



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EFFECTO DEL *KINDLING* AMIGDALINO Y FLUOXETINA
SOBRE LA CONDUCTA TIPO DEPRESIVA Y LA
SUSCEPTIBILIDAD A LAS CRISIS TÓNICO CLÓNICAS EN
RATA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

Alejandra Díaz Jiménez



DIRECTOR: Dr. Alejandro Valdés Cruz

Ciudad Universitaria, Cd. de México

Agosto, 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.

Se agradece el apoyo y espacio del Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación de la Dirección de Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.



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

DEDICATORIA

A mis padres Sonia y Alfredo, por su amor y confianza. Por siempre apoyarme y alentarme a seguir adelante.

A mi hermana Sara Laura, por siempre estar a mi lado.

A Herme y Ángela, por inspirarme a seguir creciendo.

A Juan, Rosalba, Ángel, Alma, Hugo, Sergio, Héctor, Eduardo, Arely, Iván, Emiliano, Santiago e Ian. Quienes siempre me apoyan.

A mis amigos Luis, Gaby, Cris, Bexy, Diana, Andrea, Saúl, Erandi, Adrian, Gerardo, Nely, Diego, Pablo, Fer, Dieter, Mario y Ale.

A Alejandro, Víctor, David, Salvador y Rodrigo. Por dejarme aprender de ellos y brindarme su amistad.

Índice

| | |
|---|------|
| Lista de abreviaturas | VI |
| RESUMEN | VII |
| INTRODUCCIÓN | VIII |
| 1. EPILEPSIA | 10 |
| 1.1 Neurobiología de la Epilepsia | 15 |
| 1.1.1 Serotonina | 16 |
| 1.1.2 Noradrenalina..... | 18 |
| 1.1.3 Dopamina | 18 |
| 1.1.4 Glutamato..... | 19 |
| 1.1.5 GABA..... | 20 |
| 1.2 Epilepsia del Lóbulo Temporal | 22 |
| 1.2.1 ELT y el eje Hipotálamo-Hipófisis-Corteza Adrenal (HHA) | 25 |
| 1.2.2 Neuroinflamación en la Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT)..... | 26 |
| 1.3 Tratamientos de la Epilepsia | 26 |
| 1.4 Modelos Experimentales de Epilepsia..... | 27 |
| 1.4.1 Kindling..... | 28 |
| 2. DEPRESIÓN | 34 |
| 2.1 Neurobiología de la Depresión..... | 36 |
| 2.1.1 Teoría de la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-corteza adrenal..... | 38 |
| 2.1.2 Teoría de la alteración de la plasticidad celular en la neurogénesis..... | 40 |
| 2.1.3 Teoría de las alteraciones en la señalización de las neurotrofinas | 41 |
| 2.1.4 Teoría de la neuroinflamación | 42 |
| 2.1.5 Teoría de las monoaminas | 45 |
| 2.2 Tratamientos de la depresión | 49 |
| 2.2.1 Tratamiento farmacológico..... | 50 |
| 2.2.1.1 Fluoxetina..... | 51 |
| 2.3 Modelos Experimentales de Depresión | 52 |
| 2.3.1 Prueba de Nado Forzado (PNF)..... | 53 |
| 2.3.2 Tratamiento farmacológico y Prueba de Nado Forzado | 55 |
| 3. COMORBILIDAD..... | 56 |
| 3.1 Comorbilidad epilepsia-depresión | 57 |
| 3.2 Modelos Experimentales de Comorbilidad ELT-Depresión..... | 62 |
| 4. JUSTIFICACIÓN..... | 64 |
| 5. HIPÓTESIS | 66 |
| 6. OBJETIVOS | 66 |
| 7. MÉTODO..... | 67 |
| 8. RESULTADOS..... | 73 |
| 8.1 Histología..... | 73 |
| 8.2 Desarrollo del Kindling Amigdalino | 74 |
| 8.3 Prueba de Nado Forzado | 74 |
| 8.4 Susceptibilidad a crisis focal | 76 |
| 8.5 Susceptibilidad a Crisis Convulsiva Tónico Clónica (CCTC) | 77 |
| 8.6 Comparación de Crisis Convulsiva Tónico Clónica | 78 |
| 9. DISCUSIÓN..... | 80 |
| 10. CONCLUSIÓN | 86 |
| 11. REFERENCIAS | 87 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Condiciones a considerar para la definición de Epilepsia | 12 |
| Tabla 2. Escala de los estadios conductuales de Racine | 31 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Clasificación de crisis propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia..... | 14 |
| Figura 2. Estructuras estimuladas con el modelo de kindling eléctrico..... | 30 |
| Figura 3. Circuitos neuronales de la depresión..... | 37 |
| Figura 4. Funcionamiento del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal..... | 39 |
| Figura 5. Vías ascendentes de los núcleos del rafe y sus objetivos en el cerebro de la rata..... | 46 |
| Figura 6. Esquema de la Prueba de Nado Forzado | 54 |
| Figura 7. Aspectos cronológicos de la comorbilidad..... | 56 |
| Figura 8. Propuesta del mecanismo de la depresión asociada a la ELT | 61 |
| Figura 9. Esquema del método..... | 71 |
| Figura 10. Histología | 73 |
| Figura 11. Número de estimulaciones para inducir Crisis Convulsivas Tónico Clónicas | 74 |
| Figura 12. Medición de la inmovilidad, nado y escalamiento durante la PNF..... | 75 |
| Figura 13. Porcentaje de cambio de la corriente necesaria para evocar crisis focal..... | 76 |
| Figura 14. Porcentaje de cambio de la corriente necesaria para evocar CCTC | 77 |
| Figura 15. Comparación de la duración de la postdescarga de las CCTC..... | 78 |
| Figura 16. Comparación de la frecuencia de la postdescarga de las CCTC..... | 79 |

Lista de abreviaturas

| | |
|-------------|---|
| ACTH | Hormona adrenocorticotropa o corticotropina |
| BDNF | Factor neurotrófico derivado del cerebro |
| CCTC | Crisis convulsiva tónico clónica |
| CRH | Hormona liberadora de corticotropina |
| EEG | Electroencefalograma |
| ELT | Epilepsia del lóbulo temporal |
| ENV | Estimulación del nervio vago |
| FLX | Fluoxetina |
| GABA | Ácido γ -aminobutírico |
| HHA | Eje Hipotálamo-Hipófisis-Corteza Adrenal |
| IDO | Indoleamina 2,3-dioxigenasa |
| IFN | Interferon |
| IL | Interleucina |
| ISRS | Inhibidor selectivo de la Recaptura de Serotonina |
| ISRN | Inhibidor selectivos de la recaptura de noradrenalina |
| KA | Kindling Amigdalino |
| NMDA | N-metil-D-aspartato |
| NPV | Núcleo paraventricular del hipotálamo |
| PNF | Prueba de nado forzado |
| PTZ | Pentilentetrazol |
| SE | Status epilepticus |
| SNC | Sistema nervioso central |
| TDM | Trastorno depresivo mayor |
| TDO | 2,3-dioxigenasatriptofano |
| TNF | Factor de necrosis tumoral |
| 5-HT | Serotonina |

RESUMEN

La depresión es la comorbilidad más frecuente de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), sin embargo, los mecanismos de dicha comorbilidad se desconocen. Es por ello que se ha buscado desarrollar modelos que permitan su estudio. Uno de ellos es el Kindling amigdalino (KA) el cual induce gradualmente cambios en la excitabilidad neuronal y permite tener un control temporal sobre la generación y la gravedad de las crisis. A su vez, la prueba de nado forzado (PNF) se utiliza para inducir conducta tipo depresiva y probar la eficacia de fármacos antidepresivos como la fluoxetina (FLX), cuyo efecto sobre las crisis convulsivas tónico clónicas (CCTC) y la influencia de éstas sobre la conducta tipo depresiva no está claro. El objetivo del presente trabajo fue analizar el efecto del KA y la FLX sobre la conducta tipo depresiva inducida con la PNF y la susceptibilidad para evocar CCTC. Se utilizaron ratas adultas macho Wistar asignadas aleatoriamente a uno de 7 grupos ($n=7$ c/u): Control PNF, Sham-FLX, Sham-Vh, KA-PNF-Vh, KA-PNF-FLX, KA-FLX y Control KA. El KA se aplicó diariamente hasta que los animales presentaron tres CCTC consecutivas. Una hora después de la tercera CCTC se realizó la pre PNF y 24 h después la PNF. Se administró tres veces una dosis de FLX (10 mg/kg en 2ml NaCl 0.9%) o de vehículo (Vh, 2ml/Kg NaCl 0.9%) 21, 5 y 1 h antes de la PNF. Un día después de la PNF se hizo la prueba de susceptibilidad a crisis focal y a CCTC. La conducta de inmovilidad de la PNF fue mayor de manera significativa ($p < 0.05$) en el grupo Control PNF comparado con Sham-Vh, KA-PNF-Vh y KA-PNF-FLX; y entre los grupos Sham-FLX y KA-PNF-FLX ($p < 0.05$). La conducta de nado fue mayor significativamente en los grupos, KA-PNF-FLX y KA-PNF-Vh ($p < 0.05$) en comparación con el grupo Control PNF. En la prueba de susceptibilidad a las crisis se observó una disminución significativa ($p < 0.05$) del porcentaje de corriente para evocar CCTC en los grupos Control KA y KA-PNF-FLX. Nuestros resultados sugieren que paradójicamente las CCTC inducidas con el KA interfieren con la instalación de las conductas tipo depresivas a causa del aumento de serotonina y glutamato. Asimismo, los procesos inflamatorios generados por el implante también tendrían un efecto protector contra estas conductas. En ambos casos la FLX potencia los efectos antidepresivos. Sin embargo, esta potenciación de la FLX, por sus efectos en la excitación neuronal, estaría asociada al incremento de la susceptibilidad a las crisis convulsivas.

Palabras clave: Kindling, fluoxetina, nado forzado, epilepsia, depresión, comorbilidad.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de trastornos psiquiátricos en la epilepsia es alta, siendo la comorbilidad epilepsia del lóbulo temporal (ELT)-depresión la más común presentándose en el 24% y el 74% de la población que padece ELT y/o refractaria (Gaitatzis, Trimble, y Sander, 2004). La naturaleza de esta comorbilidad aún se desconoce y su estudio se complica debido a que el conocimiento de las dos enfermedades que la componen aún se encuentra en etapas tempranas.

Es por ello que resulta necesario tener en cuenta la naturaleza de ambas enfermedades de manera individual, y a pesar de ser la sintomatología de ambas distinta, existen mecanismos biológicos, neuroanatómicos y neuroquímicos que comparten entre sí.

La comorbilidad es la presencia de más de una condición patológica distinta en un individuo, las cuales pueden estar presentes en el mismo punto en el tiempo o producirse dentro de un periodo de tiempo determinado sin estar presentes simultáneamente. A su vez, no es condición necesaria que tengan el mismo factor de riesgo (Valderas, Starfield, Sibbald, Salisbury y Roland, 2009). Por lo tanto es relevante entender la relación temporal y los mecanismos inherentes de las patologías para los estudios etiológicos de la comorbilidad.

Una herramienta fundamental para el estudio de la etiología y mecanismos de las patologías son los modelos experimentales. Esto como alternativa ante la limitación de la investigación en humanos a causa de razones éticas (García García, García Morales y Matías Guiu, 2010).

Los modelos experimentales permiten al investigador controlar variables además de obtener un acercamiento a los mecanismos que generan la patología. Un modelo experimental debe contar con validez etiológica, validez predictiva y validez de constructo, es decir que sea capaz de reproducir total o parcialmente la etiología, las características clínicas y los procesos fisiológicos de la enfermedad, para que posteriormente se puedan trasladar al humano o a otras especies animales. Además la validez predictiva incluye la capacidad de un modelo para detectar con precisión tratamientos efectivos para la patología y adecuados para el uso clínico (Duman, 2010; García García et al., 2010).

En el presente trabajo se describe a la epilepsia y a la depresión tanto de manera individual como su naturaleza en la comorbilidad, haciendo énfasis en la ELT, por ser ésta la que presenta índices más altos de comorbilidad con la depresión.

En el inicio se describe a la epilepsia, su definición y la clasificación actual. La neurobiología del trastorno, las estructuras cerebrales que se ven implicadas, algunos de los neurotransmisores que participan y tratamientos que se utilizan actualmente, así como algunos que se encuentran en etapas experimentales. Además se aborda a la ELT, su sintomatología y aspectos neurobiológicos que participan en esta epilepsia en particular y que podrían explicar la alta prevalencia en la comorbilidad con la depresión.

Posteriormente se aborda la depresión, su definición, sintomatología, estructuras anatómicas implicadas y además se describen las teorías que se han desarrollado a la luz de los datos clínicos y experimentales recientes. Así como los tratamientos que se utilizan, principalmente el farmacológico, el cual es el más recurrente en la clínica.

Para concluir el marco teórico con el concepto de comorbilidad y factores que son necesarios a considerar para su estudio. Además se describen aspectos clínicos y neurobiológicos de la comorbilidad ELT-depresión que se conocen actualmente.

En cada capítulo se describen las características de modelos experimentales que se utilizan para el estudio de la ELT, la depresión y la comorbilidad epilepsia-depresión respectivamente. Particularmente el Kindling y la PNF, las cuales se utilizaron en esta investigación.

Esta forma de presentar el trabajo es con el propósito de dar un panorama de lo que implica cada patología y abordar las particularidades cuando se presenta la comorbilidad epilepsia-depresión. Lo que le da contexto al abordaje metodológico y el trabajo experimental propuesto.

1. EPILEPSIA

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes a nivel mundial, estimándose que afecta a 50 millones de personas en el mundo (1-2%), de las cuales 5 millones viven en Latinoamérica y el Caribe. En México la prevalencia de pacientes con epilepsia es de 10 a 20 por cada 1000, lo cual sugiere que en nuestro país existen por lo menos un millón de personas con alguna forma de epilepsia, de las cuales sólo el 50% de las personas que la padecen cuentan con servicios de Salud (López-Meras, González-Trujano, Neri-Bazán, Hong, y Rocha, 2009; Organización Panamericana de la Salud Liga internacional contra la Epilepsia, 2013). Además estas personas presentan un riesgo de mortalidad prematura, con una esperanza de vida 10 años menor que la población en general (Gaitatzis et al., 2004). Es por ello y por su naturaleza compleja que resulta un objeto de estudio relevante para la investigación científica.

La epilepsia es un padecimiento neurológico cuya condición esencial para su existencia es la presencia de un sistema nervioso, lo que implica que su historia filogenética es antiquísima. Sin embargo tuvieron que pasar muchos años y civilizaciones para conocer el origen cerebral de la epilepsia (Brailowsky, 1999).

Dentro de los primeros registros que se han encontrado sobre la enfermedad sagrada, como también se le ha llamado a la epilepsia, figura la tabla de Babilonia (1067—1046 a. C.), en la cual se describen los signos de la epilepsia y se le relaciona con el demonio y el dios de la Luna. Esta relación con la religión la encontramos constantemente en diferentes culturas como la Griega, China y la Persa (Chaudhary, Duncan y Lemieux, 2011).

En la América prehispánica, nombraban a la epilepsia *yoipapatzmiquiliztli*, que hace referencia al amortecimiento por intensa comprensión en el corazón. En el código Badiano (1552), un herbario azteca, se hace la distinción entre dos tipos diferentes de crisis epilépticas: *Huapauzlistli*, alteraciones epilépticas caracterizadas por quietud y convulsiones (epilepsia tipo gran mal, generalizadas tónico-clónicas), e *Hihixcayotl*, alteraciones epilépticas caracterizadas por temblor (crisis mioclónicas, Brailowsky, 1999).

Sin embargo, en 400 a. C. el origen divino y cardiocéntrico de ésta enfermedad fue cuestionado por Hipócrates; él argumentaba que la epilepsia tiene su origen en el cerebro (Chaudhary et al., 2011).

Pero fue hasta el siglo XIX cuando se dio un impulso definitivo no sólo al estudio de la epilepsia sino también al de la fisiología cerebral. Caton y de Padrich-Neminsky desarrollaron el electroencefalograma (EEG) y en 1930 Hans Berger publicó los primeros registros del EEG humano, siendo la electrofisiología una herramienta fundamental para el estudio de la epilepsia hasta la actualidad (Brailowsky, 1999).

Hughlings Jackson es otra figura importante en el desarrollo del estudio de la epilepsia, ya que a principios del siglo XX sentó las bases del conocimiento de esta enfermedad y la definió como ocasional, repentina, excesiva, rápida y con origen en descargas locales en la materia gris ocasionadas por algún daño. Además Jackson describió en detalle cómo las crisis epilépticas se propagaban de una parte del cuerpo a otras debido a que las descargas de la corteza cerebral se propagaban a áreas más amplias (Chaudhary et al., 2011).

A pesar del largo tiempo que se ha dedicado al estudio de la epilepsia ha sido difícil llegar a un consenso en su definición y clasificación. La Liga Internacional Contra la Epilepsia, ILAE por sus siglas en inglés, en el 2014 definió a la epilepsia como una enfermedad caracterizada por una predisposición permanente para generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales generadas por esta condición. Describiendo a las crisis epilépticas como una ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a la actividad anormal excesiva o sincronización neural en el cerebro (Fisher et al., 2014). Es necesario considerar los términos crisis y convulsión como diferentes y no como sinónimos, siendo las convulsiones manifestaciones físicas de una crisis, que se caracterizan por la presencia de contracciones intensas e involuntarias de los músculos esqueléticos; sin embargo es importante hacer notar que puede haber crisis no convulsivas, es decir sin contracciones musculares o con fenómenos motores menores (Pérez-Jiménez, García-Fernández, Santiago, Fournier- Del Castillo, 2012).

Además la Liga internacional contra la epilepsia menciona que es importante considerar ciertas condiciones para la definición de epilepsia, las cuales se muestran en la Tabla 1.

Uno de los cambios importantes que ha presentado la epilepsia en su definición ha sido el término de enfermedad. Anteriormente la epilepsia era referida como un trastorno o una familia de trastornos. Sin embargo, la Liga Internacional Contra la Epilepsia y el Buró Internacional para la Epilepsia, IBE por sus siglas en inglés, en el 2014 determinaron que la

epilepsia debía ser considerada una enfermedad, ya que este término hace énfasis en la prolongada duración del funcionamiento anormal del sistema nervioso central y la gravedad real que conlleva en la salud, la cual tendía a minimizarse con el término de trastorno (Fisher et al., 2014).

Tabla 1. Condiciones a considerar para la definición de Epilepsia

1. Presencia de al menos dos crisis no provocadas, con una diferencia mayor a 24 horas.
2. Una crisis no provocada y la misma probabilidad de presentar crisis futuras al riesgo de recurrencia general (al menos del 60%) después de dos ataques no provocados, que se presente durante los próximos 10 años.
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Modificado de Fisher et al., (2014)

La epilepsia existe en un paciente que ha presentado más de una crisis y su cerebro muestra una patológica y perdurable tendencia a padecer crisis recurrentes, es decir, tienen una disminución del umbral a las crisis en comparación con personas sin dicha condición, como se explica en el punto 1 de la tabla 1,. Además, éstas deben presentarse con una diferencia mayor a 24 horas entre ellas, considerando a las crisis que se presentan en un intervalo menor parte de un mismo episodio. Esto es importante, porque una crisis provocada por un factor transitorio que actúa sobre el cerebro, por ejemplo un episodio febril, buscando el restablecimiento homeostático del mismo, no debe considerarse como un diagnóstico de epilepsia (Fisher et al., 2014).

En algunos casos se ha diagnosticado epilepsia a pacientes que han padecido una crisis, esto debido al alto riesgo de recurrencia que muestran. Es a estos casos a los que hace referencia el punto 2 de la tabla 1. Es decir, si se considera que hay una lesión que ha generado una predisposición duradera a las crisis no provocadas con un riesgo comparable con pacientes que han tenido dos ataques no provocados (característica que cumple con el diagnóstico de epilepsia), entonces también debe considerarse como persona que tiene epilepsia. El riesgo general de recurrencia en pacientes que han presentado dos crisis no provocadas es del 60% al 90%. Es importante tener en cuenta que una sola crisis, además de una lesión o una sola crisis

más un estudio electroencefalográfico que muestra picos epileptiformes, no satisface automáticamente los criterios para la definición operativa de epilepsia, ya que los datos pueden variar entre los diferentes estudios y las circunstancias clínicas específicas (Fisher et al., 2014).

Por último, como se explica en el punto 3 de la Tabla 1, si existe evidencia de un síndrome epiléptico, entonces la epilepsia puede estar presente, aunque el riesgo de convulsiones posteriores sea bajo (Fisher et al., 2014). El síndrome epiléptico es un desorden caracterizado por un conjunto de signos y síntomas que ocurren conjuntamente; se puede distinguir de acuerdo al tipo de crisis, etiología, anatomía, factores que predisponen las crisis, edad de inicio, severidad, recurrencia y momento del ciclo circadiano en que ocurre la crisis (Wolf, 2006).

En el 2016 la Liga internacional contra la epilepsia publicó una última clasificación de las crisis (figura 1). En esta se dividen las crisis focales, generalizadas y de origen desconocido.

Las crisis generalizadas se originan en algún punto que se localiza dentro de las redes distribuidas bilateralmente y las involucra rápidamente. Estas redes bilaterales pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no incluyen necesariamente la corteza entera. Aunque los inicios de las crisis individuales pueden parecer localizados, la localización y lateralización no son constantes de una crisis a otra. Además las crisis generalizadas pueden ser asimétricas (Berg, et al., 2010).

Por otro lado se explica que las crisis epilépticas focales se originan en redes limitadas a un hemisferio. Pueden estar localizadas o distribuidas más ampliamente y pueden originarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de crisis, el inicio ictal es constante de una crisis a otra, con patrones preferentes de propagación que pueden involucrar al hemisferio contralateral. En algunos casos, hay más de una red y más de un tipo de crisis, pero cada tipo de crisis individual tiene un lugar de inicio constante (Berg, et al., 2010).

Además se propusieron términos esenciales para determinar la etiología de la epilepsia:

- Genética, la epilepsia es un resultado directo de una causa genética.
- Estructural/metabólica, la epilepsia es el resultado secundario de una condición estructural o metabólica separada.
- Desconocida, indica simple y precisamente la ignorancia y la necesidad de más investigaciones para identificar la causa de la epilepsia (Berg, 2011).

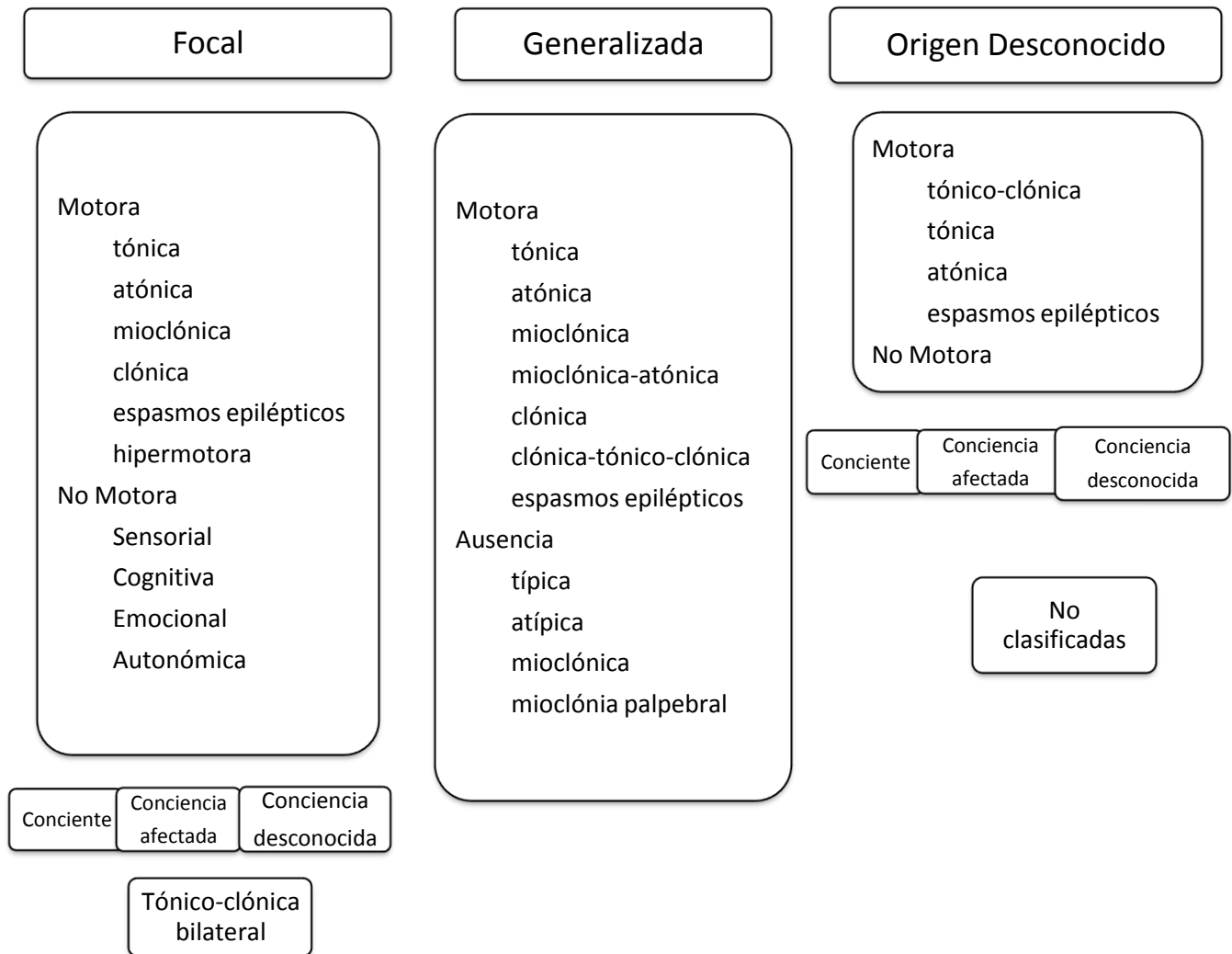


Figura 1. Clasificación de crisis propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia. Modificado de Fisher, et al., 2016.

Una herramienta fundamental para el estudio, diagnóstico, valoración médica y localización del foco en la epilepsia, ha sido el EEG, que registra los potenciales eléctricos de las neuronas corticales cercanas a la superficie cerebral; esta actividad eléctrica que se registra es dividida en cuatro tipos de onda, que se caracterizan por su tipo de frecuencia y amplitud: delta, teta, alfa y beta, abarcando desde la más lenta (baja frecuencia y alta amplitud), hasta la más rápida (alta frecuencia y baja amplitud) respectivamente. Cuando se registra la actividad epiléptica en el EEG, tiene una forma característica, ya sea de espigas, ondas agudas o descargas espiga-onda. Al analizar el foco epiléptico con el EEG, se pueden apreciar tres etapas características: interictal, ictal (las crisis propiamente dichas) y posictal, las cuales tiene relación con la actividad neuronal del foco epiléptico (Gotman, 1982).

