técnica de tinción de Nissl sumergiendo los cortes en xilol, alcohol en diferentes concentraciones (70%, 95% y 100%) y buffer de Nissl. Al terminar los cortes fueron digitalizados para la verificación del sitio de estimulación.

## **6.7 Grupos experimentales**

- Control KEA: se implantó del electrodo y se realizó el KEA hasta que el animal presentara tres CCG consecutivas, 48 h después sin manipulación se realizó la prueba de susceptibilidad a las crisis.
- Control PNF: se colocó a los animales en cajas individuales y se les aplicó la PPNF y 24 h después la PNF sin manipulación anterior.
- KEA+PNF+CIT: se les implantó, se llevó a cabo el KEA, 1 h después de la tercer CCG se les sometió a la prePNF, posteriormente se les aplicaron 3

dosis de CIT y 1 h después de la última inyección se les sometió a la PNF. 24 h después se hizo la prueba de susceptibilidad a las crisis.

- KEA+PNF+VH: se les implantó, se realizó el KEA, 1 h después de la tercer CCG se les sometió la prePNF, posteriormente se les aplicaron 3 dosis de vehículo y 1 h después de la última inyección fueron sometidas a la PNF. 24 h después se hizo la prueba de susceptibilidad a las crisis.
- Sham+PNF+CIT: se les implantó el electrodo, se manipuló por 10 días durante 10 minutos, 1 h después de la última manipulación se sometieron a la prePNF, después se les aplicaron 3 dosis de CIT, 1 h después de la última inyección se realizó la PNF.
- Sham+PNF+VH: se les implantó el electrodo, se manipuló por 10 días durante 10 minutos, 1 h después de la última manipulación se sometieron a la prePNF, después se les aplicaron 3 dosis de Vh, 1 h después de la última inyección se realizó la PNF.
- KEA+CIT: Se les realizó el implante, se llevó a cabo el KEA hasta que el animal presentara tres CCG 4 h después se empezó la aplicación de CIT. Después de la última aplicación de CIT se esperaron 24 h para realizar la prueba de susceptibilidad a las crisis.

## 6.8 Análisis estadístico

Se analizó la frecuencia y duración de la PD de la tercer CCG del KEA y de la prueba de susceptibilidad a las crisis. De la prueba de susceptibilidad a las crisis se analizó el porcentaje de cambio; esto se realizó tomando el umbral inicial como 100% y comparando con la corriente mínima necesaria para evocar una crisis focal y la corriente mínima necesaria para evocar CCG.

La PNF se analizó offline contabilizando el tiempo de inmovilidad, nado y escalamiento en cuentas de 5 segundos.

Las comparaciones se realizaron con un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con la prueba *post hoc* de Bonferroni con una significancia de  $p < 0.05$ . Los datos

están representados con el promedio  $\pm$  error estándar. Para su análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0.

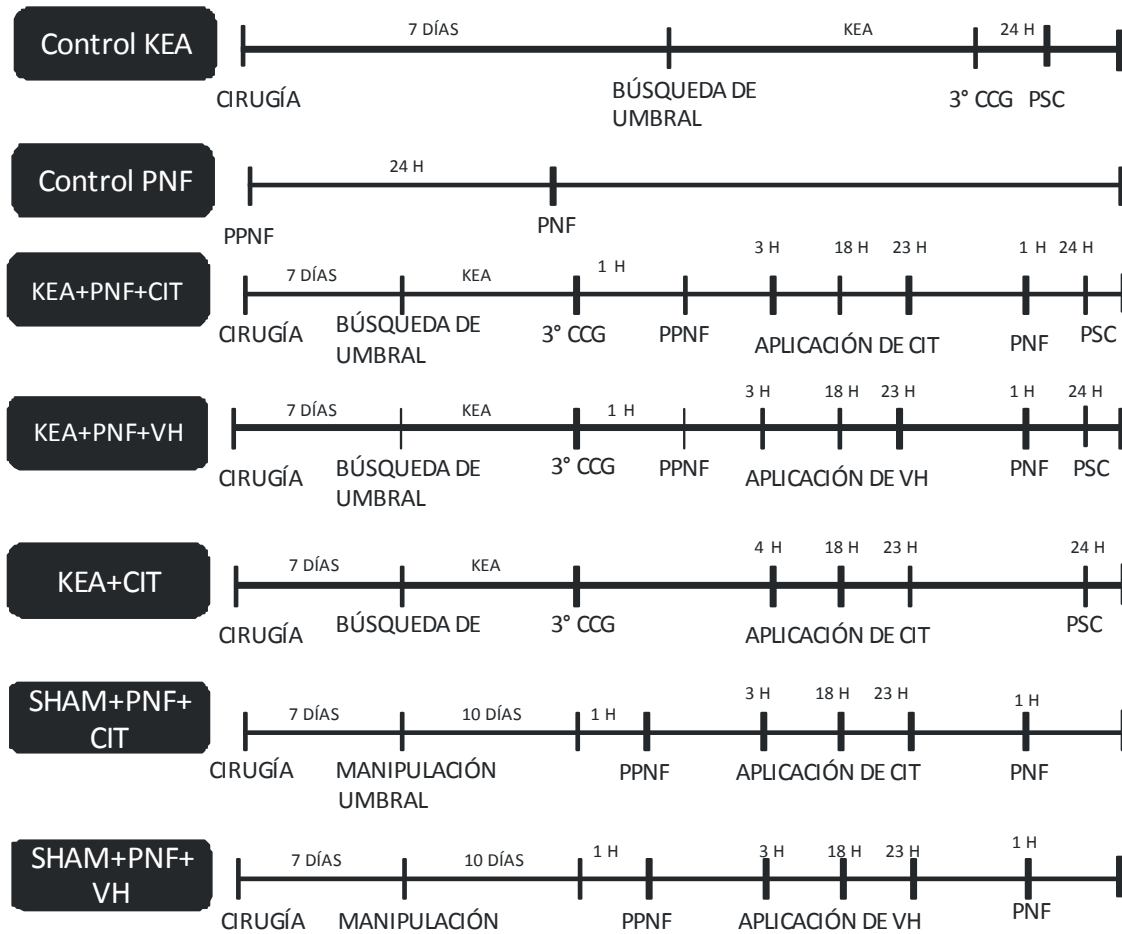


Figura 5. Esquema de procedimientos metodológicos de cada uno de los grupos.