1.1 Neurobiología de la Epilepsia

La epileptogénesis es el proceso por el cual el cerebro se convierte en epiléptico debido a malformaciones cerebrales innatas, lesiones estructurales adquiridas, alteraciones en la maduración y señalización neuronal y en la plasticidad de las redes neuronales. Además estos sucesos, van acompañados del desarrollo de la actividad anormal de diferentes neurotransmisores y hormonas en el cerebro, sin que sepamos a ciencia cierta por qué y cómo se llegó a este estado patológico (Guerrini, 2006).

La genética ha estudiado dicho estado patológico, reportando defectos en los genes de los canales iónicos, neurotransmisores y proteínas que controlan la excitabilidad del cerebro. La mayoría de las epilepsias tienen una base poligénica, con múltiples factores de susceptibilidad genética que sólo tienen efectos parciales, pero actúan de manera conjunta e interactúan con diversos factores ambientales (Svob-Strac, Pivac, Smolders y Fogel, 2016). Los genes asociados con la epilepsia están involucrados en diferentes vías moleculares, incluyendo la regulación del desarrollo y la función del sistema nervioso, por ejemplo: CHRNA4, CHRNA2, CHRNA2, GABRG2, GABRA1, KCNQ2, KCNQ3, SCN1B, SCN1A, SCN2A (Rees, 2010; Hildebrand et al., 2013).

Además de la alteración genética, se ha demostrado la participación de las monoaminas en la epilepsia (Kobayashi y Mori, 1977; Kurian et al, 2011). La serotonina o 5-HT (Bagdy et al., 2007; Guiard y Di Giovanni, 2015), la dopamina (Bozzi y Borrelli, 2013), la noradrenalina (Giorgi et al., 2004), la histamina (Bhowmik et al., 2012), y la melatonina (Brigo y Igwe, 2016) han sido estudiadas en el padecimiento de la epilepsia e incluso utilizadas para detener la actividad convulsiva.

Otra prueba de la participación de la actividad monoaminérgica en la patogénesis de la epilepsia es la evidencia encontrada en los trastornos depresivos, bipolares y otros trastornos neuropsiquiátricos clásicamente relacionados con disfunciones en los sistemas monoaminérgicos, los cuales aumentan el riesgo de convulsiones y viceversa (Rocha, et al., 2014).

Adicionalmente, las monoaminas parecen tener un efecto dual, ya que son proconvulsivas cuando las concentraciones son altas en los focos epileptogénicos, mientras que a niveles más bajos pueden ejercer un efecto protector; por ejemplo, se ha reportado que cuando los niveles de serotonina son excesivamente elevados, hay un empeoramiento en las convulsiones.

Mientras que a una determinada concentración de serotonina aplicada intrahipocámpicamente, previene las convulsiones límbicas evocadas (Svob-Strac, et al., 2016).

1.1.1 Serotonina

En la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para el control de la epilepsia se ha sugerido que el sistema serotoninérgico podría tener efecto en el control de las crisis epilépticas (Mainardi, Leonardi y Albano, 2008; Theodore, 2003). Se ha visto que algunos fármacos antiepilépticos como la carbamazepina, el valproato o la zonisamida modifican la actividad serotoninérgica (Bagdy et al. 2007). Así como se ha constatado un déficit serotoninérgico en modelos animales de epilepsia y en pacientes epilépticos (Svob-Strac, et al., 2016).

La disminución de serotonina cerebral conlleva a una reducción del umbral para la generación de convulsiones evocadas por estímulos audiogénicos, químicos y eléctricos (Bagdy, et al. 2007) y por el contrario una acentuación serotoninérgica aumenta el umbral de la aparición de la descarga epileptiforme y reduce la duración de las crisis en modelos animales (Wada, Nakamura, Hasegawa y Yamaguchi, 1993). Igualmente, la estimulación eléctrica en el núcleo medial del Rafe con el fin de controlar las crisis convulsivas, se empleó en diferentes modelos experimentales de epilepsia, provocando un incremento de los niveles de serotonina, aunque el efecto sobre las crisis fue inconsistente (Svob-Strac, et al., 2016).

Se ha descrito la participación en la epilepsia de los receptores 5-HT₁ y algunos subtipos de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃. La información acerca de los receptores 5-HT₄ y 5-HT₆ es limitada, mientras que no hay datos publicados del receptor 5-HT₅ asociados con la epilepsia, y los datos acerca de participación de los receptores 5-HT₇ en la epilepsia sigue siendo ambiguos (Svob-Strac, et al., 2016).

El receptor 5-HT_{1A} es uno de los mejor caracterizados de los 14 subtipos diferentes de receptores de serotonina en la epilepsia y está claramente implicado en la modulación de las convulsiones. Una gran cantidad de evidencia lo ha vinculado con los focos epilépticos de pacientes con ELT (Svob-Strac, et al., 2016).

La mayoría de los estudios farmacológicos destacan claramente los efectos anticonvulsivos de los agonistas del receptor 5-HT_{1A} frente a las crisis límbicas evocadas en varios modelos con ratas: en las convulsiones inducidas por pilocarpina (Svob-Strac, et al., 2016), en modelos de

convulsiones generalizadas con pentilentretazol (PTZ, un antagonista de los receptores del Ácido γ -aminobutírico A, GABA) (López-Meraz et al., 2005) y en el modelo de picrotoxina (otro antagonista típicamente usado de los receptores GABA_A) (Peričić et al., 2005). También, se han descrito las propiedades anticonvulsivas de la activación del receptor 5-HT_{1B} en el modelo de PTZ (Wesolowska et al., 2006).

Por otro lado Guiard y Di Giovanni en el 2015 realizaron una exhaustiva revisión de la modulación del receptor 5-HT_{2A} en la epilepsia generalizada y focal. Con lo que concluyeron que tanto el papel proconvulsivo como el anticonvulsivo se han establecido para este subtipo de receptor dependiendo de la dosis de los ligandos usados, del modelo experimental investigado y de las diferentes poblaciones de los receptores, siendo proconvulsivo cuando las dosis de los ligandos del receptor 5-HT_{2A} son altas.

La participación del receptor 5-HT_{2C} se estudió con ratones knock-out de este receptor, donde se observó un claro fenotipo de epilepsia generalizada, además de presentar una sensibilidad aumentada en el modelo de PTZ (Svob-Strac, et al., 2016).

Cutler y Piper en 1990, reportaron el primer trabajo en el que se utilizaba un ligando para el receptor 5-HT₃ y se buscaba encontrar su relación con la epilepsia. Demostraron que antagonistas de este receptor no tenían efecto sobre la susceptibilidad o gravedad de las convulsiones en gerbos. A pesar de este resultado y otros que se reportaron posteriormente, el interés en el receptor 5-HT₃ surgió con el modelo de PTZ para convulsiones generalizadas y en el kindling con PTZ, ya que antagonistas de este receptor mostraron efectos anticonvulsivos dosis-dependientes en estos modelos. Por otra parte, el receptor de 5-HT₃ parece desempeñar un papel importante en la mediación de los efectos anticonvulsivos de diversos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el modelo de PTZ para la epilepsia generalizada (Svob-Strac, et al., 2016).

Los efectos anticonvulsivos de los agonistas del receptor 5-HT₇ se han descrito en las convulsiones evocadas con picrotoxina en ratones (Pericic y Svob Strac, 2007). Además un estudio con ratones knock-out de este receptor mostró una disminución del umbral en las convulsiones inducidas por electroshock, al igual que en el umbral para convulsiones inducidas por PTZ y cocaína (Witkin et al., 2007) Por lo tanto, se necesitan más investigaciones para aclarar el papel exacto del este receptor en la epilepsia.

1.1.2 Noradrenalina

Desde hace más de 60 años se ha propuesto que la noradrenalina tiene participación en la epilepsia e incluso puede modificar la actividad convulsiva. Una prueba de ello en la actualidad es la estimulación eléctrica del nervio vago (ENV), la cual incrementa los niveles de noradrenalina y funciona como tratamiento para la epilepsia y la depresión farmacorresistente (Panebianco et al., 2016).

La noradrenalina al igual que la serotonina, puede tener propiedades proconvulsivas y anticonvulsivas, dependiendo de ciertas condiciones. Se ha demostrado que la coadministración de ligandos de los adrenoreceptores β con fármacos como el diazepam, el fenobarbital, la lamotrigina y el valproato, potencian la eficacia anticonvulsiva de estos últimos. También se han observado efectos inhibitorios de noradrenalina sobre la epileptogénesis en el modelo genético de rata propensa a la epilepsia (Svob-Strac, et al., 2016).

La participación de los adrenoreceptores no es del todo clara, debido a que se han encontrado resultados contradictorios, ya que los mismos ligandos agonistas o antagonistas tienen efectos proconvulsivos o anticonvulsivos, dependiendo de la especie animal, la cepa, el modelo de epilepsia empleado y la localización del receptor, como en el caso de los adrenoreceptores $\alpha 2$ (Svob-Strac, et al., 2016).

Específicamente, en el modelo de flurotilo de crisis convulsivas generalizadas, se ha sugerido que los adrenoreceptores presinápticos $\alpha 2$ son responsables del efecto proconvulsivo de los agonistas de este receptor, mientras que los adrenoreceptores $\alpha 2$ postsinápticos son responsables del efecto anticonvulsivo de los agonistas para adrenoreceptores $\alpha 2$. En ratones D79N, los cuales tienen una mutación en los adrenoreceptores $\alpha 2$ en el locus coeruleus, se ha encontrado que la actividad epileptiforme se presenta con mayor facilidad en la amígdala de ratones que fueron sometidos al modelo de kindling (Janumpalli et al., 1998).

1.1.3 Dopamina

Se ha propuesto desde hace muchos años que la dopamina participa en la epilepsia (Starr, 1996), esto debido a que en general la dopamina afecta la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC). La activación repetida del receptor D_1 da lugar a convulsiones generalizadas, alteración de la plasticidad del hipocampo y deterioro de la memoria de reconocimiento a largo

plazo. Inicialmente, la mayoría de los resultados de los efectos agonistas en los receptores tipo D_1 sobre los umbrales de convulsiones conductuales indicaban claramente efectos proconvulsivos (Starr, 1996). Sin embargo, estudios posteriores mostraron que los agonistas de los receptores D_1 , unidos a la estimulación de la adenilato ciclasa, provocan convulsiones en roedores, mientras que los agonistas de los receptores tipo D_1 vinculados a la estimulación de fosfolipasa C no (O'Sullivan et al., 2008).

Pero ha sido la activación del receptor D_2 la que se ha relacionado en gran medida con acciones anticonvulsivas en estudios con fármacos. Este papel de los receptores D_2 en la regulación de la excitabilidad cerebral se apoya clínicamente por la disminución de los umbrales de convulsiones en pacientes con epilepsia tratados con antipsicóticos que son antagonistas del receptor D_2 .

Las monoaminas no son los únicos neurotransmisores implicados en la patología de la epilepsia. Han sido el glutamato y el GABA, los dos neurotransmisores asociados principalmente a la etiología de esta enfermedad. Esto debido a su importante papel en el equilibrio de excitación/inhibición adecuado para el SNC.

1.1.4 Glutamato

Estudios en animales y en humanos, desde hace varios años, han revelado que el glutamato participa en la epilepsia. Los altos niveles extracelulares de glutamato de manera prolongada, la disfunción en la señalización de receptores de glutamato o problemas en la producción de este neurotransmisor, están implicados en el desarrollo de la hiperexcitabilidad cortical en las crisis epilépticas y en la muerte neuronal que se observa en la epilepsia (Wang y Qin 2010).

Se ha propuesto que estos elevados niveles extracelulares de glutamato causan una prolongada activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que a su vez inducen el exceso de Ca^{2+} dentro de la célula, lo que en última instancia puede provocar excitotoxicidad mediada por el Ca^{2+} (Buckingham y Robel, 2013). También, la activación sostenida de los receptores NMDA por glutamato alteran significativamente el estado de la fosforilación de una subunidad del receptor $GABA_b$, lo que resulta en la degradación de esta subunidad y por ende en la pérdida de la función inhibitoria de este receptor (Terunuma et al., 2010).

Además la activación prolongada de los receptores NMDA por glutamato causa una reducción del KCC2, un co-transportador de cloruro de potasio específico de la neurona, implicado en el

buen funcionamiento del receptor GABA_A, lo que genera alteraciones en la transmisión GABAérgica (Lee, Deeb, Walker, Davies y Moss, 2011). Esto lleva a proponer que la hiperexcitabilidad cortical resulta en parte por la activación excesiva de los receptores NMDA causada por el glutamato en conjunto con una reducción de la transmisión GABAérgica inhibitoria (Buckingham y Robel, 2013).

Por otro lado se ha reportado que el curso temporal de la liberación de glutamato en focos epilépticos se correlaciona con el curso del tiempo de la actividad epiléptica, ya que la liberación de este neurotransmisor comienza justo antes del inicio de la crisis, lo que indica una relación causal entre la liberación de este neurotransmisor y el inicio de las convulsiones (Qian y Tang, 2016).

Esta relación causal ha sido apoyada por estudios in vitro de epilepsia inducida por alteraciones de glutamato, en las que además se ha sugerido que la estimulación de los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo I podría ser un factor importante para el inicio de la epileptogénesis (Qian y Tang, 2016). Otros estudios han mostrado que el antagonista 2-metil-6-(feniletinil) piridina de los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 1, previene el status epilepticus (SE), la pérdida neuronal e incluso la epileptogénesis (Zhao 2015).

De igual manera se ha propuesto que los astrocitos están involucrados en la epilepsia, esto debido a que en el cerebro sano son responsables de la eliminación de glutamato extracelular y potasio para mantenerlos en bajas concentraciones extracelulares. Sin embargo, las condiciones patológicas pueden alterar la capacidad de los astrocitos para mantener la homeostasis de glutamato / potasio lo que resulta en la generación de convulsiones (Buckingham y Robel, 2013).

1.1.5 GABA

GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC, por lo que las interneuronas GABAérgicas tienen un papel fundamental en la sincronización, regulación de la excitabilidad y la plasticidad neuronal. Al haber alteraciones en la eficacia y estructura sináptica GABAérgica, la actividad cerebral se encuentra comprometida y asociada a la etiología de diferentes enfermedades neurológicas, entre ellas la epilepsia (Treiman 2001).

GABA actúa principalmente sobre dos clases de receptores, los receptores ionotrópicos GABA_A y los receptores metabotrópicos GABA_B. Estudios postmortem en pacientes epilépticos han revelado una alteración grave en el número y expresión de receptores GABA_A. También, se ha demostrado que la expresión del receptor GABA_B se altera en pacientes con ELT y en modelos animales de epilepsia (Treiman 2001; Bonansco y Fuenzalida 2016).

En estudios donde se han registrado convulsiones prolongadas, se ha observado una disminución de los receptores GABA_A, por lo que se ha propuesto que contribuye a la farmacoresistencia de benzodiazepinas en pacientes con SE. Además se ha reportado que la actividad epileptiforme altera las concentraciones intracelulares de Ca²⁺ y la actividad de la calcineurina, que se correlacionan con la disminución de los receptores GABA_A, lo que se cree que puede contribuir a la señalización patológica durante el SE (Treiman 2001; Bonansco y Fuenzalida 2016).

La pérdida de interneuronas GABAérgicas puede resultar en una disminución de la liberación de GABA y por ende en una reducción de la inhibición tónica. En un modelo de cultivo de hipocampo de rata, se ha observado una regulación negativa de la inhibición tónica de GABA después de la estimulación epileptogénica crónica (Bonansco y Fuenzalida 2016).

En otras investigaciones sobre la participación de los receptores GABA en la epilepsia se ha descrito la reducción de varios subtipos de receptores GABA_A en el hipocampo de animales con ELT. Un estudio muestra que la sobreexpresión de dos subtipos de receptores GABA_A extrasinápticos ($\alpha 5\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 6\beta 3\delta$) puede aumentar la inhibición tónica y reducir la actividad epileptiforme. Además, los ratones que carecen de la subunidad δ de los receptores GABA_A muestran una eficacia GABAérgica alterada y una mayor susceptibilidad a las convulsiones, y los ratones que carecen de la subunidad $\alpha 5$ del receptor GABA_A presentan una disminución de la inhibición tónica y una hiperexcitabilidad elevada. Es importante tener en cuenta que las consecuencias fisiológicas de estos cambios dependen no sólo de las subunidades de los receptores GABA_A, sino también de la localización somatodendrítica de estos receptores (Glyky y Mody, 2006; Sun, Wu y Kong, 2013; Bonansco y Fuenzalida, 2016).

Los receptores GABA_B que se encuentran localizados presinápticamente, se encargan de inhibir la liberación de neurotransmisores, lo que a su vez inhibe la activación de canales de Ca²⁺ por voltaje (Mintz y Bean 1993). También pueden modular la supervivencia, la migración y la

diferenciación neuronal, así como la regulación de la sinaptogénesis, maduración y plasticidad de las conexiones sinápticas (Bonansco y Fuenzalida 2016).

Estos receptores son esenciales para la estabilidad de la red cortical. Se ha observado que altas dosis de antagonistas de receptores GABA_B perturban las oscilaciones normales del hipocampo y la corteza, incluyendo las ondas delta y los usos de sueño, así como las oscilaciones gamma, conduciendo también a la actividad epileptiforme (Mann, Kohl y Paulsen, 2009). Estudios genéticos han encontrado que ratones knock-out del receptor GABA_B son propensos a desarrollar convulsiones espontáneas. El agonista baclofeno del receptor GABA_B también puede promover la excitabilidad y la generación de convulsiones en pacientes humanos y en diferentes modelos animales de epilepsia (Kofler, Kronenberg, Rifici, Saltuari y Bauer, 1994).

1.2 Epilepsia del Lóbulo Temporal

La ELT se caracteriza por presentar su foco epileptógeno en alguna de las siguientes estructuras: la amígdala, el hipocampo, la corteza entorrinal y la corteza piriforme. Por lo que sus crisis se clasifican como focales con alteraciones de la conciencia (Fisher et al., 2016).

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que padecen epilepsia son diagnosticados con ELT (Feria-Romero, Alonso-Vanegas, Rocha-Arrieta, Villeda-Hernández, Escalante-Santiago, Lorigados-Pedré et al., 2013). Además de ser este tipo de epilepsia la que muestra mayor índice de farmacoresistencia en pacientes adultos y un alta tasa de comorbilidad con trastornos neuropsiquiátricos, principalmente depresión (20-50%) (Kanner, 2007).

La etiología de la ELT puede clasificarse como genética, estructural/metabólica o desconocida (Berg et al., 2010). Siendo las principales causas la esclerosis hipocampal, tumores de bajo grado, malformaciones congénitas y vasculares, y lesiones glióticas debidas a traumatismos o infecciones. Puede estar asociada con lesiones identificadas en una resonancia magnética o un estudio histopatológico, o bien ser no lesional, es decir que no se identificó ninguna anomalía (Téllez-Zenteno y Ladino, 2013). Es importante tener en cuenta que los cambios anatómicos en el lóbulo temporal a causa de esta enfermedad son diferentes entre individuos (Bertram, 2009).

La causa más común de la ELT es la esclerosis hipocampal, la cual se caracteriza por una combinación de la pérdida neuronal, atrofia y gliosis. El patrón de daño se presenta en el hilio de la circunvolución dentada y de la región CA1 del hipocampo, aunque en algunos casos se han observado pérdida neuronal, atrofia y gliosis en otras áreas límbicas, como la amígdala, la corteza entorrinal y núcleos específicos del tálamo. El tálamo podría jugar un papel importante ya que se han encontrado conexiones significativas entre las áreas límbicas asociadas a la ELT y núcleos talámicos mediales, las cuales son en su mayoría excitatorios (Bertram, 2009).

A continuación parte de la sintomatología que presentan los pacientes con ELT:

- Auras olfatorias (se presentan únicamente en el 5% de los pacientes), cuyo olor es difícil de describir, siendo siempre desagradable (Chen, Shih, Yen, Lirng, Guo, Yu, et al., 2003).
- Auras gustatorias son aún más raras que las que las olfatorias, los pacientes las describen difícilmente, y son altamente sugestivas de un foco ictal temporal (Noachtar, Peters, 2009).
- Auras psíquicas, se originan en la neocorteza temporal. Las más frecuentes son las sensaciones de déjà vu o jamais vu.
- Auras autonómicas, las más frecuentes son las auras abdominales, descritas como un 'malestar' o molestia en el abdomen (región periumbilical o epigástrica). Suelen acompañarse de síntomas autonómicos, como náuseas, y su presencia sugiere un origen temporal.
- Auras auditivas tienen un valor localizador potente en la neocorteza temporal.
- El miedo como evento ictal autonómico inicial, se puede adjudicar a la amígdala cuando es un miedo primario, no modificable por el paciente, no relacionado con el reconocimiento del inicio de una crisis.
- La taquicardia ictal es una de las principales manifestaciones en las crisis autonómicas y se puede presentar en diferentes tipos de crisis, pero, cuando se presenta de manera aislada, sugiere una afectación temporal y cuando ocurre pronto y es significativa, sugiere una localización temporal derecha.

Después del evento inicial, los pacientes suelen presentar automatismos. Los automatismos oroalimentarios (chupeteo, deglución, masticación), cuando se detectan en el inicio de la crisis, tienen un gran valor localizador en el lóbulo temporal, ya que ocurren en el 70% de las crisis

límbicas. Después del aura y los automatismos, la presencia de manifestaciones motoras también suelen ayudar, principalmente en el proceso diagnóstico diferencial entre la ELT y la epilepsia del lóbulo frontal (Téllez-Zenteno y Ladino, 2013).

Otra característica de la ELT son las crisis clónicas que ocurren de forma tardía y en las que el paciente tiene alteración de la conciencia. Si el paciente, después del automatismo, presenta una crisis clónica, es probable que el foco sea neocortical, mientras que si la postura es distónica contralateral, el origen puede ser mesial (Téllez-Zenteno y Ladino, 2013).

En la ELT se han encontrado alteraciones específicas de diferentes neurotransmisores y receptores. En el caso de la serotonina, se ha reportado depleción en el hipocampo de este neurotransmisor y disminución en la unión al receptor 5-HT_{1A} en el foco epiléptico (da Fonseca et al., 2015). Un antagonista selectivo del receptor 5-HT₆, fue capaz de atenuar las convulsiones espontáneas recurrentes en el modelo de pilocarpina en rata; además estudios han propuesto que el receptor 5-HT₆ puede mediar las crisis límbicas a través de la señalización de rapamicina (mTOR) (Wang et al., 2015). Mientras que los antagonistas del receptor 5-HT₇ también disminuyen el número de convulsiones límbicas en ratas tratadas con pilocarpina (Yang et al., 2012). Por otro lado, se ha visto en el modelo de kindling con PTZ cambios en la actividad de la noradrenalina y la serotonina en estructuras límbicas asociadas con la reducción de las crisis (Szyndler et al., 2010).

El aumento de noradrenalina en el hipocampo produce un efecto anticonvulsivo, lo que refleja que alteraciones en la síntesis de este neurotransmisor están implicadas en la generación de las crisis límbicas. La acción anticonvulsiva de la ENV (la cual incrementa los niveles de noradrenalina en el hipocampo) sobre convulsiones inducidas por pilocarpina en ratas puede ser abolida por el bloqueo de los receptores adrenérgicos α_2 en el hipocampo, lo que indica una relación causal entre el efecto supresor de convulsiones de la ENV y la señalización noradrenérgica del hipocampo. Además, la estimulación de los receptores adrenergicos α_2 - y β_2 combinada pero no separada, inhibió las crisis límbicas inducidas por pilocarpina en el hipocampo de ratas (Svob-Strac, et al., 2016).

La dopamina también participa en la ELT, se han reportado un deterioro sostenido del sistema dopaminérgico, incluyendo alteraciones en la expresión de sus receptores en regiones límbicas de pacientes con ELT (Rocha et al., 2012). En estudios donde se indujeron convulsiones con el

modelo de ácido kaínico agudo, se encontró que el tejido dopaminérgico en el hipocampo y los niveles extracelulares de dopamina aumentaron, mientras que en el modelo de ácido kaínico crónico, en el que se presentaron convulsiones límbicas espontáneas de manera recurrente, se encontraron disminuciones en los niveles de dopamina (Svob-Strac, et al., 2016).

1.2.1 ELT y el eje Hipotálamo-Hipófisis-Corteza Adrenal (HHA)

Investigaciones han puesto interés en la relación que existe entre la ELT y el eje HHA, y aunque estas han sido limitadas, los hallazgos obtenidos resultan relevantes y necesarios a considerar en el estudio de la ELT y sus comorbilidades.

Las lesiones asociadas con el desarrollo de la ELT también resultan responsables de disfunciones en el eje HHA, incluso estas disfunciones en el eje se presentan antes de las manifestaciones clínicas de la epilepsia, sugiriendo que tienen lugar a la par de la epileptogénesis. En las alteraciones del eje HHA se encuentra la secreción elevada de cortisol y en modelos animales se ha encontrado una correlación entre los niveles de hipersecreción de corticoesterona con la gravedad de la actividad epileptiforme (Wulsin, Solomon, Privitera, Danze y Herman, 2016).

La hiperactividad del eje HHA se ha observado tanto en pacientes con convulsiones aisladas como en pacientes con ELT que presentan convulsiones de manera crónica. Además se reportó que pacientes con ELT expuestos a situaciones sociales estresantes, secretan niveles de cortisol significativamente más altos que sujetos sanos, sometidos a las mismas situaciones estresantes. En modelos animales de ELT donde se generaban crisis focales y generalizadas estimulando la amígdala y el hipocampo dorsal, se encontró un incremento de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la corticosterona (Wulsin, et al., 2016).

La exposición continua a un exceso de glucocorticoides aumenta la excitabilidad neuronal y se ha observado en diferentes modelos animales de ELT que los umbrales para evocar crisis epilépticas disminuye, sin embargo aún no se tiene conocimiento de los mecanismos que subyacen a estos sucesos. Además del incremento de glucocorticoides en modelos animales de ELT, también se ha encontrado que los niveles de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) aumentan en áreas tales como el hilo dentado y las regiones CA1 y CA3 del hipocampo. Lo que facilita el desarrollo de convulsiones en la epilepsia y contribuye en la excitotoxicidad del hipocampo (Wulsin et al., 2016).

Esta evidencia que muestra la hiperactividad del eje HHA en la ELT no prueba realmente la causalidad, sin embargo, sugiere que el exceso de glucocorticoides pueden desempeñar un papel en la expresión o la exacerbación de psicopatologías comórbidas (Wulsin et al., 2016).

1.2.2 Neuroinflamación en la ELT

La neuroinflamación es un fenómeno que diversos estudios han reportado en la epilepsia y la causa de esta neuroinflamación se debe principalmente al cambio en los niveles de algunas citoquinas pro-inflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estas citoquinas pro-inflamatorias se expresan normalmente en bajos niveles en el cerebro. Sin embargo, se ha registrado un incremento súbito en su regulación en respuesta a alteraciones cerebrales agudas como las convulsiones (Singh y Goel, 2017). Por ejemplo, investigaciones han reportado la expresión elevada de IL-1 β y su receptor tipo 1 (IL-1R1) en la glía y en las neuronas de los focos epilépticos en humanos, sobre todo en casos de farmacorresistencia y en modelos experimentales de epilepsia (Ravizza y Vezzani, 2006; Ravizza, et al; 2008).

El incremento en la regulación de estas citoquinas en la epilepsia conduce a la disminución de la neurogénesis en el hipocampo y a la sobre activación de la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y del eje HHA, lo que a su vez resulta en la liberación de niveles elevados de cortisol. Los niveles elevados de cortisol también pueden conducir a la sobre activación de la enzima 2,3-dioxigenasa triptófano (TDO) en el hígado. Estas dos enzimas, la IDO y la TDO participan en la metabolización del triptófano y se relacionan con la disminución de serotonina (Singh y Goel, 2017).

1.3 Tratamientos de la Epilepsia

No existe una cura o prevención para la epilepsia. La mayoría de los fármacos que se utilizan para tratar a los pacientes con esta enfermedad, si no es que todos, no son "antiepilépticos" sino "anticonvulsivos", ya que únicamente suprimen las convulsiones, sin modificar realmente la enfermedad, incluso comorbilidades de la epilepsia como la disfunción cognitiva y el estado de ánimo puede persistir en pacientes con un control total de las crisis (Stafstrom, 2014).

Adicionalmente, no todos los pacientes con epilepsia responden a estos fármacos, alrededor del 30-40% de los pacientes con epilepsia presentan farmacorresistencia. Y aunque, los esfuerzos

en el desarrollo de fármacos antiepilépticos no han resuelto el problema, han fomentado la investigación experimental y clínica para centrarse en diferentes mecanismos implicados en el trastorno neurológico y en encontrar alternativas en los tratamientos (Kwan et al., 2010).

Dentro de los tratamientos alternativos se encuentran: la resección del tejido cerebral epiléptico y regiones circundantes, la dieta cetógena, la estimulación cerebral profunda, la estimulación transcraneal y la ENV (DeGiorgio et al., 2000). Aunque estas no siempre son las más adecuadas para todos los pacientes y en algunos casos llegan a presentarse efectos secundarios indeseables (Shetty y Upadhya, 2016).

Partiendo de este panorama se ha desarrollado un nuevo enfoque, que lo que busca es modificar el proceso de la enfermedad a través del trasplante de células y aunque aún se encuentra en la etapa preclínica y está siendo rigurosamente examinado, parece ser una opción prometedora (Shetty y Upadhya, 2016).

1.4 Modelos Experimentales de Epilepsia

En el caso de la epilepsia, al ser una enfermedad con múltiples factores en combinación que contribuyen a su predisposición, se han desarrollado diversos modelos animales para facilitar su estudio (Löscher, 1997; Zavala-Tecuapetla y López-Meraz, 2011).

Existen al menos tres categorías aceptadas para clasificar a los modelos experimentales de epilepsia, esto es, considerando la duración del protocolo para inducir las crisis epilépticas (agudos y crónicos), la causa de la actividad epiléptica (por sustancias químicas, estímulos físicos, alteraciones metabólicas, o mutaciones genéticas) o bien el tipo de actividad epiléptica que se genera (focales o generalizadas; corticales o límbicos; clónicas o tónicas; estado epiléptico; etc.), en muchos casos la categorización de los modelos experimentales es más bien una combinación de todas las clasificaciones anteriores (Zavala-Tecuapetla y López-Meraz, 2011).

Es importante considerar que las crisis epilépticas se caracterizan por presentarse de manera espontánea y recurrente a lo largo del tiempo, sin embargo, en numerosos casos, el término de crisis epiléptica se aplica aun cuando la alteración de la actividad cerebral anormal que las origina no es persistente ni espontánea, por lo que en estos casos, no se puede considerar propiamente modelo de epilepsia (García García, et al., 2010).

Los criterios de selección para un adecuado modelo experimental de epilepsia son los siguientes (Löscher, 1986):

- 1) El tipo de crisis epiléptica debe ser similar a la fenomenología clínica de las crisis que ocurren en los humanos.
- 2) Las crisis epilépticas en el modelo experimental deben estar asociadas con actividad paroxística en el EEG, con el fin de permitir la evaluación conductual y la actividad EEG tras el tratamiento.
- 3) Los fármacos antiepilépticos convencionales deben bloquear completa o parcialmente las crisis epilépticas.
- 4) El modelo debe permitir estudios a largo plazo, para describir efectos del tratamiento.

También es importante considerar variables como la edad, la etiología, la duración y la frecuencia de las crisis, las cuales son determinantes en las consecuencias generadas por esta enfermedad (Zavala-Tecuapetla y López-Meraz, 2011).

Actualmente el animal más comúnmente utilizado para la investigación de la epilepsia es la rata, estos animales nacen en un estado prematuro relativo al humano, lo cual debe considerarse al momento de interpretar los datos obtenidos de los estudios. Se ha sugerido que del día postnatal (P) 8 al día 10 en la rata, corresponde con un neonato humano en completo término. La rata de entre P10-17 es equivalente al desarrollo de un infante, mientras que del día P18-30 corresponde a la etapa de prepubertad y finalmente, a partir del día P32-P36 inicia la pubertad de la rata (Zavala-Tecuapetla y López-Meraz, 2011).

1.4.1 Kindling

El Kindling eléctrico es un modelo experimental ampliamente utilizado y aceptado como modelo de epileptogénesis en estructuras del sistema límbico. Descrito inicialmente por Graham Goddard en 1967 y nombrado como Kindling en su artículo publicado en 1969, el kindling eléctrico consiste en el desarrollo gradual de crisis convulsivas conductuales y electroencefalográficas en respuesta a la aplicación de estímulos eléctricos de baja intensidad (Racine, 1972, 1978). Estos estímulos son aplicados continuamente en el transcurso de varios días o meses, lo que posteriormente lleva a generar cambios permanentes en las neuronas de la región estimulada (Goddard, McIntyre y Leech, 1969; McIntyre, Poulter y Gilby, 2002) y en las

zonas cercanas, fenómeno denominado como transferencia positiva (Albensi, Oliver, Toupin y Odero, 2007).

Goddard y colaboradores en 1969 demostraron que el efecto del Kindling eléctrico era permanente una vez que el sujeto había sido estimulado hasta presentar crisis convulsivas secundariamente generalizadas, es decir, alcanzaba el estado full-kindling, por lo que se pueden inducir crisis convulsivas generalizadas por medio del estímulo eléctrico incluso tras meses sin que el animal haya sido sometido al Kindling eléctrico.

Tras el proceso de epileptogénesis que se genera con el Kindling eléctrico se han podido observar alteraciones en el EEG. Las cuales consisten en un aumento en la duración, amplitud y frecuencia de la postdescarga, así como en la reducción del umbral de estimulación para evocar una postdescarga (Racine, 1972).

Diversas estructuras cerebrales como el bulbo olfatorio, el complejo amigdalino, las áreas septal, óptica y olfatoria, el hipocampo, la corteza entorrinal, la corteza piriforme, el globo pálido y el putamen han sido blancos del Kindling eléctrico, sin embargo las estructuras que normalmente se estimulan son la amígdala o el hipocampo (figura 2), ya que la fenomenología conductual de las convulsiones que se generan al estimular estas áreas se asemeja a la progresión de las crisis observadas en humanos con ELT; además, la amígdala es la estructura más sensible al Kindling eléctrico ya que requiere en promedio de 15 estimulaciones para desarrollar una convulsión (Goddard, et al., 1969; Löscher 1986).

Se ha reportado que durante la instalación de la epileptogénesis por medio del KA, la postdescarga presenta un patrón de propagación hacia la amígdala contra lateral, a través de la sustancia nigra, el putamen, el globo pálido, la formación reticular mesencefálica, el núcleo dorsomedial del tálamo y la corteza frontoparietal, específicamente de la corteza prefrontal inicialmente, propagándose después a zonas frontales y parietales (Wada y Sato, 1974; Fernández-Mas et al., 1992).

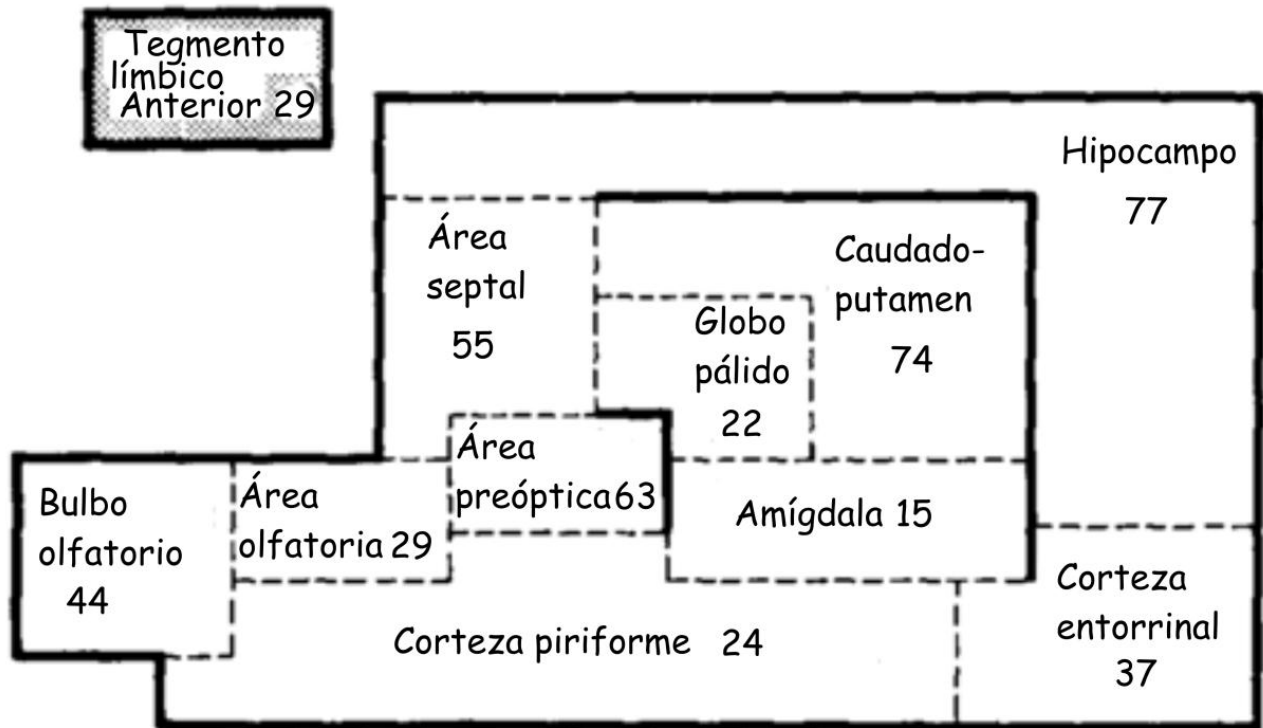


Figura 2. Estructuras estimuladas con el modelo de kindling eléctrico. Diagrama de las principales regiones que resultaron responsivas al kindling. El campo límbico anterior fue sombreado para indicar que las convulsiones de esta región fueron diferentes a las otras convulsiones. Los números representan el promedio de estímulos necesarios para la primera convulsión en cada región. Modificado de Goddard et al., 1969.

El uso de este modelo resulta altamente adecuado para el estudio de la ELT ya que tiene la ventaja de que tanto los estímulos como los cambios que se producen se pueden cuantificar (McIntyre et al., 2002). Permite al investigador registrar y manipular la activación focal precisa de los sitios del cerebro que se estimulan, además del desarrollo de los patrones de propagación y generalización de los periodos ictal, interictal y posictal (Fernández-Guardiola, Cervantes, de Gortari y Fernández-Mas, 1996).

Otra ventaja del Kindling es contar con una escala de comportamiento, la llamada escala de Racine (tabla 2), que ayuda al investigador a monitorear y mantener el control del desarrollo progresivo de las crisis en el transcurso del tiempo (Racine, 1972).

Tabla 2. Escala de los estadios conductuales de Racine

| Estadio | Conducta |
|---------|---|
| I | Contracción palpebral ipsilateral. |
| II | Contracción palpebral bilateral y movimientos verticales de cabeza. |
| III | Mioclónicas de los miembros anteriores. |
| IV | Posición de canguro con mioclónicas de los miembros anteriores. |
| V | Crisis convulsiva generalizada tónico-clónica. |

Modificada de Racine, 1972.

Numerosas investigaciones han reportado que los animales en estado full-kindling muestran alteraciones en diferentes sistemas de neurotransmisión. En el caso del glutamato se ha reportado un aumento en los niveles extracelulares de este neurotransmisor, así como de su precursor, la glutamina, en el hipocampo, la amígdala, la corteza cerebral y el líquido cefaloraquídeo. También se ha reportado un aumento en la densidad de sus receptores, así como alteraciones a nivel de sus subunidades, principalmente en los receptores ionotrópicos NMDA y AMPA. Lo que explica el efecto Kindling por medio del aumento de la eficacia sináptica de las vías de neurotransmisión sinápticas excitatorias (Morimoto, Fahnestock y Racine, 2004)

Otros sistemas de neurotransmisión que se encuentran afectados por el kindling eléctrico son el sistema GABAérgico y el catecolaminérgico. Se ha reportado que los niveles de concentración extracelular de GABA aumentan durante los primeros estadios del Kindling (I y II en ratas) y disminuye su concentración conforme va avanzando la epileptogénesis. También se ha observado una disminución progresiva de neuronas GABAérgicas y de los receptores ionotrópicos GABA_A, así como cambios en sus subunidades, principalmente en estructuras que contribuyen en la propagación de las crisis, como la corteza perirrinal y el giro dentado hipocampal (Sato, Racine y McIntyre, 1990; Morimoto et al., 2004).

En cuanto a las monoaminas, se han encontrado bajos niveles de concentración extracelular de noradrenalina en estructuras como la amígdala y la corteza piriforme, así como reducción en la densidad de los receptores β 1 y β 2 (McIntyre y Racine, 1986).

Shouse y colaboradores en el 2001 reportaron que hay un incremento de serotonina, dopamina y noradrenalina tras la aplicación del kindling eléctrico en gatos. Realizaron las mediciones de la concentración de estas monoaminas en tres momentos diferentes, la primera ocasión fue en la línea base, posteriormente durante una crisis focal y por último tras una crisis generalizada, esto en base a registros EEG que realizaron. La concentración de estos neurotransmisores aumentó en la crisis focal en comparación con la línea base y también en la crisis generalizada en comparación con la crisis focal. En el caso de la serotonina y la noradrenalina su concentración aumentó en mayor grado en el locus coeruleus en comparación con la amígdala, mientras que en el caso de la dopamina ocurrió lo contrario.

Además de las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, se ha reportado cambios en la morfología del SNC con el modelo de Kindling eléctrico, las cuales implican una reorganización de los circuitos neuronales debido a la presencia de neurogénesis, sinaptogénesis y astrogliosis (Morimoto, et al., 2004).

Se ha reportado que durante la epileptogénesis con Kindling eléctrico hay un incremento de las células granudas del giro dentado y las espinas dendríticas incrementan en densidad y tamaño. También hay un aumento en la densidad de fibras musgosas y sinaptogénesis en las interneuronas inhibitorias del hilus, las células piramidales y de canasta de las áreas CA1 Y CA3, además de las células granudas del giro dentado. De igual manera se ha observado un incremento en la densidad astrocítica y un aumento del volumen celular en el hipocampo, lo que se ha asociado con la reorganización neuronal excitatoria, actuando como facilitador en la consolidación de circuitos neuronales aberrantes. Por último autores reportan que no hay pérdida neuronal tras el Kindling eléctrico (Morimoto, et al., 2004).

Otro enfoque interesante que ha tenido el Kindling, es la combinación de este modelo con la ingeniería genética. Por ejemplo, dos estudios con ratones transgénicos han proporcionado evidencia directa de que el desarrollo del kindling requiere la activación de los receptores de BDNF, tirosina quinasa B (TrkB) a través de una señalización de la fosfolipasa. Aunque el requisito de presencia de tirosina quinasa B para la epileptogénesis se ha evaluado sobre todo en modelos de Kindling, también se ha demostrado recientemente que en la ELT mesial en humanos, el aumento de la expresión de tirosina quinasa B en el hipocampo también tiene un

papel prominente en crisis generalizadas, además de una mayor frecuencia de las convulsiones y en los resultados quirúrgicos fallidos (Kandratavicius, et al., 2014).

Se han desarrollado diversas variantes del protocolo clásico del Kindling eléctrico, modificando los parámetros de estimulación, como la intensidad, la duración del impulso, la fase, la frecuencia, la duración del tren y el intervalo inter-estímulo. Es con estos parámetros y el número de días necesarios de estimulación necesarios para desencadenar el estado full kindling, como se puede diferenciar el Kindling convencional del Kindling rápido (fast-kindling) (Morales, et al., 2014).

El fast-kindling en la amígdala, en donde se realizan hasta 24 estimulaciones al día, generalmente con una intensidad mayor a la del umbral, es una variación del modelo de Kindling eléctrico convencional con la ventaja de que el Kindling puede ocurrir en unos pocos días y muestra la plasticidad neuronal en la región límbica. El proceso del fast-kindling se ha utilizado para evaluar anticonvulsivos o agentes terapéuticos alternativos (Chen, et al., 2016).

Los patrones de las espigas en las descargas epileptiformes con respecto a la gravedad de las convulsiones motoras tienen un desarrollo similar entre KA convencional y el fast-kindling. Además el fast-kindling en la amígdala provoca la epileptogénesis acompañada de respuesta ansiolítica o el comportamiento depresivo en ratas inmaduras. Actualmente las disfunciones emocionales del modelo de fast-kindling en ratas adultas son todavía desconocidos (Chen, et al., 2016).

Sin embargo, también se han encontrado limitaciones con el fast-kindling, por ejemplo, la estimulación por encima del umbral puede dañar el tejido estimulado, no se tiene control sobre la progresión gradual de la recurrencia y la gravedad de las crisis, y se ha reportado que las crisis convulsivas generalizadas tras varios días sin estimulación son reversibles (Morales, et al. 2014)

2. DEPRESIÓN

Los trastornos del estado de ánimo son algunas de las formas más frecuentes de enfermedad mental que se presentan en la población a nivel mundial, uno de ellos es la depresión, la cual se espera que sea la enfermedad psiquiátrica más frecuente en el 2020 (Organización Mundial de la Salud, 2003).

Se calcula que este trastorno afecta a 350 millones de personas en el mundo, siendo las mujeres las que lo padecen en mayor número en comparación con los hombres. El informe mundial sobre la salud refiere que la prevalencia puntual de la depresión en el mundo es de 1.9 y 3.2 % en los hombres y de 5.8 y 9.5 % en las mujeres (Organización Mundial de la Salud, 2003).

Además, es la comorbilidad más común de la ELT (30%) y en la que se observa mayor farmacoresistencia (Gaitatzis et al., 2004). Es por ello que ha llamado el interés de los investigadores y conocer acerca de su naturaleza, tratamientos y aproximaciones se ha vuelto un objetivo primordial.

La depresión, o melancolía como también ha sido llamada, se ha descrito por la humanidad desde hace varios miles de años. El término melancolía (que significa bilis negra en griego) fue utilizado por primera vez por Hipócrates alrededor del 400 a. C. (Akiskal, 2000).

Durante el siglo II, el estudio de la melancolía se mantuvo estable, gracias a los aportes de Rufo de Efeso y Galeno. Posteriormente Timothy Bright en 1586 y Robert Burton en 1621, hicieron una diferenciación entre el temperamento melancólico y la enfermedad melancolía.

En el siglo XIX Albert Mariet, un psiquiatra francés, influenciado por los estudios localizacionistas del cerebro, buscó la correlación de los estados del ánimo con estructuras específicas del cerebro; encontrando cambios en el lóbulo temporal, por lo que propuso una relación entre esta área y la tristeza.

A finales del siglo XIX Sigmund Freud describió a la melancolía como una cancelación del interés por el mundo exterior, la pérdida de la capacidad de amar y la inhibición de toda productividad, la cual se exterioriza en autorreproches y una delirante expectativa de castigo (Freud, 1915).

En el siglo XX, Kraepelin propone la primera clasificación psiquiátrica y da pie a la creación del manual de diagnóstico estadístico de trastornos psiquiátricos (Davison, 2006).

En el manual de diagnóstico estadístico V el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) ha sido definido como una alteración del estado de ánimo que se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores. Cuyo episodio depresivo mayor tiene una duración de al menos dos semanas, durante las cuales deben presentarse cinco o más de los siguientes síntomas:

- Pérdida de interés o placer
- Alteraciones en el apetito y el peso
- Alteraciones del sueño
- Alteraciones psicomotoras
- Fatiga o pérdida de energía
- Sentimientos de inutilidad o culpa
- Alteraciones cognitivas
- Ideaciones suicidas

El TDM no está limitado a una población en específico, sin embargo el campo de la epidemiología se ha dado a la tarea de identificar los principales factores de riesgo para este trastorno, siendo cuatro los que se destacan: género, acontecimientos estresantes, experiencias adversas en la infancia y ciertos rasgos de personalidad (Fava y Kendler, 2000).

Además, estos estudios epidemiológicos mostraron que el riesgo genético de padecer depresión es de aproximadamente del 40% al 50%. Sin embargo, la búsqueda de genes específicos a los que se les atribuye este riesgo, no ha sido exitosa. Una de las causas puede atribuirse a que la depresión es un fenómeno complejo con muchos genes posiblemente implicados, por lo que un solo gen puede producir un efecto relativamente pequeño y por ende difícil de detectar (Fava y Kendler, 2000).

Otros factores no genéticos implicados en la etiología de la depresión son: el estrés, un trauma emocional, infecciones virales, eventos estocásticos involucrados en el desarrollo del cerebro (Akiskal, 2000; Fava y Kendler 2000) e incluso como efecto colateral a causa de tratamientos médicos de otras enfermedades como trastornos endócrinos, enfermedad de Parkinson, ciertos tipos de cáncer, entre otros (Nestler, Barrot, DiLeone, Eisch, Oro y Monteggia, 2002).

El estrés es un factor etiológico al que se le ha puesto especial atención, ya que hay una importante cantidad de evidencia que muestra que los episodios de depresión a menudo se producen en el contexto de algún tipo de estrés. Sin embargo, el estrés por sí solo no es

suficiente para causar depresión. La mayoría de las personas no se deprimen después de experiencias estresantes, mientras que muchos de los que se deprimen, lo hacen tras experimentar tensiones que para la mayoría de la gente resultan poco estresantes. Y por el contrario, situaciones como una violación, abuso físico y accidentes que provocan altos niveles de estrés, no suelen inducir depresión, sino trastorno de estrés postraumático. Lo que puede indicar que la depresión en la mayoría de las personas es causada por la interacción entre la predisposición genética y factores ambientales (Nestler, et al., 2002).

2.1 Neurobiología de la Depresión

A pesar de un conocimiento neurocientífico creciente respecto a los trastornos depresivos, el mecanismo biológico o mecanismos que sustentan la enfermedad depresiva son aún poco definidos, pero el interés por conocerlos persiste.

Se ha propuesto que la base anatómica de la depresión involucra las estructuras límbicas (circuitos que implican el cíngulo, hipocampo, cuerpos mamilares, tálamo anterior, corteza cingular), circuitos de recompensa (núcleo accumbens, amígdala, cíngulo tegmental ventral, ínsula, tálamo, giro parahipocampal y corteza prefrontal), el hipotálamo y la corteza temporal anterior (Mayberg, 1997).

El conocimiento de las funciones de estas regiones en condiciones normales, sugieren su participación en ciertos aspectos de la depresión. Por ejemplo, la neocorteza y el hipocampo pueden participar en alteraciones cognitivas de la depresión, tales como problemas en la memoria y en generar sentimientos de inutilidad, desesperanza, culpabilidad y tendencias suicidas; el cuerpo estriado (en particular el estriado ventral o núcleo accumbens) y la amígdala, son importantes en el proceso de la memoria emocional, y por ende podrían verse relacionados con la presencia de anhedonia (incapacidad para experimentar placer, pérdida de interés y/o satisfacción en recompensas). Los síntomas neurovegetativos característicos de la depresión, como las alteraciones del sueño, el apetito, la pérdida del interés en la actividad sexual y otras actividades placenteras, se ven relacionadas con la participación del hipotálamo. Por supuesto, se propone que estas diversas regiones del cerebro no operan de manera aislada, sino por el contrario son partícipes en una serie de circuitos que interactúan de manera paralela y que se ven alterado en esta patología (figura 3) (Nestler, et al. 2002).