# 7. RESULTADOS

---

## 7.1 HISTOLOGÍA

---

El análisis histológico de la posición del electrodo verificó la ubicación del electrodo dentro del complejo amigdalino (Figura 6).

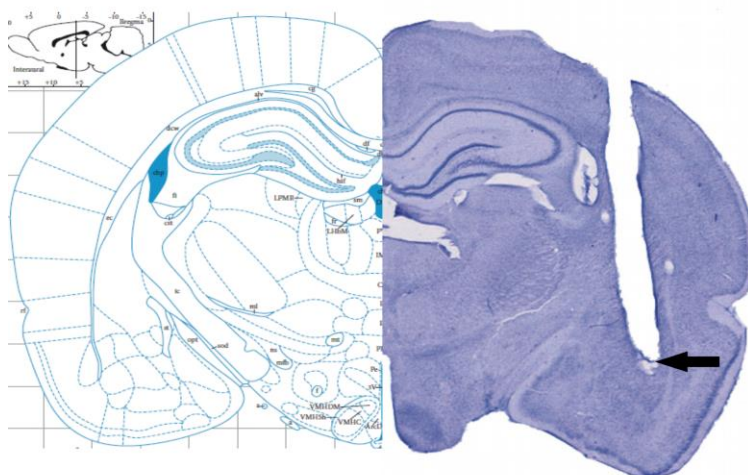


Figura 6. Verificación del sitio de estimulación y registro. La flecha negra indica el núcleo amigdalino.

## 7.2 KINDLING ELÉCTRICO AMIGDALINO

---

Se midió la duración en segundos, número de ciclos ictales por periodo de tiempo y la frecuencia de la postdescarga en los grupos sometidos a KEA, no se observaron diferencias significativas entre grupos en la 3° CCG y la CCG de la prueba de susceptibilidad a las crisis (Figura 7). La aplicación del fármaco y la PNF no provocan cambios en la severidad de las CCG.

# SEVERIDAD DE LAS CRISIS

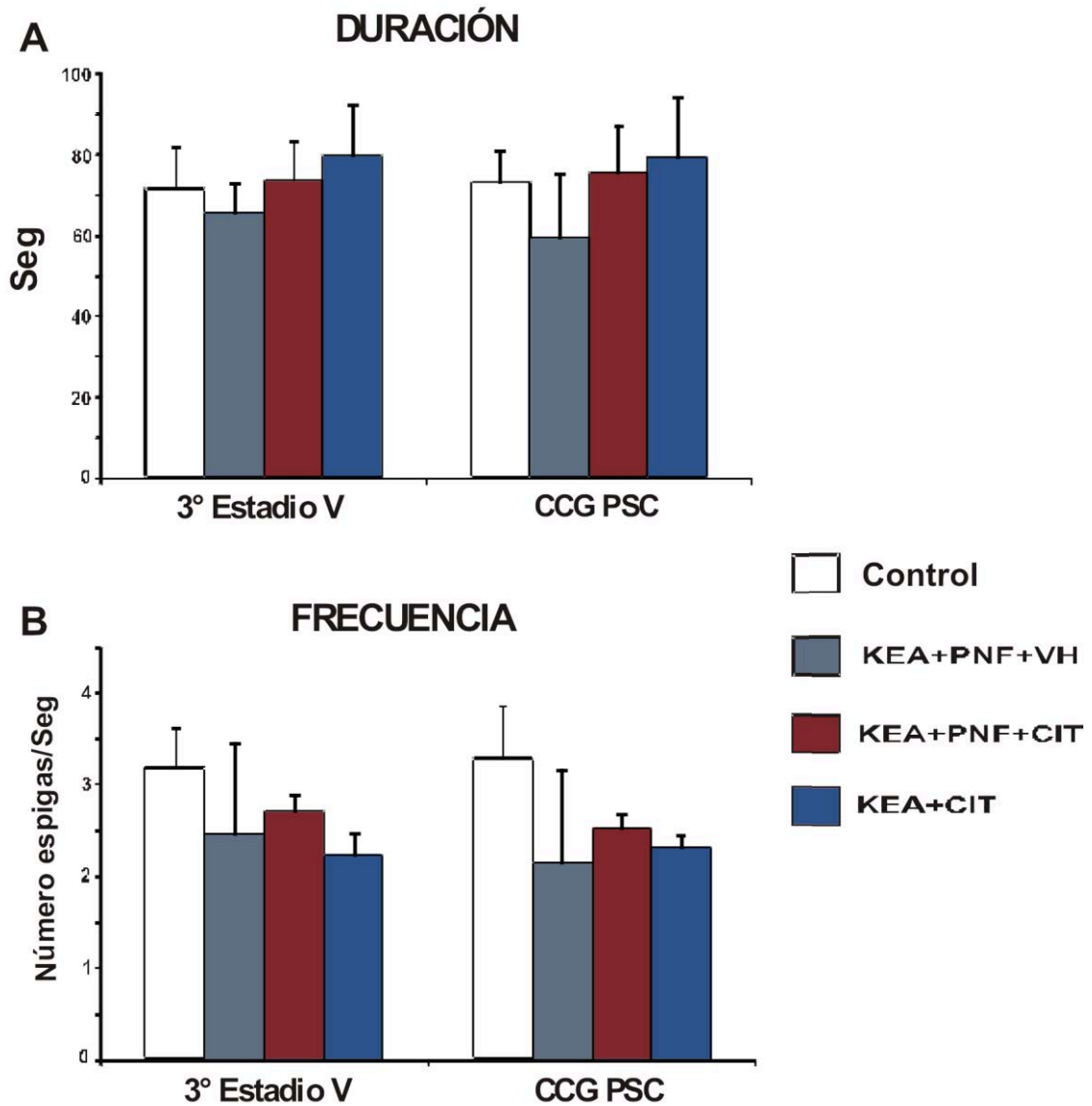


Figura 7. (A) Duración promedio de la PD; (B) Frecuencia promedio de la PD. ( $P < 0.05$ )

## 7.3 PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD A LAS CRISIS



Se encontraron cambios significativos en el porcentaje de corriente para evocar la crisis focal en los grupos Control KEA, KEA+PNF+VH y KEA+PNF+CIT comparado con el umbral inicial, sin embargo el grupo KEA+CIT no mostró esa disminución, por lo que el CIT puede tener un efecto benéfico para este tipo de crisis, mismo efecto que se ve revertido en las CCG. En el porcentaje de corriente para evocar CCG se observó una disminución significativa en todos los grupos comparados con el umbral inicial (Figura 8) como se espera que suceda con el procedimiento de KEA.

## PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD A LAS CRISIS

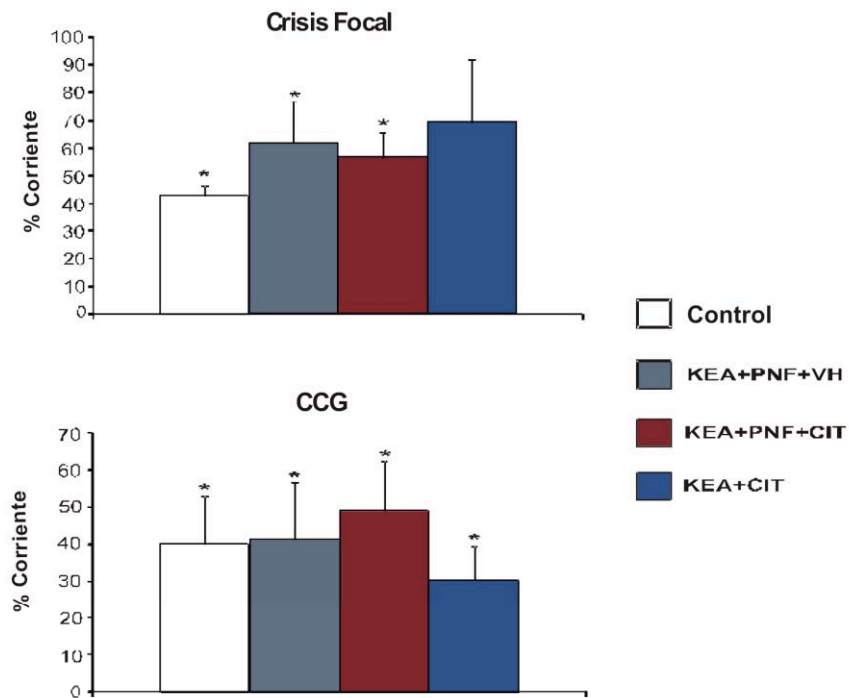


Figura 8. (A) % de cambio de corriente crisis focales Control KEA ( $p=0.001$ ), KEA+PNF+VH ( $p=0.041$ ) y KEA+PNF+CIT ( $p=0.003$ ); (B) % de cambio de corriente para evocar CCG .

## 7.4 PRUEBA DE NADO FORZADO

La prueba de nado forzado se calificó en lapsos de 5 segundos para cada conducta. En la conducta de inmovilidad se observó que el grupo KEA+PNF+VH presentó una menor cantidad de manera significativa de esta conducta comparado con los grupos Control PNF, KEA+PNF+CIT y SHAM+PNF+CIT. El grupo KEA+PNF+VH presentó la mayor cantidad de conducta de nado de manera significativa comparado con los grupos Control PNF, KEA+PNF+CIT, SHAM+PNF+VH y SHAM+PNF+CIT (Figura 9).