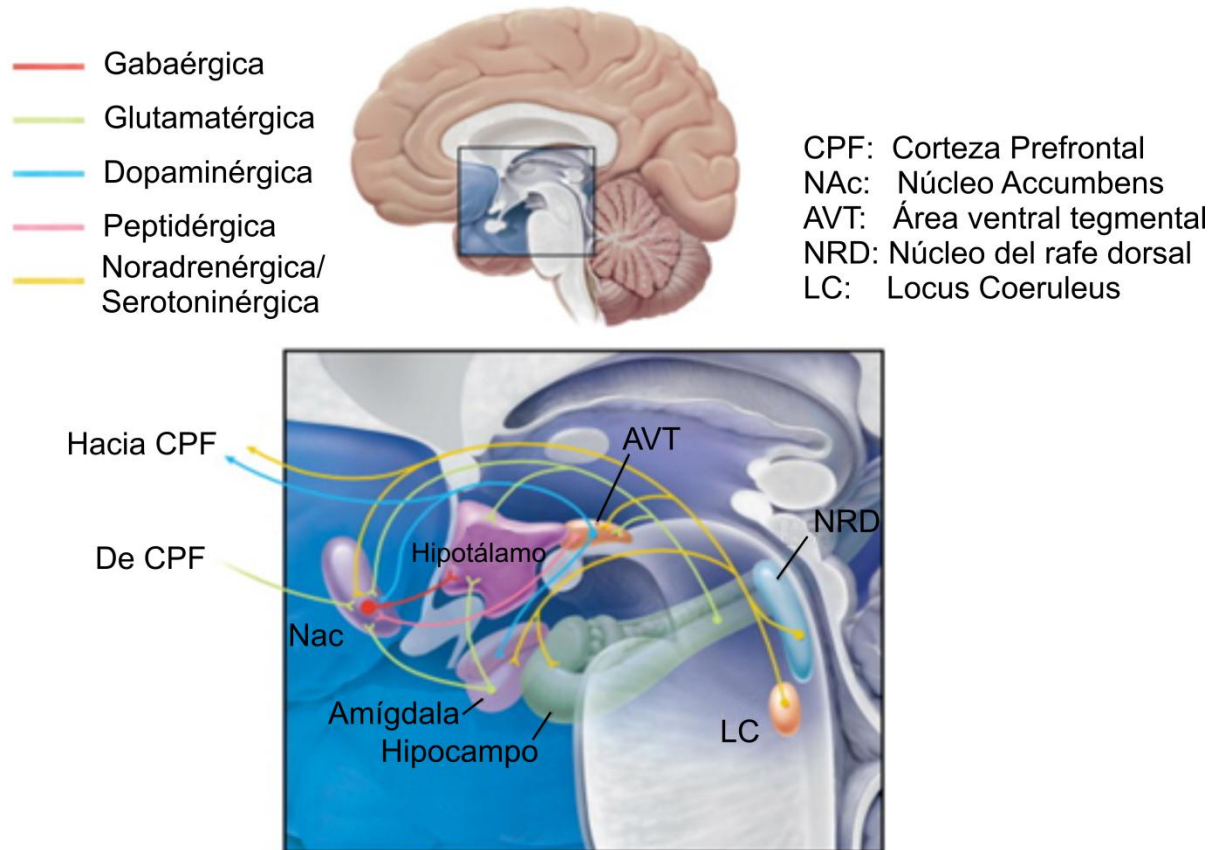


Figura 3. Circuitos neuronales de la depresión. Se muestra de manera muy simplificada un subconjunto de interconexiones conocidas de circuitos neuronales en el cerebro que pueden contribuir a los síntomas depresivos. Corteza prefrontal (CPF), núcleo accumbens (NAc), área tegmental ventral (AVT), locus coeruleus (LC), núcleo del rafe dorsal (NRD). Modificado de Nestler, et al., 2002.

También se ha propuesto la participación de estructuras del SNC no límbicas en la depresión. En estudios realizados con técnicas de neuroimagen estructural en pacientes con TDM, se ha reportado hiperintensidad de la materia blanca en la corteza frontal y ganglios basales y una disminución en el volumen del núcleo caudado y el putamen en comparación con sujetos sanos (Soares y Mann, 1997). En estudios con técnicas de neuroimagen funcional se ha evidenciado una disminución en el metabolismo global y específicamente en la corteza dorsolateral y medial prefrontal, los ganglios basales y la corteza cingulada (Dougherty y Mayberg 2000).

Sin embargo, el conocimiento de la alteración de las estructuras cerebrales en esta enfermedad no resulta suficiente para su entendimiento, por lo que las investigaciones en busca de la etiología de la depresión, han desarrollado diversas teorías, las cuales resultan interconectadas de alguna manera; dichas teorías se centran en: las alteraciones monoaminérgicas en la depresión (Nutt, 2008; Prins et al., 2011), la hiperactividad del eje HHA, regulador del estrés (Binder y Nemeroff, 2010), la alteración de la plasticidad celular en la neurogénesis en general y

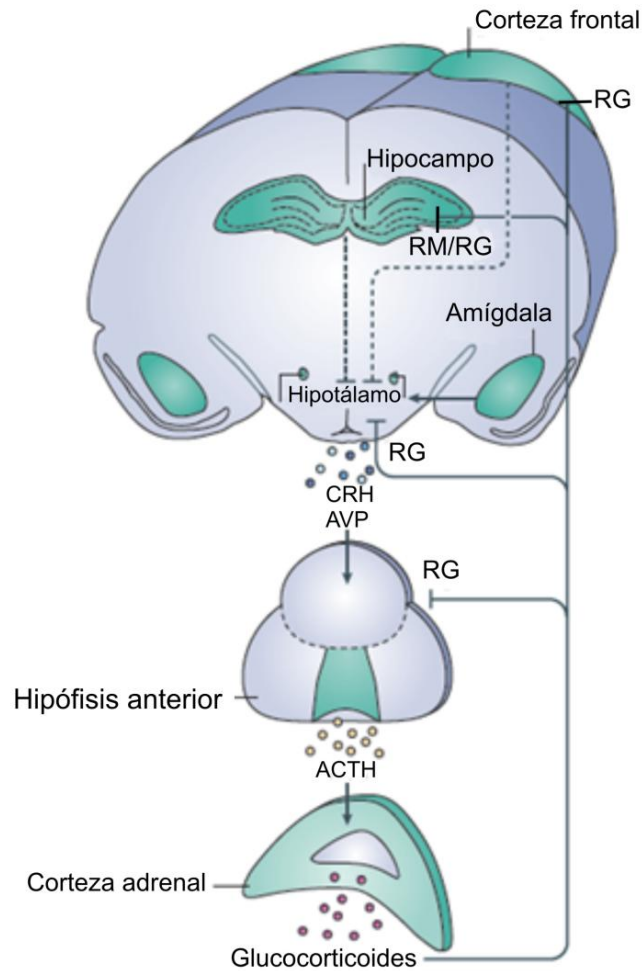
del hipocampo en particular (Kempermann y Kronenberg, 2003), las alteraciones en la señalización de las neurotrofinas (Voleti y Duman, 2012) y la neuroinflamación (Kronenberg, Gertz, Heinz, y Endres, 2014; Maes, 2008).

2.1.1 Teoría de la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-corteza adrenal

El eje HHA se encuentra implicado en la respuesta al estrés; esto es porque se encarga de la liberación de glucocorticoides (cortisol en los humanos, corticosterona en roedores) los cuales ejercen un efecto importante sobre el metabolismo en general y en particular afectan el comportamiento a través de acciones directas en diferentes regiones del cerebro, lo cual resulta útil ante situaciones de estrés (Nestler, et al., 2002; Carlson, 2006).

Este proceso se inicia en la región parvocelular medial del núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo donde se secreta la CRH, la cual viaja por el sistema porta a la hipófisis anterior, desencadenando la secreción de ACTH. La ACTH a través del torrente sanguíneo estimula a la corteza suprarrenal para la síntesis y liberación de glucocorticoides. Una vez que el factor estresante ha disminuido, los glucocorticoides actúan sobre la corteza frontal y las neuronas del hipocampo que por medio de sus conexiones aferentes polisinápticas ejercen un efecto inhibitorio sobre el NPV y la liberación de CRH, de tal manera que podemos observar un efecto de retroalimentación del eje por parte de los glucocorticoides (figura 4). El NPV también tiene conexiones aferentes excitatorias con la amígdala y se ve relacionado con la adrenalina y la noradrenalina (Nestler, et al., 2002; Carlson 2006; Lupien, Mc Ewen, Gunnar y Heim, 2009).

Sin embargo, cuando se presenta una hiperactividad del eje HHA, se presentan alteraciones en el organismo que pueden desencadenar patologías como la depresión. Estudios han reportado que aproximadamente el 50% de los pacientes con depresión presentan hiperactividad de este eje y por ende sus niveles de cortisol se encuentran elevados lo que puede ser tóxico para el hipocampo. En otros estudios se sugiere que la función del receptor de corticosteroides se altera en pacientes con TDM y también en individuos sanos que muestran mayor riesgo genético para padecer TDM (Holsboer, 2001).



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

Figura 4. Representación del funcionamiento del eje HHA. Modificado de Lupien, et al., 2009.

Se ha resaltado la participación de CRH en la depresión, ya que esta hormona no se libera únicamente en el NPV, también se expresa en el sistema periférico y en otras estructuras del SNC como la amígdala, áreas corticales y el septum. Datos clínicos y preclínicos sugieren que la secreción de esta hormona en el SNC produce varios signos y síntomas de la depresión a través de la activación continua de los receptores de CRH, como la reducción del sueño de ondas lentas, alteraciones psicomotoras, anhedonia, disminución del apetito y de la libido (Zobel et al. 2000; Binder y Nemeroff, 2010).

Estos estudios se complementan con los resultados obtenidos en experimentos realizados con animales transgénicos que carecen de expresión de receptores de CRH, así como a partir de estudios en los que se utilizaron antagonistas selectivos de CRH (Fava y Kendler 2000).

El uso de antagonistas de los receptores de CRH como tratamiento antidepresivo resulta prometedor, ya que se ha encontrado evidencia de que pueden ser útiles en algunos pacientes, como se ha observado con la mifepristona (Belanoff et al., 2001). Estos fármacos pueden tratar la depresión evitando el hipercortisolismo a través de acciones sobre el eje HHA, sin embargo también inhiben CRH en otras regiones del cerebro, por ejemplo la amígdala, donde participa en el condicionamiento del miedo, la aversión y la recompensa (Nestler et al., 2002).

2.1.2 Teoría de la alteración de la plasticidad celular en la neurogénesis

La neurogénesis es definida como la serie de pasos para el desarrollo neuronal, desde la división neural de las células madres o progenitoras, hasta que llega a ser una neurona madura, integra y funcional (Kempermann, Gast, Kronenberg, Yamaguchi, Gage, 2003).

En la adultez la neurogénesis se restringe a ciertas zonas del cerebro como la zona subgranular del giro dentado del hipocampo y la zona subventricular del ventrículo lateral, en humanos. La neurogénesis del hipocampo adulto tiene un papel importante en los procesos de salud y enfermedad de esta estructura. Por ejemplo, permite optimizar la red neuronal del giro dentado de acuerdo con las demandas funcionales (Kempermann, 2002). Mientras que también existe evidencia de la disfunción neurogénica del hipocampo adulto en el TDM (Kempermann, et al., 2003; Jacobs, van Praag y Gage, 2000).

Fue en el 2000, cuando Jacobs y colaboradores propusieron por primera vez la teoría neurogénica de la depresión, la cual postula que el deterioro de la neurogénesis del hipocampo adulto desencadena la depresión y la restauración de esta conduce a la recuperación. Dicha teoría dio pie a numerosas investigaciones que buscan esclarecer esta propuesta.

En experimentos donde se ha sometido a ratas a estrés crónico, desencadenando conductas tipo depresivas y ansiosas, se ha reportado un deterioro en la neurogénesis del hipocampo adulto (Pham, Nacher, Hof, McEwen, 2003; Miller y Hen, 2015). Esto, proponen los autores, se debe a la hipersecreción de cortisol, la cual resulta neurotóxica, sobre todo en el hipocampo, además, los niveles elevados de cortisol suprimen el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), lo que conduce a la neurodegeneración y contribuye a los síntomas de depresión. El BDNF está involucrado en la neurogénesis mediante la regulación de la diferenciación y crecimiento neuronal (Chaudhury, Liu y Han, 2015).

Estudios post mortem en humanos han revelado una disminución en los niveles de BDNF en el hipocampo de pacientes depresivos (Dwivedi, Rizavi, Conley, Roberts, Tamminga y Pandey, 2003). Por lo que se ha sugerido que el decremento del volumen hipocampal en pacientes deprimidos está relacionado con el decremento de los niveles de BDNF (Murakami, Imbe, Morikawa, Kubo y Senba, 2005).

Esta teoría donde se relaciona a la neurogénesis y la depresión se ha visto apoyada en estudios con antidepresivos, principalmente ISRS, donde se ha observado que estos fármacos pueden tener un efecto antidepresivo mediante el incremento de neurogénesis en adultos (Chen, Pandey, Dwivedi, 2006). Se reportó recientemente que el sertralín, un ISRS aumenta la neurogénesis en líneas de células progenitoras del hipocampo, mediante el aumento de la señalización de la proteína Quinasa A, la fosforilación del receptor de glucocorticoides y la posterior activación de un subgrupo de genes (Anacker, Zunszain, Cattaneo, Carvalho, Garabedian, Thuret, Price, Pariante, 2011).

Otra prueba de la relación entre la neurogénesis, el estrés y la conducta depresiva proviene de hallazgos en ratones transgénicos que presentan inhibición condicionada de la neurogénesis en el hipocampo, lo que conduce a una elevación significativa de los niveles de glucocorticoides tras la exposición de estrés agudo. Además se observó que estos ratones presentaban un fenotipo depresivo en la línea base del experimento y una mayor susceptibilidad al estrés comparado con el grupo control (Snyder, Soumier, Brewer, Pickel, Cameron, 2011).

A pesar de toda esta evidencia, esta teoría aun es controvertida y poco entendida, por lo que es necesario seguir realizando investigaciones acerca de su naturaleza y sobretodo estudiarlo en humanos, lo cual representaría un avance significativo.

2.1.3 Teoría de las alteraciones en la señalización de las neurotrofinas

Otra de las teorías que busca explicar la etiología de la depresión es la teoría de las neurotrofinas o factores neurotróficos. Se ha estudiado que los factores neurotróficos son importantes reguladores de la supervivencia neuronal, el crecimiento y la diferenciación durante el desarrollo; además, numerosas investigaciones los han relacionado con la fisiopatología de la depresión, principalmente al BDNF, uno de los factores neurotróficos más prevalente en el cerebro adulto (Mitre, Mariga y Chao, 2016; Nestler, et al., 2002; Voleti y Duman, 2012).

En estudios postmortem en víctimas de suicidio por depresión, así como en estudios donde se utilizaron paradigmas de estrés crónico en roedores, se observó un decremento en la expresión de factores neurotróficos, principalmente del BDNF (Duman y Monteggia, 2006; Krishnan y Nestler, 2008). En contraste, la administración crónica de medicamentos antidepresivos, principalmente ISRS e inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN) y tratamientos con electrochoques incrementaron la expresión de BDNF en el hipocampo y en la corteza prefrontal (Karege, Vaudan, Schwald, Perroud y La Harpe, 2005). En ratones con mutaciones en el receptor de BDNF, el receptor tirosina kinasa B, la administración de antidepresivos no tuvo efecto (Dwivedi, Rizavi, Zhang, Roberts, Conley y Pandey, 2010).

Pero las investigaciones acerca de las alteraciones del BDNF en la depresión ha ido más allá de la medición de los niveles y la liberación de este factor neurotrófico, ya que se ha logrado demostrar una regulación negativa de MAPK, ERK, MAP 1 y PI3K, quinasas que participan en la vía de señalización de BDNF (Duric, et al., 2010).

Voleti y Duman (2012) proponen que la etiología de la depresión no sólo está relacionada con la alteración de la vía de señalización de BDNF, sino también con la vía de señalización canónica Wnt. Ambas vías están acopladas a la activación de cascadas intracelulares que inhiben la actividad del glucógeno sintasa quinasa β (GSK-3 β). Asimismo se ha demostrado que la fosforilación deteriorada y el aumento de la actividad funcional de GSK-3 conducen a varios déficits moleculares, celulares (como daños en la neurogénesis) y de comportamiento.

2.1.4 Teoría de la neuroinflamación

Alteraciones en el sistema inmune, en particular en los procesos pro-inflamatorios, se han visto implicados en el TDM. Dichas alteraciones, se han relacionado con la presencia de un nivel alto de estrés en el sujeto (Jeon y Kim, 2016; Kronenberg, et al., 2014; Maes, 2008).

Es por ello que la teoría de la neuroinflamación propone que la depresión es mediada por respuestas inflamatorias, en las que participan las citoquinas, lo cual es resultado de una falta de adaptación al estrés (Jeon y Kim, 2016; Kronenberg, et al., 2014; Maes, 2008).

Las citoquinas son proteínas que regulan la interacción de las células del sistema inmune (activan o inhiben otras células inmunes). Son secretadas principalmente por macrófagos o

linfocitos y en el SNC normalmente se secretan a partir de astrocitos o la microglía, sin embargo las neuronas pueden llegar a secretarlas bajo condiciones específicas (Jeon y Kim, 2016).

En el cerebro las citoquinas se producen en numerosas áreas, como la región circunventricular, el hipotálamo, el hipocampo, el cerebelo, los ganglios basales y el tronco cerebral (Freidin, Bennett y Kessle, 1992; Maier y Watkins, 1998). Su acción fundamental consiste en la regulación del mecanismo de inflamación, por lo que hay citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias.

Cuando se observan reacciones inflamatorias en el organismo, es debido a que las citoquinas pro-inflamatorias activan la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) y aumentan los niveles de prostaglandina activando así las células inflamatorias. Cuando estas reacciones inflamatorias se vuelven crónicas, es porque las citoquinas pro-inflamatorias se incrementan y las citoquinas anti-inflamatorias se reducen, desencadenando así diversas enfermedades (Felger y Miller, 2014).

El papel de las citoquinas en el cerebro aun no es entendido por completo, sin embargo, las citoquinas pro-inflamatorias IL-1, IL-6, TNF α e interferon (IFN) están implicadas en el desarrollo neuronal, la plasticidad neuronal, la sinaptogénesis y la reparación de tejidos (Khairova, Machado-Vieira, Du y Manji, 2009), además de promover la necrosis neuronal después de lesiones traumáticas (Ziebell y Morganti-Kossmann, 2010).

Smith (1991), fue el primero en reportar que la inflamación causada por macrófagos tiene un rol crucial en la patofisiología de la depresión, dicha propuesta ha sido apoyada por estudios subsecuentes (Kim y Maes, 2003). Se ha reportado que los niveles de citoquinas pro-inflamatorias, tales como IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12 y la prostaglandina E2 se incrementan en pacientes con depresión (Dowlati, Herrmann, Swardfager, Liu,, Sham y Reim, 2010; Kim et al., 2007).

Otros estudios han demostrado que las enfermedades inflamatorias, incluyendo la enfermedad de la arteria coronaria (Zellweger, Osterwalder, Langewitz y Pfisterer, 2004) y la artritis reumatoide (Margaretten, Julian, Katz y Yelin, 2011), son frecuentemente co-morbidas con la depresión. Por otro lado las citoquinas pro-inflamatorias exógenas, incluyendo el IFN- α , pueden dar lugar a la depresión. En pacientes con hepatitis C a los que se ha tratado con IFN, la depresión se produce con frecuencia. Es de destacar que en un estudio, el 23% de los pacientes durante el tratamiento con IFN cumplía con los criterios para diagnosticar TDM, mientras que el 74% de los pacientes presentaron el TDM dos meses después de haber iniciado el tratamiento

(Horikawa, Yamazaki, Izumi y Uchihara, 2003). Incluso, hay estudios que muestran que los niveles periféricos de marcadores inflamatorios están asociados con la gravedad de la depresión (Capuron, Gumnick, Musselman, Lawson, Reemsnyder, Nemeroff y Miller, 2002).

En cuanto a los antidepresivos, se ha observado que inhiben la secreción de citoquinas pro-inflamatorias a partir de células inmunes o actuando como antagonistas de los receptores de citoquinas e incluso pueden aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias. Así como los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos ejercen efectos antidepresivos (Na, Lee, Lee, Cho, y Jung, 2014; O'Connor et al., 2009; Henry et al., 2008).

Otro aspecto importante de la participación de las citoquinas en la depresión, es el hecho de que estas proteínas están involucradas en la activación del eje HHA, el aumento del CRF, la resistencia a los glucocorticoides y la activación de catecolaminas, sistemas biológicos estrechamente relacionados con la fisiopatología de la depresión (Leonard, 2006).

Cuando se presenta estrés y enfermedades crónicas, los niveles de citoquinas pro-inflamatorias aumentan. Si el aumento de éstas se vuelve excesivo, entonces se activa la IDO, que cataliza el metabolismo del precursor de serotonina, convirtiendo el triptófano en quinurenina, e inhibiendo así la síntesis de serotonina en el cerebro, provocando la disminución de los niveles de éste neurotransmisor, lo que agrava aún más los síntomas de la depresión en individuos vulnerables. Tras complicar el proceso de metabolización del triptófano, la quinolinato neurodegenerativa y la quinurenato neuroprotectora se forman en el cerebro, lo cual es importante para mantener el equilibrio entre la neurodegeneración y neuroprotección (Raison, Borisov, Majer, Drake, Pagnoni, Woolwine, Vogt, Massung y Miller, 2009).

Si también se pierde el equilibrio entre la neurodegeneración y neuroprotección, la primera comienza a extenderse a diversas regiones del cerebro, incluyendo el hipocampo, afectando el lóbulo frontal y por ende generando deterioros cognitivos y de memoria. Como resultado, el proceso de neurodegeneración inhibe todos los procesos cerebrales que pueden hacer frente al estrés, lo que induce a la depresión o a la depresión resistente al tratamiento. Este proceso de neurodegeneración se deteriora aún más debido a la neurotoxicidad de la hipersecreción de cortisol de la activación del eje HHA inducida por el estrés (Raison et al., 2009).

Las citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 e IL-6, estimulan la secreción de CRH desde el núcleo paraventricular del hipotálamo, activan el eje HHA y promueven la secreción de la ACTH

y los glucocorticoides. Algunos autores sugieren que el aumento de glucocorticoides que es inducido por la activación del eje HHA y el aumento de citoquinas que resulta de la activación inmune no es probable que se produzca al mismo tiempo en la depresión (Jeon y Kim, 2016).

2.1.5 Teoría de las monoaminas

La hipótesis monoaminérgica de la depresión postula que un desequilibrio, específicamente una regulación a la baja de las concentraciones sinápticas y vías de transmisión de los neurotransmisores monoaminérgicos se encuentran involucrados en la génesis biológica de la depresión. Esta propuesta es apoyada por los resultados observados en los tratamientos farmacológicos con ISRS e ISRN en pacientes deprimidos (Nutt, 2008; Prins et al., 2011). Por lo que la mayoría de las investigaciones han centrado sus esfuerzos experimentales en la noradrenalina y la serotonina (Carlson, 2006).

Se ha propuesto una relación específica entre los rasgos y síntomas de la depresión con disfunciones en las monoaminas. En el caso de la serotonina, una deficiencia de este neurotransmisor se relaciona con la ansiedad, la obsesión y la compulsión; mientras que una reducción en la neurotransmisión de la noradrenalina se asocia con problemas en el estado de alerta, baja energía, falta de atención, dificultades en la concentración y disminución en la capacidad cognitiva. La actividad disfuncional de la dopamina se ha visto implicada en problemas de motivación, placer y recompensa. Curiosamente se ha observado que el aumento de la actividad serotoninérgica puede asociarse con ciertos síntomas como la fatiga (Moret y Briley, 2011).

Diversas líneas de investigación han obtenido evidencia que sugiere que las proyecciones noradrenérgicas que parten del locus coeruleus y se proyectan a la corteza frontal, el hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal y el tálamo, están implicadas en la regulación de las emociones y su alteración con la depresión. Esto es apoyado por estudios postmortem en pacientes deprimidos comparados con controles sanos, en los que se han encontrado numerosas diferencias en el sistema noradrenérgico del cerebro (Moret y Briley, 2011).

Estudios genéticos muestran que ratones con mejoras funcionales en el sistema noradrenérgico genéticamente modificadas, están protegidos de los comportamientos de tipo depresivo inducidos por estrés y que la depleción de noradrenalina en el cerebro resulta en un retorno de los síntomas depresivos (Moret y Briley, 2011).

Sin embargo, el neurotransmisor más estudiado en relación a la depresión es la serotonina, también llamado 5-HT, o 5-hidroxitriptamina. Este neurotransmisor se sintetiza a partir del aminoácido triptófano, que por medio de la enzima triptófano hidroxilasa añade un grupo hidroxilo, produciendo 5-hidroxitriptófano. La enzima 5-hidroxitriptófano descarboxilasa elimina un grupo carboxilo de 5-hidroxitriptófano, dando como resultado a la serotonina (Carlson, 2006).

Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas se encuentran localizados principalmente en los núcleos del rafe, protuberancia y bulbo raquídeo, los cuales tienen proyecciones recíprocas con regiones del cerebro relacionadas con la regulación de las emociones. En la figura 5 se observan las tres vías ascendentes de los núcleos del rafe y sus principales objetivos en el cerebro de la rata.

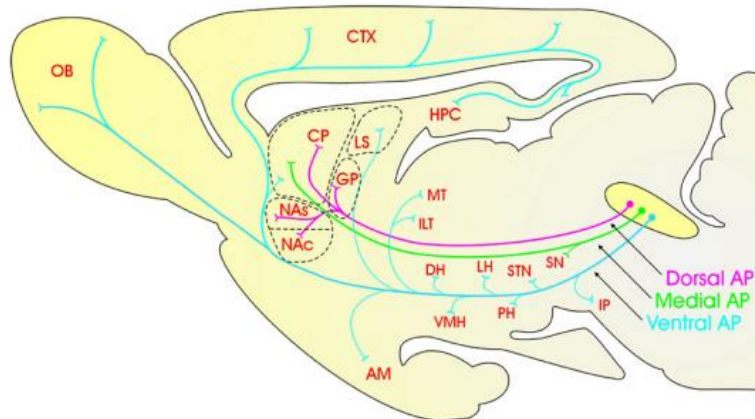


Figura 5. Vías ascendentes de los núcleos del rafe y sus principales objetivos en el cerebro de la rata. Amígdala (AM), putamen (CP), corteza (CTX), hipotálamo dorsal (DH), globo pálido (GP), hipocampo (HPC), núcleo talámico intralaminar (ILT), núcleo interpeduncular (IP), hipotálamo lateral (HL), septum lateral (LS), núcleo talámico medio (MT), Núcleo accumbens (NA), sustancia nigra (SN), núcleo subtalámico (STN), hipotálamo posterior (PH) e hipotálamo ventromedial (VMH).Michelsen et al., 2007.

Además la serotonina participa en el control de la ingesta de alimentos, en el ciclo vigilia-sueño, en el nivel de activación, en la regulación del dolor, en la actividad sexual y en la regulación del estado de ánimo (Carlson, 2006), procesos que se ven alterados en el TDM.

El ácido 5-hidroxi-indolacético es un metabolito de la serotonina que se produce cuando es degradada por la enzima mono amino oxidasa. Un descenso del nivel de 5-hidroxi-indolacético implica que se está produciendo y liberando una menor cantidad de serotonina en el cerebro. Träskmann y colaboradores (1981) observaron que los niveles de 5-hidroxi-indolacético en el líquido cefalorraquídeo de personas que habían intentado suicidarse eran significativamente

más bajos que los niveles de los sujetos del grupo control. Por otro lado Yatham y colaboradores en el 2000 encontraron que el nivel de receptores 5-HT₂ en la neocorteza de pacientes deprimidos estaba reducido en comparación a los sujetos control.