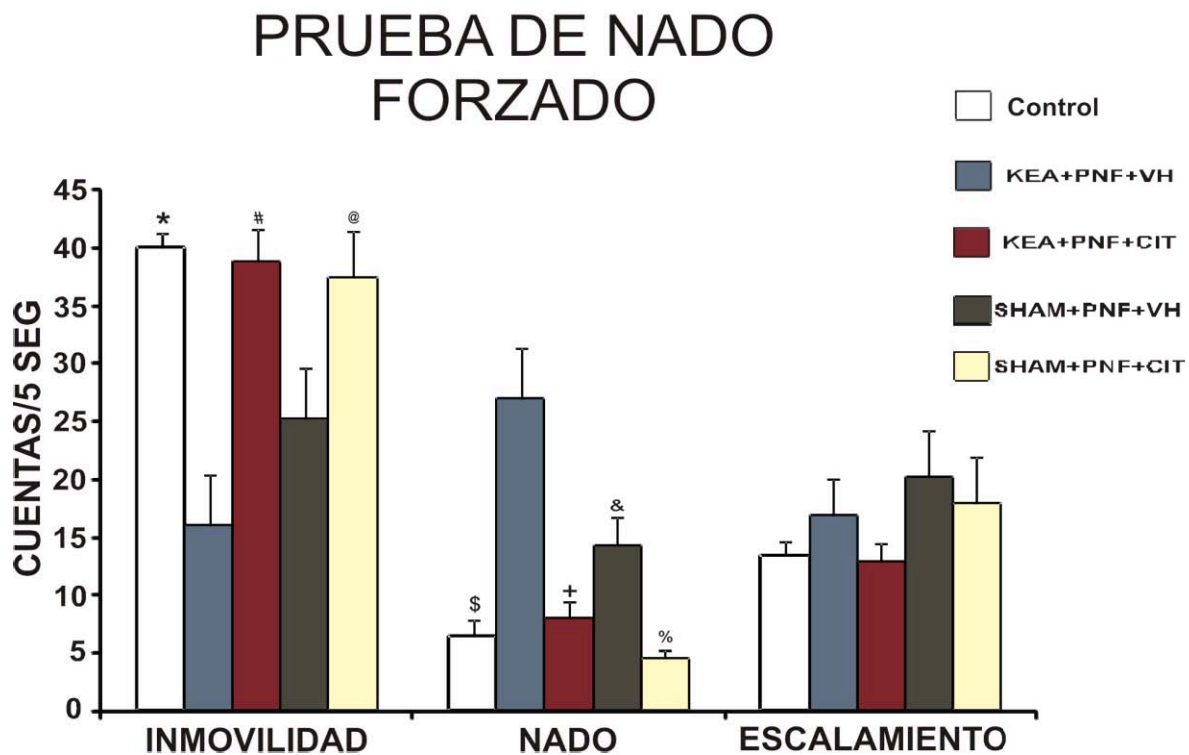


Figura 9. Prueba de Nado Forzado. Cuentas cada 5 seg de las conductas de nado forzado. Control PNF ( $p=0.001$ ), KEA+PNF+CIT ( $p=0.002$ ) y SHAM+PNF+CIT ( $p=0.005$ ) comparado con el grupo KEA+PNF+VH. En la conducta de nado se observó una disminución significativa en los grupos Control PNF ( $p=0.001$ ), KEA+PNF+CIT ( $p=0.001$ ), SHAM+PNF+VH ( $p=0.018$ ) y SHAM+PNF+CIT ( $p=0.001$ )

La disminución de la conducta de inmovilidad en el grupo sometido a KEA significa que este procedimiento interfiere con la instalación de conductas tipo depresivas. Este efecto es atribuible a la presencia de CCG aunque la pura presencia del implante provoca una ligera disminución en esta misma conducta que no alcanza a ser significativa. Sin embargo este proceso de interferencia para la presencia de las conductas tipo depresivas se ve revertido con la aplicación del CIT resultado que es paradójico debido a que es un fármaco antidepresivo que en principio debería de revertir aun más las conductas depresivas.

Los resultados del nado complementan las observaciones hechas con la inmovilidad en el mismo sentido porque el KEA la aumenta y el CIT la reduce lo que deja ver que este efecto que revierte el efecto de las CCG esta asociado solo a los receptores 5-HT debido a que en la conducta de escalamiento que se asocia a la expresión de noradrenalina no se ve ningún efecto.

# 8. DISCUSIÓN

---

La metodología aplicada para obtener estos resultados es de gran utilidad para el estudio de la comorbilidad E-D. El KEA permite tener control total sobre la temporalidad de las crisis en relación a los eventos desencadenantes de la depresión sin el daño neuronal ocasionado por modelos químicos. La aplicación de la combinación de los modelos permite estudiar mecanismos puntuales de la condición de comorbilidad y de su tratamiento.

Los resultados sugieren que la aplicación de un ISRS no cambia la severidad de las crisis convulsivas y no incrementa la susceptibilidad para evocar crisis parciales o generalizadas. Sin embargo, la presencia de crisis convulsivas interfiere con el efecto antidepresivo del fármaco.

### **Efecto del CIT sobre el KEA**

Nuestros resultados muestran que la administración de un ISRS no tiene efecto sobre la susceptibilidad a presentar crisis; este efecto se ha visto en trabajos anteriores donde el uso de diferentes ISRS, como la fluoxetina y el CIT no tienen efectos adversos sobre las crisis inducidas por KEA, sin embargo estos dos fármacos, a pesar de tener efectos parecidos sobre el sistema serotoninérgico, tienen efectos diferenciales sobre la epileptogénesis ya que el CIT no acelera el proceso mientras que la fluoxetina además de acelerarlo puede tener efectos en la severidad de las crisis, haciéndolas más duraderas. Los efectos diferentes de estos antidepresivos pueden derivarse de su acción sobre el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, ya que el CIT ha mostrado elevar significativamente la expresión de este receptor; éste se ha visto relacionado con efectos anticonvulsivos en experimentos de kindling hipocampal y en el modelo de ácido kaínico (Cardamone, Salzberg, Koe, Ozturk, Brien, et al., 2014b; Kanner, 2009). Las anomalías en el sistema serotoninérgico se han asociado a epilepsia y a un posible efecto protector de este neurotransmisor, incrementos en la transmisión de serotonina se han asociado con la prevención de crisis en modelos animales genéticos y no genéticos (Kanner, 2009, 2011).

A pesar de que se ha sugerido un efecto del CIT sobre la severidad de las crisis, no encontramos diferencias entre la duración de la crisis antes y después de la aplicación del fármaco. Este dato arroja información sobre el papel del tratamiento con ISRS en la comorbilidad, a pesar de que el CIT eleva significativamente los niveles de serotonina que actúa como modulador de la actividad cerebral, éste no tiene efectos anticonvulsivos y su efectividad como antidepresivo se ve interrumpida posterior a un proceso epileptógeno. Diferentes dosis de CIT, si bien pueden tener efecto sobre el número de crisis en modelos de epilepsia crónica, no tiene efecto sobre la duración de éstas en un modelo como el KEA; la acción de otros antidepresivos que tienen efecto sobre el sistema noradrenérgico, como la reboxetina, a bajas dosis no afecta la frecuencia de las crisis aunque a altas dosis se ha visto un decremento en el número de crisis inducidas por ácido kaínico, sin embargo estos fármacos sólo han sido probados en modelos de estatus epiléptico y fast kindling (Vermoesen et al., 2012).

### **Efecto del KEA sobre la conducta tipo depresiva**

El uso de un método donde se controla la temporalidad y el número de las crisis, como es el KEA permite saber si la crisis *per se* induce la conducta tipo depresiva. Durante el desarrollo de la epileptogénesis inducida con KEA se producen cambios en la expresión de neurotransmisores, principalmente de GABA y glutamato; estos sistemas pueden mediar la instalación de conductas tipo depresivas por su influencia sobre sistemas monoaminérgicos. Las principales monoaminas que median la inhibición son la noradrenalina y la serotonina; los niveles de noradrenalina se ven disminuidos en el KEA, además se ha visto que el bloqueo del sistema noradrérgico hace a los animales más sensibles la kindling. La serotonina en cambio se ve relacionada con el kindling a nivel de su metabolito, el cual se incrementa cuando la estructura estimulada es la amígdala. El receptor 5-HT<sub>1A</sub> tiene efectos inhibitorios de las neuronas serotoninérgicas del NR y reduce la liberación de serotonina; en el hipocampo la activación del mismo receptor incrementa la liberación de 5-HT (Javela., 2011; Kalichman, 1982; Wada & Sato, 1974).

Las crisis convulsivas no muestran esta interferencia cuando son inducidas por litio y pilocarpina en modelos de estatus epiléptico (Mazarati, Shin, Auvin, Caplan, & Sankar, 2007). Muchos estudios experimentales se han centrado en la instalación de conductas tipo depresivas posteriores al estatus epiléptico, sin embargo estos modelos pueden inducir atrofia y muerte neuronal, esos efectos pueden interferir en el proceso depresivo o acelerarlo, lo cual no nos permite saber en realidad si las crisis inducen esas conductas o son los efectos de las sustancias químicas. Asimismo, el uso de antidepresivos en estos modelos, a pesar de que se han encontrado datos significativos, aún queda la interrogante de si el efecto no puede verse enmascarado por los cambios bioquímicos y fisiológicos que ha ocasionado la administración de estas sustancias. Las crisis inducidas por sustancias desarrollan lesiones neuronales y tisulares donde la mayoría deriva en lesión esclerótica; este tipo de lesión es responsable de muerte neuronal, en modelos de estatus epiléptico el daño se presenta en estructuras principalmente límbicas, en particular el hipocampo. En estudios donde se presentan estas lesiones se ha visto un aumento de conductas tipo depresivas. Al contrario de estos modelos, el KEA no provoca estas alteraciones neuronales, así permite controlar de manera más confiable el efecto del proceso epileptógeno sobre las conductas tipo depresivas. Sin embargo el KEA podría interferir en la instalación de la depresión por el implante del electrodo; la acción inflamatoria que continúa a la cirugía puede impedir que las conductas depresivas se presenten. Aunque se ha visto que los procesos inflamatorios alteran los mecanismos del proceso depresivo, la estructura donde se realiza el implante y el procedimiento que le sigue para provocar las crisis es un factor considerable en modelos de comorbilidad. Se ha encontrado que el kindling en hipocampo facilita la instalación de conductas tipo depresivas que son reversibles con un ISRS, como la fluoxetina. Además, la densidad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> es mayor en el hipocampo comparada con otras estructuras límbicas como la amígdala; la presencia de más receptores podría ser una variable considerable en el efecto antidepresivo producido por el KEA. Esta evidencia sugiere que la estructura en la cual se aplica

la estimulación es una importante variable a considerar en modelos de comorbilidad epilepsia-depresión.

### **Efecto del CIT sobre la prueba de nado forzado**

Se ha demostrado que el CIT tiene un claro efecto antidepresivo en estudios clínicos y epidemiológicos, sin embargo el tratamiento de la depresión en presencia de comorbilidad con epilepsia todavía es incierto. El CIT tiene una acción selectiva sobre los autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub>, además se ha demostrado que aumenta la expresión del SERT en diferentes áreas cerebrales, aunque la presencia de crisis convulsivas inducidas con el KEA, el efecto se ve bloqueado. El CIT baja la síntesis de serotonina, mientras que el KEA aumenta las monoaminas y el glutamato; un exceso de glutamato producido por el KEA puede depletar el sistema serotoninérgico que está disminuido por la administración de CIT, causando así una exacerbación de las conductas tipo depresivas.

No obstante sería necesario hacer experimentos probando otros fármacos que usados para el tratamiento de la depresión. En resultados previos en nuestro laboratorio (Díaz-Jiménez et al, 2015) observamos que la fluoxetina aplicada en ratas sometidas a KEA y PNF potencia el efecto antidepresivo de las CCG lo que sugiere que el posible efecto paradójico del CIT sería causado por su alta especificidad a los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, particularmente los autorreceptores, por lo tanto la influencia sobre otros sistemas de transmisión como el glutamato sería menor lo que implicaría revertir el efecto que interfiere con las conductas tipo depresivas del KEA.