En 1990 el grupo de investigadores liderado por Delgado estudió a pacientes depresivos bajo medicación antidepresiva eficaz, los privaron de triptófano durante un tiempo determinado, dando como resultado una disminución en los niveles de serotonina en el cerebro y una recaída en la depresión en la mayoría de los pacientes. Lo que les indicó que algunos fármacos antidepresivos dependen de la disponibilidad de serotonina cerebral.

Otros hallazgos en pacientes deprimidos que fundamentan la teoría monoaminérgica proponen la participación de la mutación del gen de triptófano hidroxilasa, la alteración en la regulación y funcionamiento de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}, el decremento en la función de p11 (proteína que regula el receptor 5-HT_{1B}), el polimorfismo del transportador de serotonina y bajos niveles de Adenosín monofosfato cíclico, inositol y factor de respuesta al Adenosín monofosfato cíclico (Mendoza-Bermúdez, 2012).

El receptor 5-HT_{1A} se expresa en las dendritas y somas de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe, lo que le permite regular a nivel presináptico la liberación de serotonina cuando actúa como autorreceptor; postsinápticamente se expresa con alta densidad en la región CA1 del hipocampo, el septum, la amígdala, algunos núcleos del rafe y la corteza entorrinal, ejerciendo una función primordialmente inhibitoria en las células que inerva (Hoyer y Martin, 1997).

Estudios postmortem indican que la densidad postsináptica del receptor 5-HT_{1A} se reduce generalmente en pacientes con depresión, aunque se han observado algunas diferencias regionales. Algunos estudios han mostrado que este mismo receptor pero ubicado en los cuerpos celulares en la presinapsis se encuentran en niveles más altos en sujetos con TDM que en sujetos sanos (Hamon y Blier, 2013).

Autores han propuesto que una posible explicación a la variación en la expresión de este receptor puede atribuirse a las posibles diferencias regionales de los efectos de los glucocorticoides sobre la transcripción del gen que codifica el receptor 5-HT_{1A}. Por lo que se sugiere que en pacientes depresivos con hiperactividad del eje HHA, el cortisol podría disminuir la transcripción del gen que codifica el receptor 5-HT_{1A} en las áreas anteriores del cerebro,

mientras que las alteraciones en la autorregulación del eje HHA permiten un incremento en la regulación de los autorreceptores 5-HT_{1A} en las neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe (Hamon y Blier, 2013).

El receptor 5-HT_{1B} se ha ubicado en la corteza prefrontal, hipocampo, ganglios basales y el estriado. Su función depende de su localización; en los ganglios basales y el estriado se encuentra en la presinapsis, por lo que es un autorreceptor que inhibe la liberación de serotonina. Mientras tanto en la corteza prefrontal se ubica en la postsinapsis e inhibe la liberación de dopamina y en el hipocampo es un heterorreceptor postsináptico que facilita la transmisión sináptica excitatoria.

Las alteraciones en la expresión y señalización del receptor 5-HT_{1B} se han reportado consistentemente en modelos animales de depresión. La expresión de los receptores 5-HT_{1B} está estrechamente vinculada a la expresión de p11; estudios postmortem han mostrado que los niveles de ARNm del receptor 5-HT_{1B} y p11 se redujeron en el cerebro de pacientes con TDM en relación con controles. También se observaron disminuciones en la corteza prefrontal y el hipocampo, donde los receptores 5-HT_{1B} están localizados principalmente en las terminales GABAérgicas y glutamatérgicas. Estos cambios se encontraron de manera similar en modelos animales de depresión, los cuales se revirtieron en cierta medida por el tratamiento con antidepresivos (Hamon y Blier, 2013).

Estudios farmacológicos han propuesto que a causa de los antidepresivos se genera un aumento agudo de monoaminas en el espacio sináptico, lo cual produce cambios secundarios en la plasticidad neuronal que implican a su vez cambios transcripcionales. Por ejemplo, el receptor 5-HT_{1B} interactúa con la proteína de unión al calcio, la p11, que se regula positivamente en la corteza cerebral con el tratamiento crónico de ISRS. La sobreexpresión transgénica específica en el cerebro de p11 produce un fenotipo antidepresivo, lo que muestra esta regulación positiva mediada por los ISRS y su efecto sobre la activación del receptor de serotonina. También se ha encontrado que los antidepresivos administrados crónicamente regulan positivamente el factor de transcripción de respuesta al AMPc (CREB), el cual se activa por el estrés, desencadenando respuestas tipo depresivas (Oakes, 2017).

Esta teoría, aunque ha sido la primera en tratar de explicar la depresión, aún no da respuesta a cuáles son los mecanismos etiológicos de esta enfermedad y cuáles son los procesos patológicos

que la subyacen. Por lo que los investigadores actualmente buscan una respuesta integral para conocer la naturaleza de la depresión.

2.2 Tratamientos de la depresión

Los fármacos antidepresivos en conjunto con la psicoterapia, son los tratamientos más comunes para el TDM. Sin embargo, entre el 10 y el 30% de los pacientes no responden a estos tratamientos, es por ello que se han desarrollado tratamientos alternativos (Cleary, Ozpinar, Raslan, y Ko, 2015).

La estimulación cerebral profunda es uno de ellos y ha resultado altamente eficaz en pacientes con depresión. Consiste en la colocación quirúrgica de electrodos para estimular eléctricamente estructuras subcorticales; en el caso de la depresión es el giro del cíngulo la estructura que se estimula normalmente, aunque la habénula lateral, el cíngulo subcalloso y el estriado ventral también son una opción. El efecto antidepresivo de este tratamiento se observa en corto tiempo, a diferencia del farmacológico y se cree que esta respuesta dramática es debida a la desactivación de la hiperactividad del giro del cíngulo, región que regula las emociones negativas (Oakes, 2017).

Otra alternativa es la ENV, la cual consiste en la modulación indirecta de la actividad cerebral a través de la estimulación de los nervios craneales. Esta puede ser de manera directa e invasiva, y es la que se utiliza con mayor frecuencia actualmente, o puede ser indirecta, no invasiva y transcutánea (Cimpianu et al., 2017).

La ENV invasiva requiere el implante quirúrgico de un pequeño generador de pulsos eléctricos (dispositivo), el cual se coloca de manera subcutánea, del lado izquierdo del tórax. Además se colocan electrodos en el nervio vago izquierdo a nivel cervical, los cuales están conectados al dispositivo a través de un cable. Este dispositivo es programado por el médico para enviar estímulos eléctricos intermitentes a determinadas intensidades. En contraste, la ENV transcutánea, permite una estimulación no invasiva del nervio vago y no requiere de cirugía, ya que el estimulador se unen a la concha auricular y suministra pulsos eléctricos en el curso subcutáneo de la rama auricular aferente del nervio vago (Cimpianu, et al. 2017).

Autores reportan que la ENV provoca un aumento en la actividad límbica, pero posteriormente se observa una desactivación de este sistema alrededor de la semana 30, el cual se ve

acompañado de la disminución de los síntomas depresivos, además del aumento de metabolitos de dopamina tras 6 meses de estimulación (Nahas, Teneback, Chae, Mu, Molnar, Kozel, Walker, Anderson, Koola, Kose, Lomarev, Bohning y George, 2007). Normalmente la ENV invasiva es el último recurso para tratar el TDM (Cimpianu, et al. 2017).

También existe la terapia electroconvulsiva, en la cual se anestesia al paciente y se produce una convulsión, en la que el flujo sanguíneo del cerebro se cuadruplica, la tasa metabólica se triplica y de manera casi inmediata hay una desactivación de las áreas prefrontal y frontal medial; este tratamiento disminuye la actividad del circuito límbico-tálamo-cortical (Price y Drevets, 2010). Se utiliza comúnmente cuando se requiere una respuesta antidepresiva rápida, como en pacientes altamente suicidas. Los principales problemas de tolerabilidad de la terapia electroconvulsiva son sus efectos adversos sobre la cognición, especialmente la amnesia anterógrada y retrógrada. La terapia electroconvulsiva unilateral derecha parece ser tan eficaz como el tratamiento bilateral, aunque el tratamiento bilateral podría conducir a una respuesta clínica más rápida (Ottes, 2016).

Por otro lado la estimulación magnética transcraneal localizada en la corteza prefrontal provoca la modulación local y transináptica de regiones subcorticales, incluyendo la corteza cingulada anterior y la amígdala, y en este sentido, es similar a otros tratamientos para la depresión (Oakes, 2017).

2.2.1 Tratamiento farmacológico

Los fármacos que se utilizan en los pacientes con depresión han ido cambiando con el paso del tiempo, en un inicio se usaron los inhibidores de la monoaminaoxidasa y posteriormente en 1958 Khun comprobó que la imipramina mejoraba el estado de ánimo, dando origen a la fabricación de los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, son los ISRS y ISRN los antidepresivos por excelencia en la actualidad, ya que tienen una eficacia similar a la de los antidepresivos tricíclicos, pero generan menos efectos secundarios (Travé y Renneses, 2002).

Los ISRS fueron desarrollados buscando una mayor especificidad sobre el sistema serotoninérgico. Su forma de dosificación es más sencilla y permite iniciar tratamientos con dosis terapéuticas, lo que hace menos frecuente la necesidad de ajustar la dosis; por otro lado resultan mucho más seguros tanto en su uso terapéutico como en caso de sobredosis (Travé y Renneses, 2002).

Los efectos antidepresivos de los ISRS se deben al incremento de los niveles de serotonina en el espacio sináptico al inhibir la recaptura de este neurotransmisor por medio del bloqueo del transportador de serotonina, el cual es una proteína de membrana que transporta la serotonina de los espacios sinápticos a las neuronas presinápticas; al incrementar los niveles de serotonina se genera mayor disponibilidad de esta para unirse a los receptores postsinápticos (Arndt, et al., 2015).

Sin embargo la farmacorresistencia en la depresión se observa entre el 50 y el 60% de los pacientes que no obtienen respuesta adecuada después de un primer tratamiento con fármacos antidepresivos. Por lo que es importante evaluar el papel potencial de factores contribuyentes, como la comorbilidad médica y psiquiátrica (Ottes, 2016).

Actualmente se busca desarrollar nuevos fármacos antidepresivos, con nuevas dianas terapéuticas como los antagonistas de la neuroquinina 1, moduladores del sistema glutamatérgico, agentes antiinflamatorios, moduladores del tono opioide y antagonistas del opiáceo beta, tratamientos estimuladores de la neurogénesis del hipocampo y terapias antigluocorticoides (Ottes, 2016).

2.2.1.1 Fluoxetina

La fluoxetina (FLX), fue desarrollada en 1974, es el primer antidepresivo de la familia de los ISRS junto con la fluvoxamina y se ha convertido en uno de los antidepresivos más comúnmente prescritos (Godman y Gilman, 2001). Investigaciones han reportado que la FLX y la norfluoxetina (su metabolito activo) son inhibidores potentes y selectivos de la recaptura de serotonina y en menor grado de noradrenalina y dopamina (Cheer y Goa 2001). Por lo que es menos selectiva en la recaptación de serotonina que la mayoría de los ISRS.

En el tratamiento con FLX normalmente se medica una dosis diaria inicial de 20 mg administrada por la mañana. La dosis se puede aumentar si los pacientes no presentan una mejoría clínica después de varias semanas de tratamiento; sin embargo, no debería exceder un máximo de 80 mg/día (Godman y Gilman, 2001).

Tras la administración oral de FLX, la biodisponibilidad es menor al 90%, esto debido principalmente al metabolismo hepático. La concentración máxima en el plasma se presenta de 6 a 8 horas después de la administración, aunque este tiempo incrementa entre 3 y 5 horas

cuando la FLX es administrada en conjunto con alimentos, es importante mencionar que el grado de absorción no se altera. Además la FLX tiene una vida media de 1 a 4 días después de una sola dosis y de 2 a 7 días después de múltiples dosis, mientras que la vida media de la norfluoxetina su principal metabolito activo oscila entre 7 y 16 días. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de 2 a 6 semanas de tratamiento con FLX sin mayor acumulación durante la administración a largo plazo (hasta 3 años) (Cheer y Goa 2001).

Dentro de los efectos adversos que se presentan en el tratamiento con FLX, las náuseas son el más común, seguidos por el dolor de cabeza, “los nervios” (ansiedad) y el insomnio.

Estudios han mostrado que la FLX en dosis de 20 a 40 mg al día durante 22 días, no afecta significativamente el rendimiento cognitivo o psicomotor en voluntarios sanos. Además, la FLX en dosis de 10 a 20 mg al día durante 6 semanas no afectó significativamente el estado de ánimo de voluntarios que no experimentaban ansiedad o depresión (Cheer y Goa 2001).

Se ha reportado que tras una exposición crónica a la FLX, el funcionamiento del receptor 5-HT_{1A} se ve alterado. Por lo que se activa crónicamente tras la exposición repetida de FLX, hasta insensibilizarse, lo que lleva a un aumento de la liberación de serotonina en las terminales sinápticas (Arndt, et al., 2015).

A pesar de su probada eficacia en el trastorno depresivo, el efecto de la FLX en la comorbilidad epilepsia-depresión no es del todo claro.

2.3 Modelos Experimentales de Depresión

Debido a la comprensión básica de los procesos patológicos subyacentes a la depresión y a su compleja heterogeneidad, la reproducción total de esta enfermedad en modelos animales no es posible, además algunos de los síntomas de esta patología son sentimientos subjetivos, que no se pueden evaluar en animales, lo que hace que sea necesario modelar síntomas de la depresión que puedan traducirse a conductas que se puedan medir (Duman, 2010).

Es por ello que actualmente los modelos animales utilizados para la investigación de la depresión varían considerablemente en el grado de reproducción de características que asemejan un estado tipo depresivo, ya que reproducen tan sólo unas cuantas conductas similares a la depresión, normalmente en respuesta a un estrés inescapable o agudo. Estas

conductas, además de tener similitud alguna con los síntomas de la depresión, también deben ser modificadas únicamente por antidepresivos y no por otro tipo de fármacos con acciones en el SNC (Cryan y Slattery, 2007).

Los modelos animales de la depresión normalmente tienen un grado bajo de validez etiológica y de constructo, esto debido a que la fisiopatología de la enfermedad es poco conocida (Duman, 2010).

Algunas de las conductas que se miden en los modelos de depresión son las respuestas motoras ante el estrés, respuestas relacionadas a la recompensa y la interacción social, las cuales reflejan la desesperación, la anhedonia y el retraimiento social respectivamente (Duman, 2010).

2.3.1 Prueba de Nado Forzado

La PNF es un modelo que mimetiza la conducta de desesperanza característica de la conducta depresiva, esta prueba fue diseñada originalmente por Porsolt, Anton, Blavet y Jalfre en 1978. Consiste en someter al animal en dos sesiones a un cilindro transparente lleno de agua de tal manera que el animal no toque el piso y se vea forzado a nadar. La primera sesión dura 15 minutos, mientras que la segunda sesión se realiza 24 horas después y tiene una duración de 5 minutos. Se recomienda que la temperatura del agua se encuentre entre los 23°C y 25°C (Porsolt, Anton, Blavet y Jalfre, 1978; Willner, Towell, Sampson, Sophokleous y Muscat, 1987).

En esta prueba el animal muestra intentos de lucha y escape, hasta que posteriormente presenta la conducta de inmovilidad, dónde hará únicamente los movimientos necesarios para mantener su cabeza fuera del agua (figura 6). La primera sesión de la prueba es un factor de estrés que induce un estado de desesperanza conductual o una estrategia de afrontamiento pasivo. El incremento de la inmovilidad en la segunda sesión de la prueba se relaciona con la conducta de desesperanza establecida, asumiendo que el animal se ha dado por vencido (Porsolt, et al., 1978; Willner, et al., 1987).

En 1996, Detke y colaboradores añadieron la evaluación del comportamiento activo de la PNF, esta evaluación considera la conducta de escalamiento, la cual consiste en movimientos verticales contra las paredes del cilindro y la conducta de nado, que se caracteriza por movimientos horizontales a través de la superficie del agua y el buceo. Esta versión modificada de la PNF, permite observar la diferenciación entre las principales clases de fármacos

antidepresivos; en el caso de fármacos que aumentan los niveles de noradrenalina, se observa un incremento en la conducta de escalamiento, mientras que los fármacos que influyen en la neurotransmisión serotoninérgica, incrementan la conducta de nado. Es importante considerar que la PNF puede arrojar resultados falsos positivos que aumentan la actividad locomotora y en consecuencia disminuyan la inmovilidad, como con las anfetaminas (Bogdanovaa, 2013).

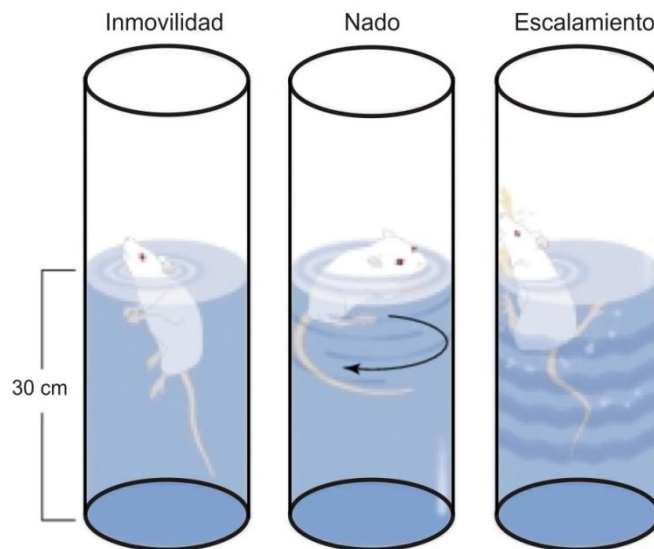


Figura 6. Esquema de la PNF donde se ejemplifican las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento. Modificado de ResearchGate web.

En la literatura se ha descrito que la desesperanza es causada por la disminución de serotonina en los núcleos del rafe. Es decir la transmisión serotoninérgica se encuentra comprometida debido al incremento de la regulación de los receptores presinápticos de serotonina 5-HT_{1A}, que normalmente controlan la liberación de serotonina de los núcleos del rafe (Pineda et al., 2012).

A pesar de la sencillez y la sensibilidad del procedimiento de la PNF, se han encontrado grandes diferencias en la tasa de inmovilidad, incluso en los grupos control o líneas base de diferentes grupos de investigadores, lo que complica la comparación de resultados entre los estudios. Por lo que hay factores que se deben tener en cuenta al aplicar esta prueba, como el linaje de los animales, el peso, la edad, el género, las capacidades individuales, las condiciones de hábitat y los tratamientos a los que son sometidos los animales (Bogdanovaa, 2013).

2.3.2 Tratamiento farmacológico y PNF

La medición de tratamientos farmacológicos con la PNF es un modelo comúnmente utilizado, de tal manera que se ha estandarizado. Este régimen consiste en la aplicación de tres dosis, normalmente 23, 5 y 1 hora antes de la segunda sesión para imitar un estado de exposición al fármaco sub-agudo. La administración del fármaco en tres dosis ha mostrado una mejor efectividad en la disminución de la inmovilidad, que una misma cantidad del fármaco administrada en una sola dosis. Las formas más comunes de administración del fármaco son subcutánea o intraperitoneal, aunque también puede ser de manera oral o directamente en el sistema nervioso central (Bogdanovaa, 2013).

No se recomienda administrar tratamiento antes de la primera sesión y en caso de querer administrar el tratamiento de manera crónica se puede hacer entre la preprueba y la prueba, las cuales se pueden realizar hasta con 7 semanas de diferencia, lo cual no parece influir en la respuesta de inmovilidad tanto para el vehículo como para fármacos antidepresivos (Bogdanovaa, 2013).

La FLX es un fármaco utilizado frecuentemente en los modelos animales de depresión, especialmente en la PNF. Cuando se administra a ratas en dosis terapéuticas y a través de regímenes modestos, la FLX genera un aumento en el nado y disminución en la inmovilidad. Investigaciones han demostrado que los efectos de la FLX en la PNF no sólo son dependientes de la dosis, si no también difieren de acuerdo a la forma de administración ya sea aguda, subcrónica o crónica (Arndt, et al., 2015).

En el caso de dosis bajas como 1 ó 2 mg/Kg, sólo se han observado efectos antidepresivos en protocolos donde se administra de manera crónica, mientras que dosis altas como 5, 10 y 20 mg/Kg han mostrado efecto antidepresivo en la administración de manera sub-crónica y crónica (Arndt, et al., 2015).

3. COMORBILIDAD

El concepto de comorbilidad se refiere a la presencia de más de una condición patológica distinta en un individuo, refiriéndose en el ámbito clínico a dos o más enfermedades o trastornos padecidos por un paciente (Valderas, et al., 2009).

En un metaanálisis realizado por Valderas y colaboradores en el 2009, proponen que es fundamental para la conceptualización de la comorbilidad tener claro la naturaleza de la salud del paciente y de acuerdo a esta determinar si existe la comorbilidad o no.

La cronología es otro factor importante, el cual está compuesto por dos elementos, el lapso de tiempo que hace referencia al periodo durante el cual se evalúa la coocurrencia de dos o más condiciones y la segunda es la secuencia en que se presentan dichas condiciones. Las enfermedades comórbidas pueden estar presentes en el mismo punto en el tiempo o producirse dentro de un periodo de tiempo determinado sin estar presentes simultáneamente (figura 7). Independientemente del periodo de tiempo en que se presenten, la secuencia en la que aparecen las enfermedades es relevante para los estudios etiológicos (Valderas et al., 2009).

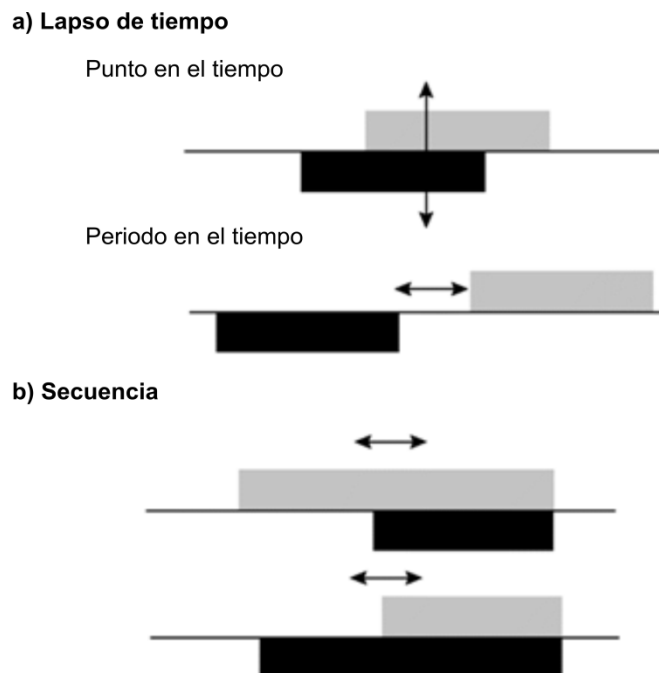


Figura 7. Aspectos cronológicos de la comorbilidad. Cada bloque representa la duración de una enfermedad diferente. Dos enfermedades comórbidas pueden estar presentes en el mismo punto en el tiempo (flecha vertical), u ocurrir dentro de un período de tiempo dado sin estar simultáneamente presentes en un punto dado en ese período (flecha horizontal) (a). Independientemente del intervalo de tiempo seleccionado, la secuencia en la que aparecen las enfermedades es de particular interés (b). Modificado de Valderas et al., 2009.

La coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo plantea dos principales cuestiones, la primera es si existe una ruta etiológica en común y la segunda es su impacto en la atención clínica. Respecto a la ruta etiológica que siguen las enfermedades en la comorbilidad se han descrito cuatro modelos: de relación causal directa, de factores de riesgo asociados, de heterogeneidad y de independencia (Valderas et al., 2009).

- Modelo de causalidad directa, la presencia de una enfermedad A es directamente responsable de otra enfermedad B.
- Modelo de factores de riesgo asociados, los factores de riesgo de la enfermedad A se correlacionan con los factores de riesgo para la enfermedad B, por lo que la ocurrencia simultánea de las enfermedades es más probable.
- Modelo de heterogeneidad, los factores de riesgo de las enfermedades A y B no están correlacionados, pero cada uno es capaz de causar enfermedades asociadas con el otro factor de riesgo.
- Modelo de independencia, en el cual la presencia de las características de diagnóstico de cada enfermedad A y B, son en realidad parte de los signos de una tercera enfermedad distinta C.

Por último resulta importante mencionar, que la comprensión de la interacción entre las enfermedades comórbidas es indispensable para una atención clínica adecuada (Valderas et al., 2009).

3.1 Comorbilidad Epilepsia-Depresión

Diversos estudios han reportado prevalencia de trastornos psiquiátricos en la epilepsia, siendo aproximadamente el 6% de las personas con epilepsia las que padecen un trastorno psiquiátrico, mientras que el porcentaje se eleva entre el 20% y el 50% en población que padece epilepsia del lóbulo temporal y/o refractaria. Los trastornos del estado de ánimo son la comorbilidad más frecuente (24-74%) (Gaitatzis, et al., 2004).

Dentro de los trastornos del estado de ánimo, la depresión es la comorbilidad más común de la ELT (Gaitatzis et al., 2004). A pesar de que la sintomatología de ambos desórdenes es distinta, existen mecanismos biológicos, neuroanatómicos y neuroquímicos que comparten entre sí. Sin embargo, la naturaleza de dicha comorbilidad aún se desconoce (Ayala, 2013).

La comorbilidad de la epilepsia con trastornos del estado de ánimo tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y se asocia con un peor control de las convulsiones, aumento de la resistencia a los medicamentos y una mayor probabilidad de suicidio, aumentándolo 10 veces en comparación con la población en general (Hesdorffer, Hauser, Olafsson, Ludvigsson, y Kjartansson, 2005).

No existe duda de que la epilepsia es un factor de riesgo para la presencia de un trastorno depresivo, incluso se ha reportado que las personas que han padecido una mayor cantidad de tiempo la epilepsia de manera activa padecen con mayor frecuencia comorbilidad de los trastornos depresivos, bipolar y ansiedad (Rocha et al., 2014). A su vez, el padecimiento de la depresión se asocia con un incremento en el riesgo (4 a 6 veces) para desarrollar epilepsia. Estos datos sugieren una posible relación bidireccional entre estos dos trastornos o la presencia de mecanismos patogénicos comunes que facilitan la ocurrencia de uno en la presencia del otro (Kanner, 2003).

Para tener referencia a cerca de las características de esta comorbilidad, se ha propuesto una clasificación de los síntomas depresivos y el trastorno de epilepsia según su relación temporal con el ictus (Kanner, 2003).

- 1) Depresión ictal: los síntomas depresivos son una manifestación clínica de las crisis.
- 2) Depresión peri-ictal: los síntomas depresivos preceden y/o aparecen inmediatamente después de una crisis.
- 3) Depresión inter-ictal: los síntomas aparecen independientemente de las crisis.