Las crisis convulsivas tienen efecto sobre los sistemas noradrenérgicos, se ha encontrado que este sistema esta alterado durante la epilepsia; la teoría de las monoaminas plantea que un tratamiento adecuado para la depresión debe elevar la expresión de serotonina, noradrenalina y dopamina, aunque de ésta última no se tiene suficiente evidencia de su papel en la depresión. El incremento de la transmisión serotoninérgica ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de este padecimiento; mientras que la transmisión noradrenérgica es secundaria. Sin



embargo la acción antidepresiva del CIT, que modifica la síntesis de serotonina, no se presenta después de las crisis, como lo muestran los resultados obtenidos; esto puede sugerir que en esta comorbilidad la normalización de la transmisión noradrenérgica y glutamatérgica es importante para el tratamiento de la depresión. Kumar demostró que la combinación de un ISRS y un ISRN tienen mejores efectos antidepresivos en ratas epilépticas en el modelo de litio-pilocarpina, cuando las conductas son medidas posteriores al estatus epiléptico (Kumar et al., 2016).

# 9. CONCLUSIONES

---

El KEA y la PNF son herramientas de utilidad para el estudio de los cambios conductuales posteriores a las crisis convulsivas y la presencia de conductas tipo depresivas; estos modelos juntos no se habían empleado antes para el estudio de esta comorbilidad, sin embargo nuestros resultados demuestran que su combinación es adecuada para el estudio de algunos aspectos específicos de la comorbilidad E-D.

La aplicación de la PNF y CIT no tiene efecto en la severidad de las crisis ni en la susceptibilidad a las crisis como otros antidepresivos, aunque la sola aplicación de CIT aumenta el porcentaje de corriente para evocar crisis focales.

El KEA interfiere con el establecimiento de conductas tipo depresivas en la PNF y la eficacia del antidepresivo; esto es producto de los cambios que produce la estimulación eléctrica y no del implante del electrodo; la administración del fármaco aumenta el tiempo de inmovilidad después de presentar crisis convulsivas y no tiene efectos sobre el tiempo de escalamiento.

Aunque el CIT se ha reportado en la literatura como un fármaco eficaz para la depresión, nuestros resultados sugieren que la presencia de crisis convulsivas inducidas con KEA interfiere con su efecto antidepresivo. Esto indica que otros neurotransmisores como la noradrenalina participaría en la comorbilidad epilepsia-depresión, por lo tanto la administración de un ISRS altamente selectivo puede tener efectos adversos en los síntomas depresivos de esta comorbilidad.

# REFERENCIAS

---

- Abdallah, C. G., Jiang, L., De Feyter, H. M., Fasula, M., Krystal, J. H., Rothman, D. L., ... Sanacora, G. (2014). Glutamate metabolism in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010067>
- American Psychiatric Association (2002). Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV. Barcelona Masson.
- American Psychiatric Association (2013). Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV. Barcelona Masson.
- Bagdy, G., Kecskemeti, V., Ribaà, P., & Jakus, R. (2007). Serotonin and epilepsy. *J. Neurochem*, 100, 857–873. <http://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x>
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G., Arias-Montaño, J.A., (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11, 39-60.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, Engel, W., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordii, D., Plouin, P., Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51 (4), 676-85.
- Berger, T., Berry, S., Cegavske, C., Clark, G., Glanzman, D., Kettner, R., ... Goddard, G. V. (1983). The kindling model of epilepsy, (July).
- 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>

- Cardamone, L., Salzberg, M. R., Koe, A. S., Ozturk, E., Brien, T. J. O., & Jones, N. C. (2014a). Neurobiology of Disease Chronic antidepressant treatment accelerates kindling epileptogenesis in rats ☆. *Neurobiology of Disease*, 63, 194–200. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.020>
- Cardamone, L., Salzberg, M. R., Koe, A. S., Ozturk, E., O'Brien, T. J., & Jones, N. C. (2014b). Chronic antidepressant treatment accelerates kindling epileptogenesis in rats. *Neurobiology of Disease*. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.020>
- Chávez-León, E., Ontiveros U., M. P., & Serrano Gómez, C. (2008). Los antidepressivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISRS-5HT). *Salud Mental*, 307-319.
- Cuellar-Herrera, M., Velasco, A. L., Velasco, F., Trejo, D., Alonso-Vanegas, M., Nuche-Bricaire, A., ... Rocha, L. (2014). Alterations of 5-HT<sub>1A</sub> receptor-induced G-protein functional activation and relationship to memory deficits in patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. <http://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.09.013>
- Dankoski, E.C., Carroll, S., Wightman, R.M. (2016). Acute selective reuptake inhibitors regulate the dorsal raphe nucleus causing amplification of terminal serotonin release *Journal of Neurochemistry*, 136, 1131-1141.
- De Luca, G., Di Giorgio, R. M., Macaione, S., Calpona, P. R., Costantino, S., Di Paola, E. D., ... De Sarro, G. (2005). Amino acid levels in some lethargic mouse brain areas before and after pentylentetrazole kindling. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.02.012>
- Detke, M. J. & Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural Brain Research*, 73, 43-46
- Díaz Villa, B. A., & González González, C. (2012). Actualidades en neurobiología

de la depresión. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría Volumen*, 11(3).

Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *General Psychiatry*, (64), 327-337. <http://jamanetwork.com/>

Eid, T., Behar, K., Dhaher, R., Bumanglag, A. V., & Lee, T. S. W. (2012). Roles of glutamine synthetase inhibition in epilepsy. *Neurochemical Research*. <http://doi.org/10.1007/s11064-012-0766-5>

Engel, J. (2006). Report of the ILAE classification core group. In *Epilepsia*. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x>

Epps, S. A., & Weinshenker, D. (2013). Rhythm and blues: animal models of epilepsy and depression comorbidity. *Biochemical Pharmacology*. <http://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.08.016>

Fisher, R.S., 2015. Redefining epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 28 (2), 130-135.

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. <http://doi.org/10.1111/epi.12550>

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Helen Cross, J., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <http://doi.org/10.1111/epi.12550>

Flores-Serrano, A. G., Vila-Luna, M. L., Álvarez-Cervera, F. J., Heredia-López, F. J., Góngora-Alfaro, J. L., & Pineda, J. C. (2013). Clinical doses of citalopram or reboxetine differentially modulate passive and active behaviors of female Wistar rats with high or low immobility time in the forced swimming test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 110, 89–97. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.06.003>

Gold, P. W., Machado-vieira, R., & Pavlatou, M. G. (2015). Clinical and

Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress, 2015, 7–9. <http://doi.org/10.1155/2015/581976>

- Goddard, G. V. (1983). The kindling model of epilepsy. *Trends Neurosci*, 6, 275-9.
- Goddard, G. V., McIntyre, D. C. & Leech, C. K. (1969). A permanent change function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 25, 295-330.
- Gruenbaum, S. E., Wang, H., Zaveri, H. P., Tang, A. B., Lee, T.-S. W., Eid, T., & Dhaher, R. (2015). Inhibition of glutamine synthetase in the central nucleus of the amygdala induces anhedonic behavior and recurrent seizures in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 51, 96–103. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.015>
- Gupta, D., Radhakrishnan, M., Kurhe, Y., Thangaraj, D., Prabhakar, V., & Kanade, P. (2014). Antidepressant-like effects of a novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist 6z in acute and chronic murine models of depression. *Nature Publishing Group*, 1–11. <http://doi.org/10.1038/aps.2014.89>
- Gururajan, A., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Molecular biomarkers of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.011>
- Huang, M., Ichiwaka, J., Li, Z., Dai, J., Meltzer, H. Y. (2006). Augmentation by citalopram of risperidone-induced monoamine release in rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 185, 274–281. <http://doi.org/10.1007/s00213-005-0206-1>
- Janak, P.H., Tye, K.M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517, 284-292..
- Jeon, S. W., & Kim, Y. (2016). Molecular Neurobiology and Promising New Treatment in Depression. <http://doi.org/10.3390/ijms17030381>
- Jia, H.-M., Li, Q., Zhou, C., Yu, M., Yang, Y., Zhang, H.-W., ... Zou, Z.-M. (2016). Chronic unpredictable mild stress leads to altered hepatic metabolic profile and

gene expression. *Nature Publishing Group*. <http://doi.org/10.1038/srep23441>

Javela, J., González, J., (2011). MODULACIÓN SEROTONÉRGICA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS TEMPORALES EN UN MODELO DE KINDLING QUÍMICO MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR.

Kalichman, M. W. (1982). Neurochemical Correlates of the Kindling Model of Epilepsy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 6, 165-181.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (2001). Principles of neural science. McGraw-Hill Interamericana.

Kanner, A. M. (2009). Psychiatric issues in epilepsy: The complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 15, 83–87. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.034>

Kanner, A. M. (2011). Depression and epilepsy: A bidirectional relation? Can a Bidirectional Relation between Epilepsy and Psychiatric Disturbances Be Demonstrated, 52, 21–27. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02907.x>

Kanner, A. M., Mazarati, A., & Koepp, M. (2014). Biomarkers of Epileptogenesis: Psychiatric Comorbidities (?), 358–372. <http://doi.org/10.1007/s13311-014-0271-4>

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 & Behavior*, 24(2), 156–168. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.01.007>

Kelliher, P., Kelly, J. P., Leonard, B. E., & Sa, C. (2003). Effects of acute and chronic administration of selective monoamine re-uptake inhibitors in the rat forced swim test, 28, 332–347. [http://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00026-4](http://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00026-4)

Kitaichi, Y., Inoue, T., Nakagawa, S., Omiya, Y., Song, N., An, Y., ... Koyama, T. (2014). Local infusion of citalopram into the basolateral amygdala decreased



conditioned fear of rats through increasing extracellular serotonin levels. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 54, 216–222. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.05.018>

Kumar, U., Medel-Matus, J. S., Redwine, H. M., Shin, D., Hensler, J. G., Sankar, R., & Mazarati, A. (2016). Effects of selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on depressive- and impulsive-like behaviors and on monoamine transmission in experimental temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. <http://doi.org/10.1111/epi.13321>

Liu, Z., Zhou, J., Li, Y., Hu, F., Lu, Y., Ma, M., Feng, Q., Zhang, J., Wang, D., Zeng, J., Bao, J., Kim, J., Chen, Z., Mestikawy, S.E., Lou, M. (2014). Dorsal Raphe Neurons Signal Reward through 5-HT and Glutamate. *Neurons*, 81 (6), 1360-1374.

López-Meraz, M. L., Rocha, L., Miquel, M., Hernández, M. E., Cárdenas, R. T., Coria-ávila, G. A., ... Manzo, J. (2009). Conceptos básicos de la epilepsia, 52(228).