Sin embargo, aunque dicha clasificación resulta útil para el estudio de estas dos enfermedades, la naturaleza de la comorbilidad epilepsia-depresión trasciende esta descripción convencional y tiene manifestaciones que no se reflejan en esta clasificación (Seethalakshmi, 2007).

Se ha registrado que el trastorno depresivo que presentan los pacientes con epilepsia puede ser idéntico al que presentan pacientes sin epilepsia. Sin embargo, en un porcentaje significativo de casos, las características clínicas de la depresión en la epilepsia no cumplen con las categorías diagnósticas (Kanner, 2003).

Esta diferenciación entre la depresión y la depresión en pacientes con epilepsia se ha estudiado desde hace tiempo; en 1986 Méndez y colaboradores realizaron una comparación de 20

pacientes que padecían únicamente depresión contra 20 pacientes que tenían comorbilidad epilepsia-depresión, reportaron que los pacientes con comorbilidad mostraban un número significativamente menor de rasgos neuróticos, tales como la culpa, desesperanza, baja autoestima y somatizaciones. Sin embargo, estos pacientes tenían significativamente más síntomas psicóticos como paranoia, delirios de persecución y alucinaciones auditivas.

Investigaciones recientes han sugerido que los síntomas de la depresión comórbida en pacientes con ELT en su mayoría están relacionados con cambios en la amígdala y el hipocampo. Ambas regiones contribuyen a la regulación de la emoción a través de sus conexiones directas e indirectas a la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal medial (circunvolución cingulada anterior), y las regiones del hipotálamo (anterior, paraventricular, núcleo ventromedial y núcleo dorsomedial). Además, la amígdala también recibe la entrada de una considerable cantidad de vías sensoriales y tiene proyecciones a regiones del tronco cerebral, que regulan la expresión de las respuestas emocionales (Yilmazer-Hanke, O'Loughlin, y McDermott, 2016).

Una hipótesis alternativa de esta comorbilidad, es que la epilepsia y la depresión son diferentes manifestaciones de los mismos sustratos moleculares. Estos pueden comprender alteraciones en la transmisión y transducción de señales mediadas por la serotonina, noradrenalina, el glutamato y el GABA, la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, alteraciones en la neurogénesis del hipocampo y la inflamación del SNC (Kanner, 2013).

Una alteración fisiológica que se ha observado tanto en el TDM, como en la ELT, es la disminución en la unión de neurotransmisores al receptor 5-HT_{1A}, lo cual se ha reportado constantemente en las regiones temporales en ambas patologías (Rocha, 2014).

Además los pacientes con comorbilidad ELT-depresión también muestran una reducción significativa en la unión al receptor 5-HT_{1A}, que se extiende en las áreas límbicas no lesionadas las cuales no incluyen el foco epiléptico. Incluso el volumen de distribución de este receptor en el hipocampo se correlaciona inversamente con las puntuaciones de depresión de los pacientes con comorbilidad ELT-depresión. En estudios con antidepresivos y anticonvulsivos se ha reportado el aumento de la unión de neurotransmisores al receptor 5-HT_{1A}, mientras que el tratamiento electroconvulsivo se ha asociado con la sensibilización de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} en el hipocampo y la corteza cerebral (Rocha, 2014).

Estas alteraciones en el funcionamiento de este receptor se han asociado con la hipersecreción de cortisol, la cual se debe a desregulaciones en el eje HHA el cual también se reporta alterado en ambas patologías por separado y en pacientes comórbidos (Rocha, 2014).

Los procesos inflamatorios observados tanto en la epilepsia como en la depresión y su influencia en la alteración de la síntesis de serotonina, es otro de los factores que se han considerado en el origen de la comorbilidad epilepsia-depresión. Se ha encontrado un incremento en la expresión de citoquinas proinflamatorias en ambas patologías, principalmente de la IL-6, la IL-1 β y TNF- α , las cuales alteran la neurogénesis del hipocampo y provocan la sobre activación de IDO y el eje HHA, lo que a su vez resulta en la liberación de niveles elevados de cortisol, los cuales conducen a la sobre activación TDO en el hígado. IDO y TDO son enzimas que metabolizan el triptófano, pero al encontrarse en niveles elevados en el organismo pueden generar un decremento importante de serotonina (Singh y Goel, 2017).

Esto se debe a que el triptófano se biotransforma a través de dos vías para servir a diferentes necesidades fisiológicas. La primer vía implica la hidroxilación de triptófano que conduce a la síntesis de serotonina, mientras que la segunda vía implica la acción de IDO y TDO, para convertir el triptófano en quinurenina. El 5% del triptófano disponible en el organismo sufre hidroxilación, mientras que alrededor del 95% de triptófano se metaboliza a través de la vía de quinurenina, la cual es necesaria para procesos biológicos como el funcionamiento mitocondrial. Cuando IDO y TDO incrementan sus niveles, metabolizan mayor cantidad de triptófano, lo que reduce la disponibilidad de este para sintetizar serotonina, lo que causa un déficit de este neurotransmisor y posiblemente contribuya en el desencadenamiento de la depresión (Singh y Goel, 2017).

Pineda y colaboradores en el 2010 propusieron una secuencia de eventos que pueden llevar a la depresión asociada con la ELT. Esta propuesta parte de la epilepsia crónica, que conduce a la desregulación del eje HHA a través de varios mecanismos putativos, uno de ellos es la activación de la señalización de la IL-1 β en el hipocampo. La hiperactividad del eje HHA, incrementa los niveles de los glucocorticoides y también la regulación de los autorreceptores 5-HT_{1A} en el rafe, lo que compromete la transmisión serotoninérgica a vías ascendentes como el hipocampo y finalmente se manifiesten los síntomas clínicos de la depresión (figura 8).

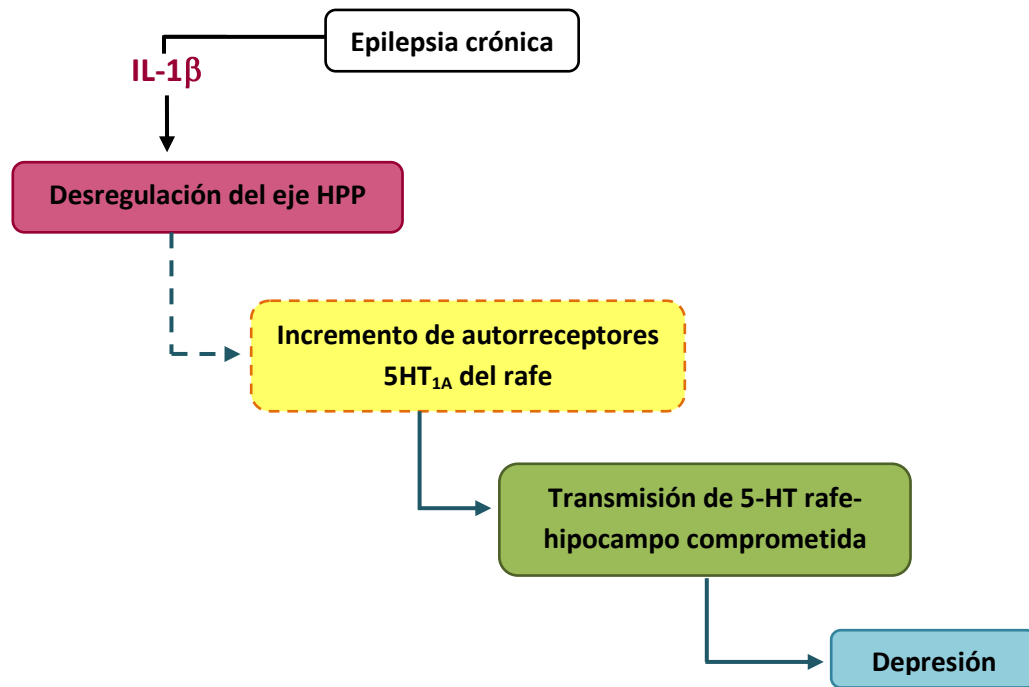


Figura 8. Propuesta del mecanismo de la depresión asociada a la ELT. Modificado de Pineda, Shin, Sankarb y Mazarati, 2010.

El poco entendimiento de la comorbilidad epilepsia-depresión conlleva la poca efectividad de los tratamientos que se dan en el ámbito clínico. Por un lado, se ha visto que algunos de los fármacos antiepilépticos tienen efectos beneficiosos en los trastornos psiquiátricos y se utilizan cada vez más, sin embargo una extensa polifarmacia podría dar lugar a interacciones y efectos adversos (Johannessen, Henning y Johannessen, 2016).

Por otro lado, el uso de antidepresivos en pacientes con esta comorbilidad ha sido de manera empírica y basada en gran medida en el supuesto de que los pacientes con comorbilidad epilepsia-depresión responden a los fármacos antidepresivos de la misma manera que los pacientes que padecen únicamente depresión, de modo que se pueden pasar por alto mecanismos específicos de la depresión comorbida con la epilepsia, diferentes a los del TDM (Pineda, et al., 2010; Kanner, 2003).

Además estudios han demostrado que los trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia pueden ser infradiagnosticados y subtratados. Un estudio mostró que el principal obstáculo en el tratamiento de la depresión en pacientes con epilepsia es el temor a un aumento de la frecuencia de las crisis, de acuerdo con el 52% de los médicos de atención primaria, e incluso el 10% de los neurólogos (Johannessen et al., 2016).

Las investigaciones actuales sobre los efectos antidepresivos y proconvulsivos de diferentes fármacos siguen siendo controvertidas, por lo que el tratamiento adecuado en pacientes con esta comorbilidad aún no se determina.

3.2 Modelos Experimentales de Comorbilidad ELT-Depresión

Uno de los retos asociados con la comprensión de los mecanismos de la comorbilidad epilepsia-depresión ha sido la falta de modelos animales validados de esta condición, en particular en la comorbilidad con la ELT. Se ha buscado desde hace tiempo desarrollar un modelo de este tipo, lo que podría ser útil tanto para el estudio de los mecanismos de esta comorbilidad y como una plataforma de cribado para el desarrollo de intervenciones terapéuticas (Pineda 2010).

Estudios han mostrado conductas tipo depresivas en ratas Wag-Rij, las cuales exhiben crisis de ausencia de manera espontánea. Estas conductas de igual manera se han observado en las ratas de Strasbourg, una cepa modificada genéticamente para padecer crisis de ausencia (Jones et al., 2008).

Sin embargo, hasta el momento los resultados obtenidos en experimentos que buscan mimetizar la comorbilidad de la ELT con la depresión han mostrado ser controvertidos. Por ejemplo, Mortazavi et al., (2005) reportaron un incremento en el comportamiento de desesperanza bajo las condiciones de la PNF, en ratas sometidas a Kindling con PTZ. También Mazarati et al., en el 2007 describió anhedonia y desesperanza en animales que habían sido sometidos a fast-kindling en el hipocampo en edad temprana. Aunque Ma y Leung (2004) no encontraron cambios en la conducta de nado después de Kindling hipocampal.

Por otro lado Adamec et al., (2004) y Wintink et al., (2003) no encontraron ningún cambio en la prueba de preferencia al sabor, la cual mide la conducta de anhedonia, en animales que fueron sometidos a Kindling amigdalino. Mientras que Koh et al. (2007) informaron mayor inmovilidad en comparación al grupo control en la PNF de 5 minutos, tras el SE inducido por ácido kaínico, en ratas jóvenes. Por el contrario, Groticke y colaboradores (2007) encontraron una mejora en el rendimiento de la PNF posterior al SE generado con el modelo de pilocarpina en ratones, en comparación con los controles no epilépticos. A diferencia de Mazarati que en el 2008, 2009 y 2010, en experimentos en los que sometió a ratas a PNF posterior al SE generado con el modelo de litio-pilocarpina, observó conductas tipo depresiva.

Además, estudios han mostrado que los animales en los que el estado epiléptico crónico había sido inducido por Kindling en el hipocampo, exhibieron síntomas conductuales y bioquímicos de la depresión varias semanas después de la finalización del procedimiento de Kindling, en ausencia de convulsiones inmediatas (Mazarati et al., 2007). Por lo que Pineda y colaboradores (2010), proponen que la depresión en la epilepsia podría no ser el resultado de convulsiones recurrentes *per se*, sino que puede estar relacionado con la disfunción límbica tónica asociada con SE.

Por lo que claramente, se requiere más esfuerzos en la búsqueda de la validación de los modelos disponibles de epilepsia como modelos de comorbilidad con la depresión.

4. JUSTIFICACIÓN

La depresión representa una de las comorbilidades más comunes de la ELT, tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes (Kanner, 2003; Kondziella, Alvestad, Vaaler y Sonnewald, 2007) se asocia con un peor control de las crisis, aumento de la refracción a los medicamentos, y una mayor probabilidad de suicidio (Hesdorffer et al., 2005). A pesar de ello las causas y mecanismos de dicha comorbilidad aún son desconocidos y los tratamientos poco eficaces.

Además la información sobre la eficacia de los antidepresivos en la depresión asociada a la epilepsia es escasa y el uso de manera empírica en la clínica de dichos antidepresivos en estos pacientes ha sido criticado por basarse en la suposición de que los pacientes con depresión y epilepsia deben responder a los fármacos antidepresivos de la misma manera que los pacientes deprimidos no epilépticos (Kanner, 2003). Esto debido a que se pueden pasar por alto causas y mecanismos de la depresión específicos de la comorbilidad con la epilepsia, diferentes a los del TDM (Pineda, et al., 2010). Con ello, el estudio del tratamiento farmacológico en los pacientes con comorbilidad epilepsia-depresión ha desencadenado controversia.

Por un lado estudios sugieren que con el uso de la nueva generación de antidepresivos, la preocupación debería ser menor, basándose en la evidencia de la disminución en la frecuencia de las crisis con el uso de los ISRS (Alper, Schwartz, Kolts y Khan, 2007; Bagdy et al., 2007; Kanner, 2009). Mientras que, por otro lado, autores argumentan que la literatura acerca de los efectos de estos fármacos en la epileptogénesis es escasa y controvertida, sobre todo si se consideran los efectos de los ISRS en la excitabilidad neuronal y el desarrollo de la epileptogénesis (Cardamone, Salzberg, O'Brien y Jones, 2013).

Los factores que nos llevan a considerar los efectos de los ISRS sobre epileptogénesis, específicamente en la ELT son:

1. Las estructuras del cerebro donde se producen cambios epileptogénicos en la ELT muestran una considerable superposición con los implicados en la neurobiología de los trastornos del estado de ánimo, en particular el hipocampo y la amígdala (Nestler et al., 2002).
2. La neurotransmisión serotoninérgica es un aspecto clave de la función de estas estructuras (Bagdy et al., 2007).

3. Existe una creciente evidencia epidemiológica de que la depresión y otras psicopatologías son un factor de riesgo para la aparición de la epilepsia (Hesdorffer, Ishihara, Mynepalli, Webb, Weil y Hauser, 2012).

Por ello es importante considerar la posibilidad de la existencia de algún efecto del tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión que pueda influir en la aparición de la epilepsia (Hesdorffer, Hauser, Annegers y Cascino, 2000).

Ante la imposibilidad de estudiar las patologías, en este caso la comorbilidad epilepsia depresión, mediante la experimentación en pacientes humanos debido a razones éticas y ante la necesidad de avanzar en el entendimiento de la fisiopatología, surge la necesidad de emplear modelos animales (Martín y Pozo, 2006; Morimoto, et al., 2004). Es por ello que otro de los retos asociados con el estudio de la comorbilidad epilepsia depresión a nivel experimental ha sido la falta de modelos animales validados para esta afección (Pineda et al., 2010), siendo que sólo se han desarrollado modelos experimentales que permiten estudiar ambos padecimientos por separado.

En el presente proyecto se utilizó el KA, el cual es un modelo validado para el estudio de la epileptogénesis y la PNF, modelo validado para el estudio de la conducta tipo depresiva, además de administrar un tratamiento semicrónico de FLX, un ISRS comúnmente prescrito en la clínica en pacientes depresivos y epilépticos. Además la naturaleza de ambos modelos permiten establecer una cronicidad de los trastornos para representar algunas características de la comorbilidad: la presencia inicial de una patología, la epilepsia, la aparición del segundo trastorno, la depresión y la interacción entre ambas, así como el efecto de uno de los fármacos usados para la depresión, fluoxetina, en la expresión de la comorbilidad.

Por lo tanto las preguntas de investigación son las siguientes:

1. ¿Cómo influye el kindling amigdalino en la conducta tipo depresiva generada por la prueba de nado forzado?
2. ¿Qué efecto tiene la fluoxetina en animales sometidos a kindling amigdalino y la prueba de nado forzado?
3. ¿Cómo influye la fluoxetina en la evocación de una crisis focal y crisis convulsiva tónico clónica posterior a la prueba de nado forzado?

5. HIPÓTESIS

1. Las ratas sometidas a kindling amigdalino presentan conducta tipo depresiva en la prueba de nado forzado.
2. La fluoxetina no tiene efecto antidepresivo sobre la conducta inducida con la prueba de nado forzado en ratas sometidas al kindling amigdalino.
3. Las ratas sometidas a kindling amigdalino, tratamiento sub-agudo de fluoxetina y prueba de nado forzado presentan una mayor susceptibilidad a las crisis convulsivas tónico clónicas por la reducción de la corriente necesaria para evocarlas.

Variables

Variables independientes: Kindling amigdalino, Prueba de nado forzado y Fluoxetina.

Variables dependientes: Susceptibilidad a las crisis y conducta tipo depresiva.

6. OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar el efecto de la epileptogénesis inducida con el kindling amigdalino más el efecto farmacológico de la fluoxetina sobre la conducta tipo depresiva inducida con la prueba de nado forzado y sobre la susceptibilidad para evocar crisis focal y crisis convulsiva tónico clónica.

Objetivos específicos

1. Analizar la conducta tipo depresiva inducida por la prueba de nado forzado en ratas macho Wistar, posterior al kindling amigdalino y al tratamiento sub-agudo de fluoxetina.
2. Analizar si los rasgos característicos del kindling amigdalino (número de estimulaciones, duración de post-descarga, frecuencia de espigas) están relacionados con la presencia de la conducta tipo depresiva.
3. Analizar el efecto de la prueba de nado forzado y el tratamiento sub-agudo de fluoxetina sobre la susceptibilidad para evocar crisis convulsiva tónico clónica.

7. MÉTODO

Material

Aparato estereotáxico (Modelo 1430, David Kopf)

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

Estimulador S88 (Grass instruments, MA, USA)

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

Sistema de adquisición analógico-digital (ADQ4CH, desarrollado en el laboratorio)

Computadora (HP)

Cámara de Video (Nikon S4400)

Criostato (MICROM)

Instrumental quirúrgico

Acrílico dental (Nic-Tone)

Cera de hueso

Gelfoham (SPONGOSTAN)

Tornillos de acero inoxidable 1.16×1.3 mm

Electrodos tripolares de acero inoxidable (elaborados en el laboratorio)

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

Microconectores header dobles hembra y macho

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

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

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

Fluoxetina hidrocloreto (Sigma-Aldrich)

Cloruro de Sodio, NaCl 0.9% (Pisa)

Pentobarbital sódico (63 mg/ml, Pisa)

Buffer de fosfatos con pH de 7.4

Paraformaldehído (Backer)

Xilol (Arvi S. A.)

Entellan (Merk)

Buffer de Nissl

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

Procedimiento

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

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, entre los 280 y 340 g, nacidas y criadas en el bioterio del Instituto, con acceso a comida y agua *ad libitum*.

Cirugía estereotáxica

Se anestesió a los sujetos con Ketamina (100 mg/kg) y Xilacina (50 mg/kg) vía intramuscular para la cirugía. Se implantaron electrodos tripolares de acero inoxidable en la amígdala del lóbulo temporal izquierda para la estimulación y registro de la postdescarga EEG, siguiendo las coordenadas de Paxinos y Watson (2005), 2.8 mm anterior al bregma, 5.0 mm lateral, 8.5 mm de profundidad. También se implantaron electrodos epidurales monopares en la corteza prefrontal izquierda y corteza prefrontal derecha y una tierra con un tornillo de acero inoxidable (1.13 × 1.3 mm), todos fueron soldados a un conector *header* macho de seis puntas. Posteriormente se realizó un recubrimiento con acrílico sobre el cráneo de la rata que permitió mantener la preparación durante todo el experimento.

Cuidados postoperatorios

Después de la cirugía los animales tuvieron un periodo de recuperación de 7 días. Durante el protocolo las ratas permanecieron en cajas de registro, con temperatura de 25°C controlada con un extractor de aire eléctrico. El agua y la comida fueron *ad libitum* y el ciclo de luz/oscuridad fue normal de 12/12 horas.

Búsqueda de umbral

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

postdescarga (2-5 segundos) en el electroencefalograma, con esta intensidad se llevó a cabo la estimulación diaria.

Kindling Amigdalino

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

Prueba de Nado Forzado

Una hora después a la tercera CCTC, el animal fue sometido a la protocolo de la PNF. Esta consistió en colocar a las ratas en un cilindro de vidrio (46 cm altura x 20 cm de diámetro) con agua a una profundidad de 30 cm, a temperatura entre 25 y 28 °C, en dos sesiones. La primera sesión tuvo una duración de 15 minutos y 24 horas después, se realizó la segunda sesión con una duración de 5 minutos.

Tratamiento con Fluoxetina

Después de la primer sesión de nado forzado pre-PNF, se administraron en tres ocasiones una dosis de FLX (10mg/kg en 2ml NaCl 0.9%) o vehículo (2ml/kg de NaCl 0.9%) de manera intraperitoneal, 21, 5 y 1 hora antes de la PNF.

Prueba de susceptibilidad para evocar crisis focales y CCTC

24 horas después de la PNF ó 48 horas después de la tercera CCTC, las ratas fueron sometidas al protocolo de búsqueda de umbral, iniciando con una intensidad de 50 μ A, e incrementando 50 μ A cada 5 minutos, hasta que los animales presentaron CCTC.

Verificación de la posición de electrodos

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

Electroencefalograma y análisis conductual

La actividad eléctrica cerebral se registró con amplificadores Grass 7PK511, con un ancho de banda de 1 a 300 Hz y adquiridas (muestreo 500 Hz) en una PC con un sistema convertidor analógico-digital ADQCH4 que incluye un software para el análisis de señales (ambos desarrollado en el laboratorio, Valdés-Cruz et al., 2008). Las variables que se cuantificaron en el experimento fueron el número de estimulaciones totales para alcanzar la primer CCTC, la duración, frecuencia y propagación de la postdescarga amigdalina.

La conducta de los animales se analizó utilizando una cámara de video, siguiendo el esquema de clasificación propuesto por Racine (1978): Estadio I, contracción facial ipsilateral; Estadio II, contracción facial bilateral, *nodding*; Estadio III, mioclonias de las extremidades; Estadio IV, posición de canguro; Estadio V, crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas.

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

De la prueba de susceptibilidad a las crisis se cuantificó la corriente necesaria para evocar crisis focal y CCTC.

Grupos experimentales

Se formaron siete grupos, con una n=7 cada uno.

Control PNF: se sometió sólo a PNF.

Sham-FLX: se sometió a cirugía estereotáxica, manipulación (diez días), PNF y dosis de FLX.

Sham-Vh: se sometió a cirugía estereotáxica, manipulación (diez días), PNF y dosis de Vh.

KA-PNF-FLX: se sometió a cirugía estereotáxica, KA hasta alcanzar tres CCTC, PNF, dosis de FLX y a la prueba de susceptibilidad a las crisis.

KA-PNF-Vh: se sometió a cirugía estereotáxica, KA, PNF, dosis de Vh y prueba de susceptibilidad a las crisis.

KA-FLX: se sometió a cirugía estereotáxica, KA, dosis de FLX y prueba de susceptibilidad a las crisis.

Control KA: se sometió sólo al KA y a la prueba de susceptibilidad a las crisis.

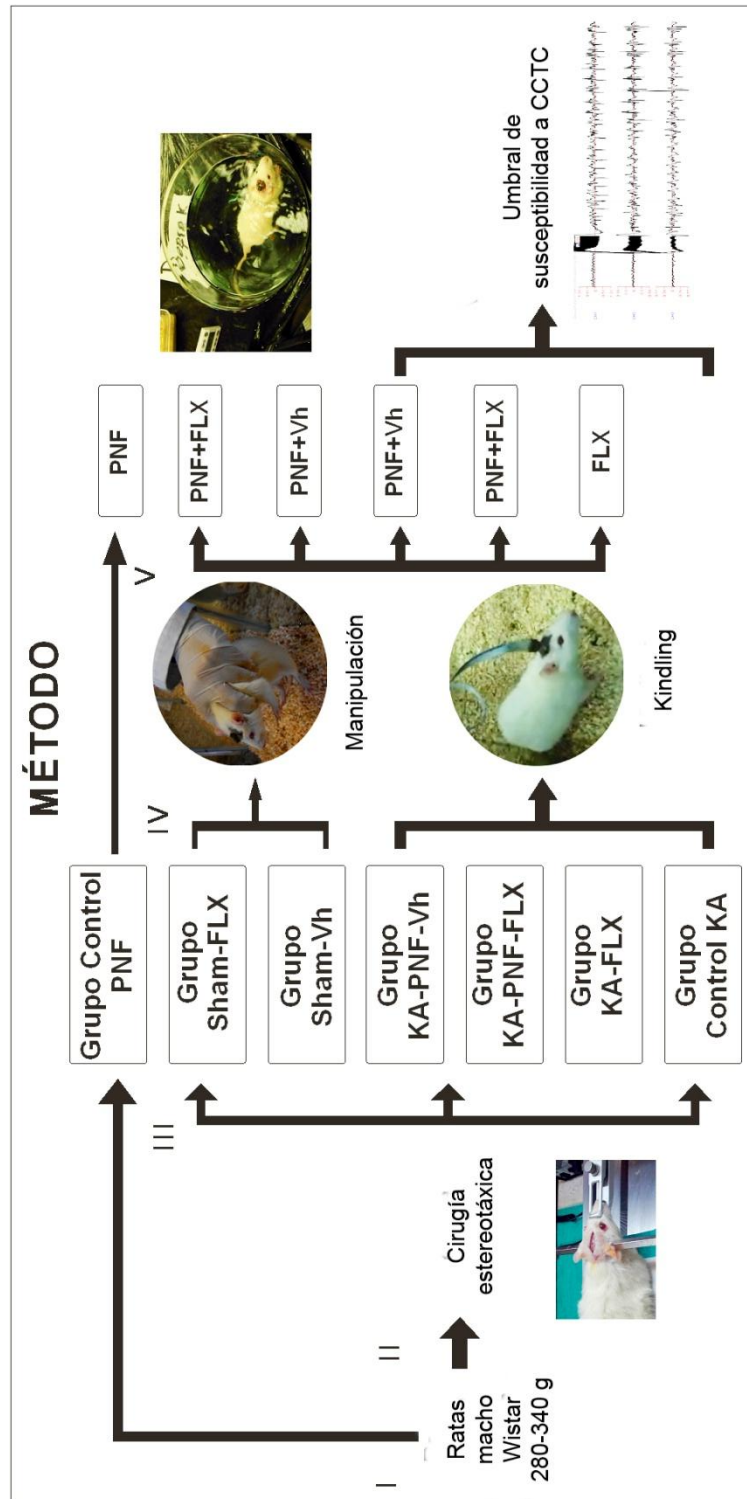


Figura 9. Esquema del método. En esta figura se puede observar el método de la investigación. I. Características de los sujetos. II. Se sometió a cirugía estereotáxica a los sujetos, exceptuando a los del grupo Control PNF. III. Formación de los siete grupos experimentales. IV. Los sujetos de los grupos Sham-FLX y Sham-Vh únicamente se les manipulo por diez días, mientras que los sujetos de los grupos KA-PNF-Vh, KA-PNF-FLX, KA-FLX y Control KA fueron sometidos a Kindling. V. A todos los grupos se les aplico la PNF, excepto los grupos KA-FLX y Control KA. A los grupos Sham-FLX, KA-PNF-FLX y KA-FLX se les administró fluoxetina y a los grupos Sham-Vh y KA-PNF-Vh se les administró Vh. VI. A los grupos KA-PNF-Vh, KA-PNF-FLX, KA-FLX y Control KA se les realizó la prueba de susceptibilidad a CCTC.

Análisis estadístico

Se verificó la distribución normal de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las pruebas estadísticas que se emplearon para el análisis del número de estimulaciones para la primera CCTC y para las conductas durante la PNF fueron ANOVA de una vía, seguida de Tukey como prueba post hoc.

En el caso del análisis de la susceptibilidad a las crisis, se consideró al umbral inicial como el 100% y con base en este se obtuvo el porcentaje de la intensidad de corriente necesaria para evocar una crisis focal y CCTC; posteriormente se utilizó T de Student para grupos relacionados. De igual manera se utilizó esta prueba para el análisis de la duración y la frecuencia de la postdescarga de las CCTC.

Los datos se expresan como media \pm error estándar de la media. Las diferencias se consideraron significativas para $p < 0.05$.

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

8. RESULTADOS

Se aplicó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov, la cual no resultó significativa, es decir mayor a 0.05, por lo que se consideró la distribución de los datos como normal.

8.1 Histología

Para incluir los datos de cada animal en el análisis estadístico se verificó con el atlas de Paxinos y Watson (2007) que el electrodo implantado se ubicara en la amígdala del lóbulo temporal izquierdo, por medio de cortes coronales a los que se les aplicó la tinción de Nissl (figura 10).

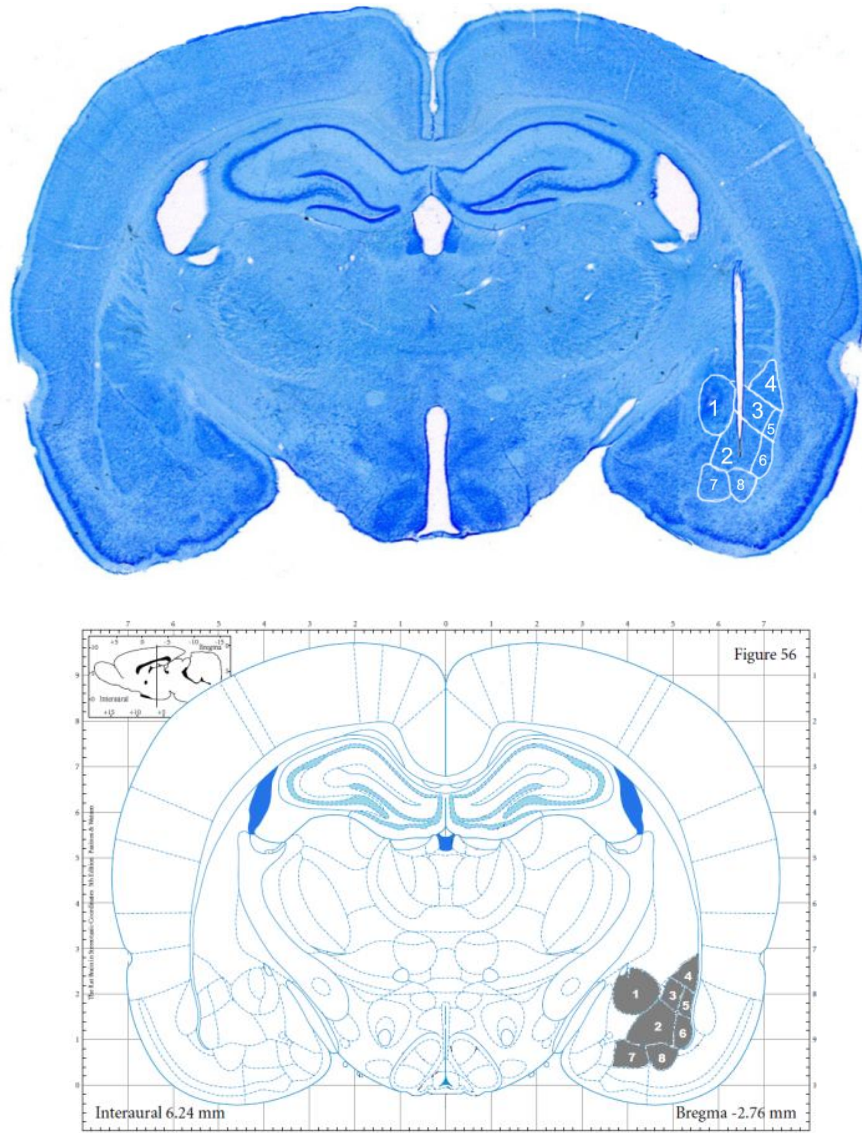


Figura 10. Histología. Corte representativo (tinción de Nissl 60 μ m de grosor) de un cerebro de rata del presente estudio con el electrodo en el núcleo basolateral de la amígdala del lóbulo temporal. La delimitación de núcleos es basada en el atlas histológico de la rata de Watson y Paxinos (2007). Núcleo central (1), núcleo basolateral (2), núcleo lateral ventromedial (3), núcleo lateral dorsolateral (4), núcleo lateral ventrolateral (5), núcleo basolateral posterior (6), núcleo basomedial posterior (7), núcleo basolateral ventral (8).

8.2 Desarrollo del Kindling Amigdalino

Los cuatro grupos que fueron sujetos a KA, estuvieron sujetos a las mismas condiciones durante este proceso. La gráfica de la figura 11 muestra el número de estimulaciones necesarias para alcanzar el estadio V de la escala de Racine (primera CCTC).

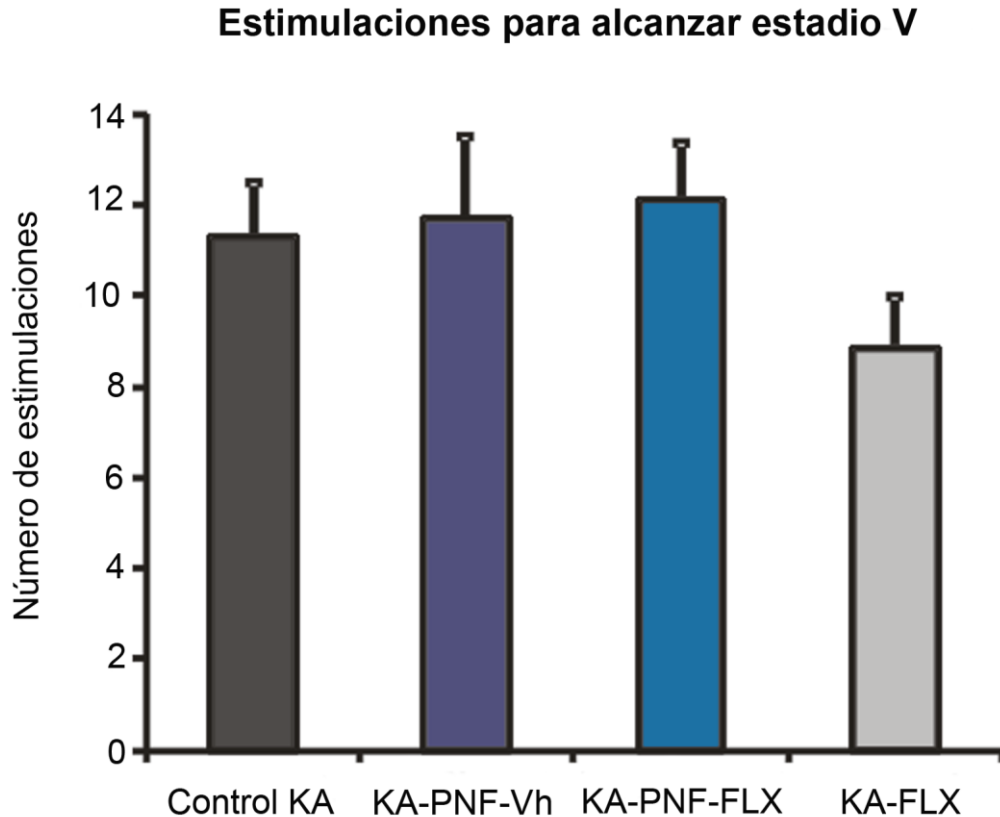


Figura 11. Número de estimulaciones en promedio que requirió cada grupo para llegar al estadio V de la escala de Racine, es decir presentar su primera CCTC. Los resultados no mostraron diferencias significativas ($F 1.536 p > 0.05$).

Se analizó el número de estimulaciones para alcanzar la primer CCTC en los grupos Control KA, KA-PNF-Vh, KA-PNF-FLX y KA-FLX, en todos los grupos se necesitaron entre 9 y 12 estimulaciones sin que se presentara alguna diferencia significativa ($F 1.536 p > 0.05$). Lo que nos indica que estos grupos desarrollaron la epileptogénesis de manera similar y se encontraban bajo las mismas condiciones antes de ser sometidos a las demás variables.

8.3 Prueba de Nado Forzado

Los grupos Control PNF, Sham-Vh, Sham-FLX, KA-PNF-Vh y KA-PNF-FLX fueron sometidos a la PNF. Únicamente se evaluó la prueba con duración de 5 minutos en la que se determinó la conducta (inmovilidad, nado o escalamiento) de la rata durante cada cinco segundos y posteriormente se realizó una comparación entre grupos.

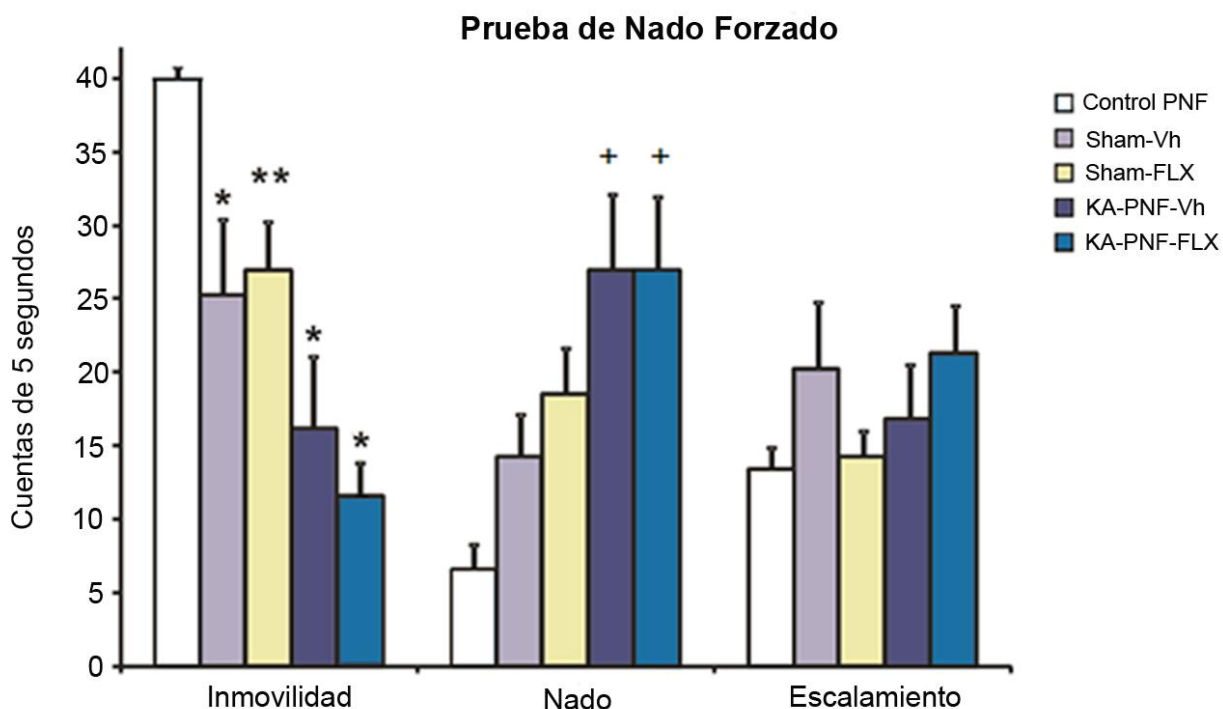


Figura 12. Medición de las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento durante la PNF. Obsérvese las diferencias significativas entre el grupo Control PNF y Sham-Vh (*F 10.280 $p < 0.05$), KA-PNF-Vh (*F 10.280 $p < 0.001$) y KA-PNF-FLX (*F 10.280 $p < 0.001$); y entre los grupos Sham-FLX y KA-PNF-FLX (**F 10.280 $p < 0.05$) en la conducta de inmovilidad. Además, se observan diferencias significativas en los grupos KA-PNF-FLX y KA-PNF-Vh (+F 6.274 $p < 0.05$) en comparación con el grupo control PNF en la conducta de nado. Los datos son en cuentas de cinco segundos (promedio \pm EE).

Se encontraron diferencias significativas en las conductas de inmovilidad y nado. En el caso de la conducta de inmovilidad las diferencias significativas se presentaron entre el grupo control PNF en comparación con los grupos Sham-Vh (*F 10.280 $p < 0.05$), KA-PNF-Vh (*F 10.280 $p < 0.001$) y KA-PNF-FLX (*F 10.280 $p < 0.001$); en el caso del grupo Sham-FLX no se encontró diferencia significativa con el grupo control PNF, pero si presentó un incremento significativo en la conducta de inmovilidad en comparación con el grupo KA-PNF-FLX (**F 10.280 $p < 0.05$). Mientras que en la conducta de nado se observó un incremento significativo en los grupos KA-PNF-Vh y KA-PNF-FLX (+F 6.274 $p < 0.05$) en comparación con el grupo control PNF (figura 12).

Estos datos muestran que la sola colocación del electrodo en la amígdala interfiere con la expresión de la conducta tipo depresiva, además de que la aplicación de FLX no provoca cambios en la inmovilidad de las ratas implantadas. Sin embargo, en las ratas sometidas a KA, la reducción de la conducta tipo depresiva es aún mayor que en las que están sólo implantadas. Asimismo, la FLX que no tuvo ningún efecto evidente en el grupo sham, en las ratas sometidas a

KA provocó que la conducta de inmovilidad fuera menor. Sin embargo, en las formas de afrontamiento no hay influencia clara del fármaco en las ratas con implante.

8.4 Susceptibilidad a crisis focal

En el caso de los grupos sometidos a KA, se les aplicó 48 horas después de la última CCTC y/o 24 horas después de la PNF y el tratamiento con FLX o vehículo, la prueba de susceptibilidad a crisis focal. En la cual se estimuló hasta observar espigas en la amígdala por medio del registro EEG. La corriente necesaria para evocar crisis se comparó con el umbral inicial considerado el 100% y a partir de ello se obtuvo el porcentaje de cambio de la prueba de susceptibilidad. Esta comparación se hizo intra-grupo, en el caso de los grupos Control KA, KA-PNF-FLX y KA-FLX la corriente necesaria para evocar una crisis focal disminuyó en comparación con el umbral inicial. Mientras que la corriente para evocar crisis focal del grupo KA-PNF-Vh aumentó en comparación con el umbral inicial. Sin embargo estos cambios no muestran diferencias significativas en ninguno de los grupos (figura 13).

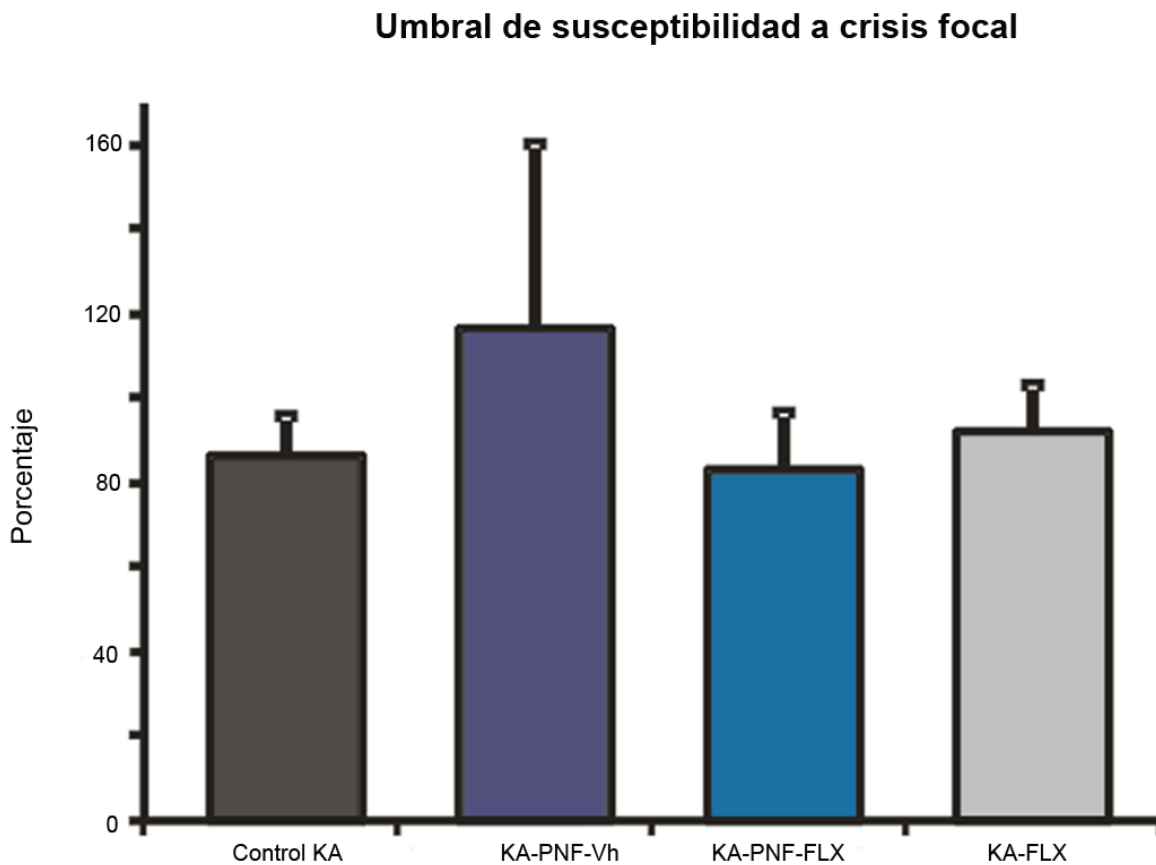


Figura 13. Porcentaje de cambio de la corriente necesaria para evocar crisis focal, 48 horas después de la última CCTC en comparación con la corriente inicial. Los datos se muestran en porcentaje (media ± EE).

8.5 Susceptibilidad a CCTC

La prueba de susceptibilidad a crisis focal y la prueba de susceptibilidad a CCTC se hicieron en una misma sesión. Una vez que se observaron las espigas en la amígdala de la crisis focal en el EEG, la estimulación continuó incrementándose 50 μ A cada 5 minutos, hasta que se presentó una CCTC. El umbral de susceptibilidad a CCTC se comparó con el umbral con el que se generó la primera CCTC, considerándose este último como el 100% para posteriormente obtener el porcentaje de cambio de la susceptibilidad a CCTC. En los cuatro grupos, Control KA, KA-PNF-Vh, KA-PNF-FLX y KA-FLX se observó una disminución del umbral de susceptibilidad a CCTC en comparación con el umbral inicial, sin embargo sólo en los grupos Control KA (* $p < 0.05$) y KA-PNF-FLX (** $p < 0.001$) la diferencia fue significativa (figura 14).

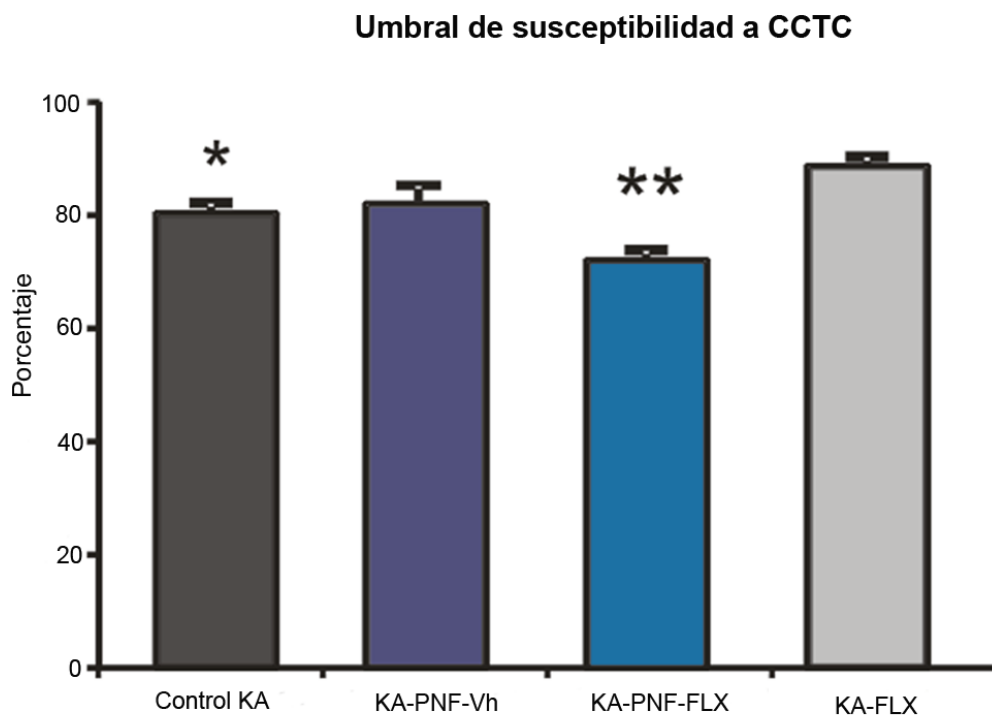


Figura 14. Porcentaje de cambio de la corriente necesaria para evocar CCTC en comparación con la que se generó la primera CCTC, 48 horas después de finalizar el protocolo del KA. Los datos se muestran en porcentaje (promedio \pm EE). Obsérvese el decremento del porcentaje para evocar la CCTC en los grupos Control KA (* $p < 0.05$) y KA-PNF-FLX (** $p < 0.001$).

Cuando el porcentaje de corriente para evocar tanto crisis focales como CCTC es menor del 100% se considera que hay un incremento en la susceptibilidad debido a que un estímulo de menor intensidad es capaz de desencadenar la actividad ictal, en este caso la combinación del nado forzado y la FLX provocan un incremento en la susceptibilidad significativo para CCTC. Lo que también se muestra es que tanto la PNF y la FLX por separado revierten la susceptibilidad a las crisis.

8.6 Comparación de CCTC

Se analizó la duración y frecuencia de la postdescarga de las CCTC de cada uno de los grupos. Las primeras tres CCTC que se presentaron tras el KA se promediaron y posteriormente se compararon con las CCTC que se generaron tras la prueba de susceptibilidad.

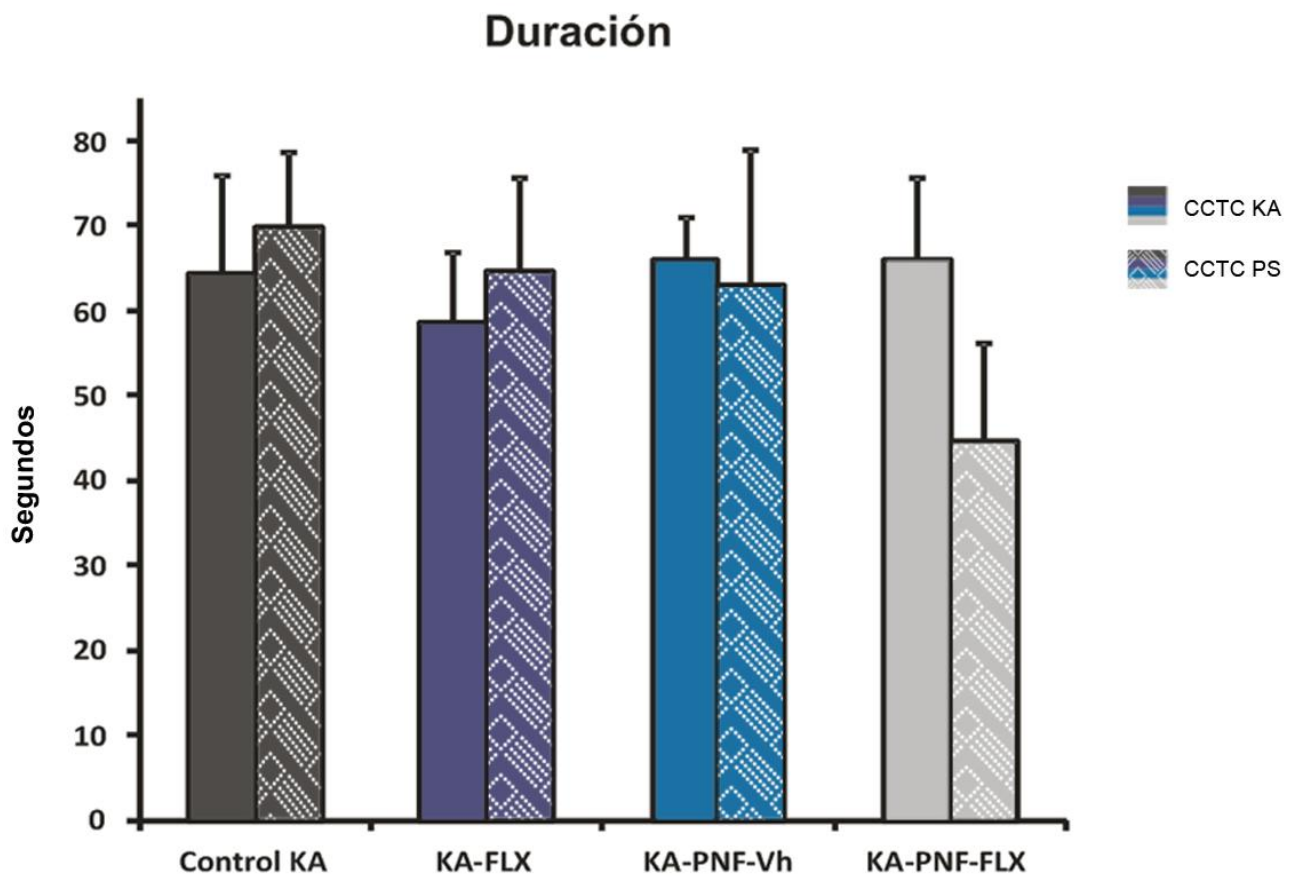


Figura 15. Comparación de la duración de la postdescarga de las CCTC generadas por el KA y la prueba de susceptibilidad de los grupos Control KA, KA-FLX, KA-PNF-Vh y KA-PNF-FLX.