Maia, G. H., Soares, J. I., Andrade, P. A., Leite, J. F., Luz, L. L., Andrade, J. P., & Lukoyanov, N. V. (2016). Altered taste preference and loss of limbic-projecting serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of chronically epileptic rats. *Behavioural Brain Research*. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.010>

Mazarati, A., Shin, D., Auvin, S., Caplan, R., & Sankar, R. (2007). Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.001>

Mazarati, A., Siddarth, P., Baldwin, R. A., Shin, D., Caplan, R., & Sankar, R. (2008). Depression after status epilepticus: Behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain*. <http://doi.org/10.1093/brain/awn117>

McDevitt, R.A., Tiran-Capello, A., Shen, H., Balderas, I., Britt, J.P., Marino, R. AM., Chung, S.L., Richie, C.T., Harvey, B.K., Bonci, A. (2014). Serotonergic versus non-serotonergic dorsal raphe projection neurons: differential participation in

- reward circuitry. *Cell Reports*, 8 (6), 1857-1869.
- Menéndez, J. T., & Izquierdo, A. Y. (2005). Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología. *Emergencias*, 17, 68–73.
- Morimoto, K., Fahnestock, M., & Racine, R. J. (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain. *Progress in Neurobiology*. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.009>
- Naylor, D. E. (2010). Glutamate and GABA in the balance: Convergent pathways sustain seizures during status epilepticus. In *Epilepsia*. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02622.x>
- Pastor G, J., Uzcátegui, Y. G., Gal-Iglesias, B., Ortega, G. J., Sola, R. G., & Menéndez De La Prida, L. (2006). Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: Estudios en humanos y animales. *Revista de Neurología*.
- Pereno, G. L. (2010). Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento (RACC) Fisiopatología de la Epilepsia del Lóbulo Temporal: Revisión del Proceso de Muerte a la. *Revista Argentina de Ciencias Del Comportamiento*, 2(1), 46–57. Retrieved from [www.psych.unc.edu.ar/racc](http://www.psych.unc.edu.ar/racc)
- Pitkänen, A., Tuunanen, J., Kälviäinen, R., Partanen, K., & Salmenperä, T. (1998). Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 32(32), 233–253.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266, 730-732.
- Racine, R. J. (1972a). Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90177-0](http://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90177-0)
- Racine, R., Okujava, V., & Chipashvili, S. (1972b). Modification of seizure activity by electrical stimulation: III. Mechanisms. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90178-2](http://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90178-2)

- Rajkowska, G., & Stockmeier, C. A. (2013). Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Current Drug Targets*, 14 (11), 1225-1236.
- Ramasubbu, R., Burgess, A., Gaxiola-Valdez, I., Cortese, F., Clark, D., Kemp, A., ... Diwadkar, V. A. (2016). Amygdala responses to quetiapine XR and citalopram treatment in major depression: The role of 5-HTTLPR-S/Lg polymorphisms. *Human Psychopharmacology*. <http://doi.org/10.1002/hup.2521>
- Réus, G. Z., Abelaira, H. M., Tuon, T., Titus, E. S., Ignácio, Z. M., Rodrigues, A. L. S., Quevedo, J. (2016). Glutamatergic NMDA Receptor as therapeutic target for depression. *Advances in Protein Chemistry and structural Biology*, Volume 103, 169-202.
- Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Martínez-Juárez, I. E., Orozco-Suárez, S., Escalante-Santiago, D., Feria-Romero, I. A., ... Lazarowski, A. (2015). CELLULAR NEUROSCIENCE GABAergic alterations in neocortex of patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy can explain the comorbidity of anxiety and depression: the potential impact of clinical factors. <http://doi.org/10.3389/fncel.2014.00442>
- Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Orozco-Suárez, S., Alcántara-González, D., Cruzblanca, H., & Castro, E. (2014). Do certain signal transduction mechanisms explain the comorbidity of epilepsy and mood disorders? *Epilepsy and Behavior*. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.01.001>
- Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Villeda-Hernández, J., Mújica, M., Cisneros-Franco, J. M., López-Gómez, M., ... Borsodi, A. (2012). Dopamine abnormalities in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.09.006>
- Rubinow, M. J., Mahajan, G., May, W., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Dieter, L., ... Stockmeier, C. A. (2016). Basolateral amygdala volume and cell numbers in major depressive disorder: a postmortem stereological study. *Brain*

*Structure and Function*. <http://doi.org/10.1007/s00429-014-0900-z>

Russo, S.J. & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews*, 14, 609-625. <http://doi.org/10.1038/nrn3381>

Seidenberg, M., Franklin, R., Pulsipher, D. T., & Hermann, B. (2009). Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurology*, 4 (5). 663-668 <http://doi.org/10.2217/fnl.09.32>

Serrano, E., & Kanner, A. M. (2015). Recent treatment advances and novel therapeutic approaches in epilepsy, 9(May), 1–9. <http://doi.org/10.12703/P7-61>

Shahsavand-ananloo, E., Berenji, F., Sadeghniaat, K., Alimadadi, A., Zahiroddin, A., Tabatabaee, M., ... Ghaeli, P. (n.d.). Comparing effects of citalopram with fluoxetine on sleep quality in patients with major depressive disorder.

Tellez Vargas, A. (2000), La Noradrenalina Su rol en la depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, (1), 59–73. Retrieved from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80629104>

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>

Velasco-Monroy, A.L., (Ed) (2013). *Epilepsia-Un Punto de Vista Latinoamericano*. D.F., México: Editorial Alfil .

Vermoesen, K., Massie, A., Smolders, I., & Clinckers, R. (2012). The antidepressants citalopram and reboxetine reduce seizure frequency in rats with chronic epilepsy. *Epilepsia*. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03436.x>

Wada & Sato, (1974). Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats.pdf. (n.d.).

Yan, H.-C., Cao, X., Das, M., Zhu, X.-H., & Gao, T.-M. (2010). Behavioral animal models of depression. *Neurosci Bull*, 26(4), 327–337.  
<http://doi.org/10.1007/s12264-010-0323-7>