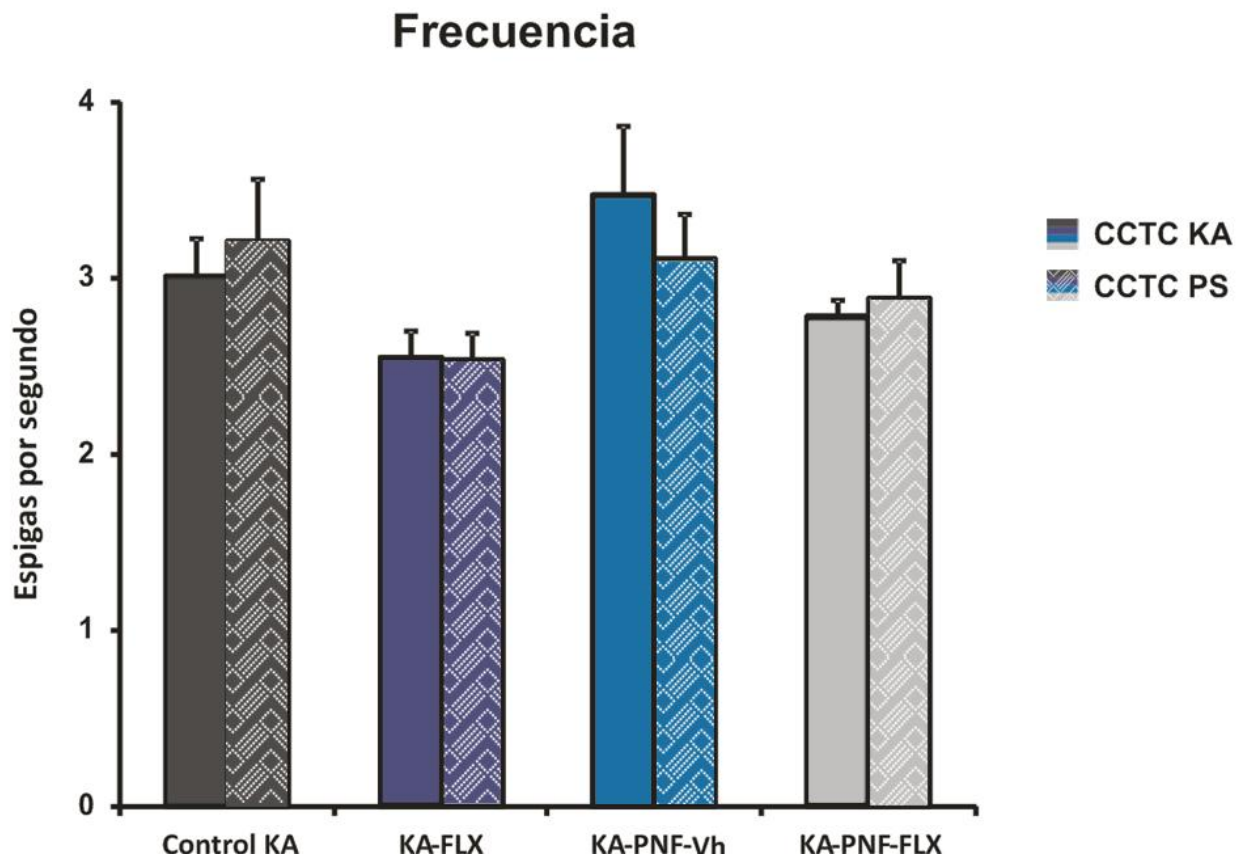


Figura 16. Comparación de la frecuencia de la postdescarga de las CCTC generadas por el KA y la prueba de susceptibilidad de los grupos Control KA, KA-FLX, KA-PNF-Vh y KA-PNF-FLX.

Como se puede observar en las figuras 15 y 16, no se encontraron diferencias significativas en el análisis intra-grupos de la duración y la frecuencia de las CCTC generadas por el KA y la prueba de susceptibilidad. De tal manera que podemos descartar que la FLX y la PNF tengan un efecto sobre las características de las postdescarga.

9. DISCUSIÓN

El propósito de esta investigación fue estudiar la comorbilidad ELT-depresión. Para ello se utilizó el KA, que permite controlar la severidad de las crisis y el origen del foco epiléptico y la PNF con la que se puede determinar el periodo en el cual se induce la conducta tipo depresiva. De igual manera se estudió el efecto sobre los signos de cada condición patológica de la FLX, un ISRS que se utiliza frecuentemente en la clínica en pacientes depresivos.

9.1 Desarrollo de la epileptogénesis con el KA

El KA se aplicó a los grupos Control KA, KA-PNF-Vh, KA-PNF-FLX y KA-FLX, en cada grupo fueron necesarias entre 9 y 12 estimulaciones para presentar la primera CCTC, lo cual es consistente con otros trabajos que han utilizado este protocolo de KA en especial los trabajos pioneros de Goddard et al., (1969). Al no observarse diferencias significativas entre grupos en el número de estimulaciones necesarias para presentar la primera CCTC y en la permanencia en cada estadio, podemos partir de que la epileptogénesis fue similar en los grupos, por lo tanto se encontraban en las mismas condiciones previo a la PNF y la aplicación de FLX.

9.2 Efecto de la PNF y la FLX sobre la susceptibilidad a las crisis

La administración de la FLX de manera sub-aguda incrementó la susceptibilidad a presentar CCTC en ratas sometidas a KA y a la PNF. Este dato resulta importante ya que el tratamiento con este antidepresivo en pacientes con la comorbilidad epilepsia-depresión es usado frecuentemente en la clínica, sin considerar los posibles efectos adversos.

El efecto de los ISRS en la epilepsia y en la comorbilidad epilepsia-depresión es controvertido actualmente. Por un lado, se han descrito efectos anticonvulsivantes de la FLX en ratas genéticamente propensas a epilepsia y en crisis generadas por estimulación eléctrica del hipocampo (Merrill, Clough, Dailey, Jobe y Browning, 2007; Wada, Hiraio, Shiraishi, Nakamura y Koshino, 1999). Mientras que autores como Cardamone y colaboradores (2014) describieron el efecto contrario en ratas macho de la cepa Wistar que sometieron a KA y simultáneamente a tratamiento farmacológico de manera crónica con FLX y citalopram, con el objetivo de observar el efecto de estos fármacos en la progresión de la epileptogénesis. Los autores concluyeron que el tratamiento antidepresivo con ISRS acelera la progresión de las etapas del kindling y en el caso específico de la FLX, afecta la duración de las crisis, incrementándolas. También se

realizaron pruebas de umbral pre-kindling y post-kindling para determinar la corriente necesaria para generar actividad epileptiforme, se reportó que los ISRS no generaron cambios significativos en el umbral en comparación con los grupos vehículo, sin embargo, hay que considerar que el umbral pre-kindling se realizó tras 7 días de tratamiento farmacológico.

Nuestros resultados mostraron que la FLX no afecta el umbral para presentar crisis focales, ya que los grupos KA-FLX y KA-PNF-FLX presentaron una disminución del umbral post-kindling similar al grupo Control Kindling, lo cual se debe a la alteración de la excitabilidad neuronal tras la estimulación eléctrica constante a largo plazo (Goddard, et al., 1969). En cambio se observó un aumento significativo en la susceptibilidad para presentar CCTC en el grupo KA-PNF-FLX. Este efecto proconvulsivo, que observamos también en un trabajo preliminar (Díaz-Jiménez, et al., 2015) ha sido atribuido a la administración de la FLX (Cardamone, 2014) que provoca, entre otros efectos, un incremento de la transmisión serotoninérgica, sin embargo esto no sería suficiente para incrementar la susceptibilidad a las CCTC, ya que en el grupo KA-FLX no se observa este incremento. Tampoco, los cambios de excitabilidad neuronal inducidos únicamente por la PNF propician la condición proconvulsiva debido a que en el grupo KA-PNF-Vh no mostró estos cambios en su umbral post-kindling de susceptibilidad a CCTC. Lo que indica que los cambios en el sistema de transmisión monoaminérgica, la hiperactividad del eje HHA, entre otros, que generan la PNF, son necesarios para que la FLX provoque una mayor susceptibilidad a las CCTC. No obstante, el efecto es específicamente sobre la evocación de las crisis y no sobre la severidad de las mismas debido a que en la duración y frecuencia de espigas en la post-descarga de las CCTC no se encontraron diferencias significativas tras la administración sub-aguda de FLX y la aplicación de la PNF.

Esto sugiere, por un lado, diferencias en el efecto de la FLX sobre las CCTC en relación a la forma de administración del fármaco, ya sea sub-aguda o crónica; así como en los modelos utilizados para generar la actividad epileptiforme. Se ha reportado que el KA incrementa los niveles de serotonina y noradrenalina (Shouse et al., 2001), al igual que la FLX cuyo efecto farmacológico consiste en incrementar los niveles extracelulares de serotonina y noradrenalina en menor grado (Cheer y Goa 2001). Aunado a esto se observó que el grupo KA-PNF-FLX durante la PNF mostró predominantemente la conducta de nado, seguida por la de escalamiento, lo que confirma los altos niveles de serotonina y noradrenalina en el SNC (Bogdanovaa, 2013). Por lo tanto, es posible proponer que esta suma de factores resulta en altos niveles de serotonina y

noradrenalina en el SNC son los responsables del incremento en la susceptibilidad a presentar CCTC.

9.3 Efecto del KA sobre la conducta depresiva inducida con la PNF

El modelo de la PNF ha sido utilizado frecuentemente en combinación con diferentes modelos de ELT, esto en busca de un modelo adecuado para el estudio de la comorbilidad ELT-depresión y sus tratamientos, principalmente el farmacológico. Sin embargo los resultados obtenidos en estas investigaciones resultan controvertidos.

Nuestros resultados muestran que los sujetos sometidos a KA no presentan conducta tipo depresiva, ya que el tiempo de inmovilidad en comparación con el grupo Control KA fue significativamente menor. En estudios realizados por Ma et al. (2004) y Wintink et al. (2003), se reportó una disminución en la conducta de inmovilidad después del kindling, siendo el primero en el hipocampo, además de que el efecto anti depresivo fue parcial, mientras que en el segundo se utilizó kindling amigdalino con un protocolo de fast-kindling de corta y larga duración donde la interferencia con las conductas tipo depresivas sólo se observó en el protocolo de corta duración. Por otra parte, Adamec et al. (2004) reporta que no hay cambios en la prueba de preferencia al sabor, en animales que fueron sometidos a Kindling amigdalino.

Mazarati y colaboradores han sido un equipo que ha profundizado en este tema; en el 2008 publicaron resultados acerca de las alteraciones conductuales y bioquímicas implicadas en la depresión tras someter a ratas macho Wistar al modelo de cloruro de litio y pilocarpina. Las ratas fueron llevadas a SE y posteriormente sometidas a la PNF y a la prueba de consumo de sacarosa. Los autores reportaron un aumento en el tiempo de inmovilidad en la PNF y una disminución del consumo de solución de sacarosa, lo que indica una equivalencia sintomática a la de la anhedonia. Además encontraron que la transmisión serotoninérgica en la vía rafe-hipocampo, se encontraba comprometida y había una disminución de la liberación y concentración de serotonina en el hipocampo. Posteriormente realizaron el mismo protocolo administrando FLX después de que las ratas presentaran SE y previo a la PNF. El grupo control presentó una disminución significativa en el tiempo de inmovilidad mientras que el grupo post-SE no mostró mejoría, lo que refleja farmacoresistencia por parte de los sujetos que presentaron SE. Por el contrario, Groticke y colaboradores (2007) encontraron una mejora en el

rendimiento de la PNF posterior al SE generado con el modelo de pilocarpina en ratones, en comparación con los controles no epilépticos.

Además en un estudio anterior realizado por Mazarati y colaboradores en el 2007, en el que utilizó un modelo de ELT diferente como lo es el fast-kindling en ratas macho Wistar de tres semanas de edad, a las que se les implantó un electrodo en el hipocampo ventral izquierdo, buscó observar la conducta tipo depresiva que se desencadenaba. El fast-kindling consistió en 84 estimulaciones con 5 minutos entre cada estimulación. Dos y cuatro semanas después se les aplicó a los animales la PNF (duración de 5 minutos) y la prueba de consumo de sacarosa. Los animales mostraron un aumento en el tiempo de inmovilidad en la PNF y una disminución en el consumo de sacarosa en comparación con los controles. Por lo que los autores concluyeron que los cambios plásticos neuronales asociados con el fast-kindling están acompañados por el desarrollo del comportamiento depresivo (Mazarati, et al., 2007). El incremento en la conducta de inmovilidad en la PNF y la disminución del consumo de sacarosa tras el fast-kindling también se ha observado en ratas macho Wistar adultas estimuladas en la amígdala (Chen, et al., 2016).

En el caso de nuestros resultados esta disminución en la conducta de inmovilidad, no se puede atribuir exclusivamente a la administración de FLX como se podría pensar en el caso del grupo KA-PNF-FLX y el grupo Sham-FLX, ya que los grupos Sham-Vh y KA-PNF-Vh también presentaron esta disminución de la conducta, e incluso se encontró una disminución significativa en el tiempo de inmovilidad del grupo KA-PNF-FLX en comparación con el grupo Sham-FLX, lo que nos impide hablar de un efecto antidepresivo por parte del fármaco y nos lleva a proponer la necesidad de realizar estudios bioquímicos que nos permitan entender con mayor claridad el papel de la FLX.

Otro aspecto importante a considerar es que en los trabajos realizados por Mazarati et al. (2007) y Chen et al. (2016) se utilizó el modelo de fast-Kindling, mientras que en nuestra investigación se utilizó el modelo de Kindling convencional. Estas dos formas de Kindling eléctrico han mostrado tener efectos diferentes sobre la excitabilidad neuronal, ya que el kindling convencional conduce a una mayor excitabilidad cerebral y a la susceptibilidad de convulsiones de manera permanente (Stafstrom y Sutula, 2005), mientras que los cambios tras el Kindling rápido tienden a desaparecer gradualmente (Lothman y Williamson, 1994). Sin

embargo no se ha encontrado una posible causa de los diferentes efectos en la actividad neuronal que pueda explicar la diferencia en el desempeño en la PNF.

Tras analizar la conducta de nado en la PNF, se encontró un aumento significativo de los grupos KA-PNF-Vh y KA-PNF-FLX en comparación con el grupo Control PNF, además de que fueron estos dos grupos los que mostraron los niveles más bajos de inmovilidad. La disminución de serotonina conduce a la inmovilidad en la PNF, mientras que un aumento en los niveles de este neurotransmisor incrementan la conducta de nado (Bogdanovaa, 2013). Se ha encontrado un aumento de los niveles de serotonina en el SNC tras la generación de CCTC por medio del KA (Shouse, et al., 2001); lo que sugiere que estos dos grupos mostraron un mayor desempeño de nado y bajos niveles de inmovilidad debido a que fueron sometidos al KA y sus niveles de serotonina se encuentran aumentados, mientras que los grupos que no fueron estimulados eléctricamente no presentaron estos mismos niveles de conducta.

Un aspecto que no podemos dejar de lado son, los niveles de inmovilidad presentados por los grupos Sham-Vh y Sham-FLX, los cuales a pesar de mostrar una diferencia con los grupos que fueron sometidos a KA, no desempeñaron una conducta que nos permita hablar de desesperanza inducida por la prePNF. Lo que nos lleva a hacer notar que únicamente el grupo Control PNF, mostró niveles altos de inmovilidad, mientras que los otros cuatro grupos no; de igual manera, este grupo es el único al que no se le realizó cirugía estereotáxica mediante la cual se implantó el electrodo en la amígdala, lo cual nos puede sugerir que la presencia del electrodo en la amígdala podría estar desempeñando un efecto antidepresivo. Esta propuesta concuerda con lo reportado por Perez-Caballero y colaboradores en el 2013, en donde mencionan que tan sólo el implante del electrodo es capaz de producir un efecto antidepresivo en la PNF (Perez-Caballero, Pérez-Egea, Romero-Grimaldi, Puigdemont, Molet, Caso, Mico, Pérez, Leza y Berrocoso, 2013).

Para llegar a esta conclusión el equipo de Perez-Caballero implantó electrodos en la corteza infralímbica, prelímbica y cingulada en el cerebro de ratas macho adultas y 1, 2 y 6 semanas después de la cirugía evaluó a los sujetos en la PNF. Se observó un efecto antidepresivo hasta 2 semanas después de la cirugía, ya que los animales mostraron una disminución de la inmovilidad y un aumento en el nado en comparación con el grupo control. Sin embargo, este

efecto no se observó 6 semanas después de la cirugía, lo que los llevó a sugerir que la respuesta inflamatoria producida por la cirugía está implicada en la respuesta de tipo antidepresivo.

Una posible explicación sobre los mecanismos mediante los cuales el efecto de inserción del electrodo produce beneficios antidepresivos es la siguiente: en general, el SNC responde a lesiones mediante la activación de mecanismos de reparación a corto plazo, por lo que es probable que estos mecanismos puedan estar implicados en los efectos antidepresivos observados. El implante de electrodos intracraneal representa una agresión obvia al SNC que se refleja en la activación glial transitoria y local; esta activación de la gliosis es auto-limitada y se observó que su duración coincide con la pérdida gradual del efecto antidepresivo observado (6 semanas). La transformación temporal de la glia en estados activos puede conducir a la expresión de mediadores inflamatorios que inducen el incremento de p11, lo que aumenta la cantidad de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT₄ en la membrana celular. Este incremento en la expresión de estos receptores influye en la eficacia de la neurotransmisión serotoninérgica y finalmente resulta en los efectos antidepresivos observados (Perez-Caballero et al., 2013).

Se ha confirmado que la p11 está regulada por moléculas inflamatorias como Toll-like receptor-4, Óxido nítrico y fosfolipasa A2 y que una vez reparado el tejido (homeostasis), los niveles de p11 disminuyen y el efecto antidepresivo se pierde. Otro participante importante podría ser TNF α , ya que su administración produce un efecto antidepresivo a través de un mecanismo dependiente de p11. Lo que podría reflejar un efecto directo de TNF α , o un efecto indirecto por medio de la producción de factores neurotróficos, como el BDNF y el factor de crecimiento transformante, los cuales también inducen la expresión de p11. Por lo tanto, la producción de p11 puede ser inducida directa o indirectamente por un mediador específico producido por la lesión tisular, dando lugar al efecto antidepresivo (Perez-Caballero et al., 2013).

Es importante considerar que esta propuesta no contradice la idea de que la inflamación cerebral podría provocar depresión, siendo esta un proceso de inflamación y desregulación inmunológico crónico que persiste con el tiempo (Kim et al., 2007; Kim y Maes, 2003; Smith, 1991), o los datos que se han reportado sobre los niveles de TNF- α significativamente altos en pacientes con TDM (Dowlati, et al., 2010; Capuron, et al., 2002). Por el contrario, esta teoría propone que la inserción de electrodos provoca una inflamación de manera aguda y local, es

decir, un proceso asociado con una defensa exitosa del SNC, que es limitada en el tiempo (Perez-Caballero et al., 2013).

En el presente trabajo, la evaluación de la PNF se realizó aproximadamente 3 semanas después de la cirugía, tiempo en el que no se ha estudiado la activación glial, los factores inflamatorios y los niveles de p11. Sin embargo tras las conductas observadas en los grupos implantados en la PNF, podríamos sugerir que el efecto antidepresivo causado por la inserción del electrodo aún se encuentra presente. Por lo que sería adecuado continuar la investigación con estudios neuroquímicos que nos permitan comprobar esta hipótesis.

10. CONCLUSIÓN

1. El implante del electrodo y la estimulación eléctrica del KA interfieren con el establecimiento de la conducta tipo depresiva en la PNF; en particular, el KA incrementa el nado.
2. Esto posiblemente a causa del efecto inflamatorio causado por la inserción del electrodo en el SNC y el incremento de glutamato y serotonina generado por la estimulación eléctrica tras el KA.
3. La FLX y el estrés generado por la PNF no tienen efecto sobre la duración y frecuencia de las crisis, pero sí sobre la evocación de éstas, ya que si se aplican de manera conjunta, incrementan la susceptibilidad a presentar CCTC.
4. Esto nos lleva a proponer que a pesar de que los modelos de KA y PNF permiten tener un control cronológico de los factores de la comorbilidad ELT-depresión y de las características de la actividad epileptogénica, el estudio y medición de la depresión en animales en estado full-kindling se ve alterado.
5. Proponemos que se debe poner mayor atención a los tratamientos farmacológicos con ISRS en pacientes con comorbilidad ELT-depresión que se practican actualmente en la clínica, ya que estos pueden resultar perjudiciales al utilizarse de manera empírica.

11. REFERENCIAS

- Adamec, R., Blundell, J. y Burton, P. (2004). Anxiolytic effects of kindling role of anatomical location of the kindling electrode in response to kindling of the right basolateral amygdala. *Brain Res.*, 1024: 44–58.
- Akiskal, H. S. (2000) Mood disorders: introduction and overview . *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, New York. 1284–1298.
- Albensi, B. C., Oliver, D. R., Toupin, J. y Odero, G. (2007). Electrical stimulation protocols for hippocampal synaptic plasticity and neuronal hyper-excitability: Are they effective or relevant? *Experimental Neurology*, 204(1), 1–13.
<http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.12.009>
- Alper, K., Schwartz, K. A., Kolts, R. L. y Khan, A. (2007). Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biological Psychiatry*, 62(4), 345–54.
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.023>
- Anacker, C., Zunszain, P. A., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., Garabedian, M. J., Thuret, S., Price, J. y Pariante, C. M. (2011). Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry*, 16:738–750. doi: 10.1038/mp.2011.26.
- Arndt, D. L., Peterson, y C. J., Cain, M. E. (2015) . Differential Rearing Alters Forced Swim Test Behavior, Fluoxetine Efficacy, and Post-Test Weight Gain in Male Rats. *PLoS ONE* 10(7): e0131709.
- Ayala ., J. D. (2013). Interacción epilepsia-depresión modelo experimental efecto actividad electroencefalográfica conductual. UNAM.
- Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P. y Jakus, R. (2007). Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, 100(4), 857–873. <http://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x>
- Belanoff, J.K., Flores, B.H., Kalezhan, M., Sund, B., y Schatzberg, A.F. (2001). Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 21, 516–521.
- Berg, A.T., Berkovic, S.F, Brodie, M.J., et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51:676–685.
- Berg, A. T. y Scheffer, I. E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia*, 52 (6), 1058-1062.
- Bertram, E. H., (2009). Temporal lobe epilepsy: Where do the seizures really begin? *Epilepsy & Behavior*, 14, 32–37.
- Binder, E. B. y Nemeroff, C. B. (2010). The CRF system, stress, depression and anxiety - insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*, 15(6), 574–588.
<http://doi.org/10.1038/mp.2009.141>.

- Bhowmik, M., Khanam, R. y Vohora, D. (2012). Histamine H3 receptor antagonist sin relation to epilepsy and neurodegeneration: asystemic consideration of recent progress and perspectives. *Br.J.Pharmacol.* 167, 1398–1414. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02093.x
- Bogdanovaa, O. V., Kanekara, S., D'Ancid, K. E. y Renshawa, P. F. (2013). Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiology & Behavior*, 118, 227–239.
- Bonansco, C. y Fuenzalida, M. (2016). Plasticity of Hippocampal Excitatory-Inhibitory Balance: Missing the Synaptic Control in the Epileptic Brain. *Neural Plasticity*. ID8607038.
- Bozzi, Y. y Borrelli, E. (2013). The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front. Cell. Neurosci.* 7:157. doi:10.3389/fncel.2013.00157
- Brailowsky, S. (1999). Epilepsia: Enfermedad sagrada del cerebro. *Fondo de Cultura Económica*, editor México.
- Brigo, F. y Igwe, S. C. (2016). Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3:CD006967. doi:10.1002/14651858.CD006967.pub3
- Buckingham, S. C. y Robela, S. (2013). Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment. *Neurochem Int.*, 63(7).
- Capuron, L., Gumnick, J. F., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Reemsnyder, A., Nemeroff, C. B. y Miller, A. H. (2002). Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 26:643–652.
- Cardamone, L., Salzberg, M., O'Brien, T. y Jones, N. (2013). Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *British Journal of Pharmacology*, 168(7), 1531–1554. <http://doi.org/10.1111/bph.12052>
- Cardamone, L., Salzberg, M. R., Koe, A. S., Ozturk, E., O'Brien, T. J. y Jones, N. C. (2014). Chronic antidepressant treatment accelerates kindling epileptogenesis in rats. *Neurobiology of Disease*, 63, 194–200. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.020>
- Carlson, N. R. (2006). Fisiología de la conducta. Pearson, 8ª edición.
- Chaudhary, U. J., Duncan, J. S. y Lemieux, L. (2011). A dialogue with historical concepts of epilepsy from the Babylonians to Hughlings Jackson: Persistent beliefs. *Epilepsy and Behavior*, 21, 109-114.
- Chaudhury, D., Liu, H. y Han, M. (2015). Neuronal correlates of depression. *Cell. Mol. Life Sci.* 72, 4825–4848.
- Chen, C., Shih, Y. H., Yen, D. J., Lirng, J. F., Guo, Y. C., Yu, H. Y., et al (2003). Olfactory auras in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 44, 257-60.
- Chen, H., Pandey, G. N. y Dwivedi, Y. (2006) Hippocampal cell proliferation regulation by repeated stress and antidepressants. *Neuroreport*, 17:863–867. doi: 10.1097/01.wnr.0000221827.03222.70.

- Chen, S.-D., Wang, Y.-L., Liang, S.-F., & Shaw, F.-Z. (2016). Rapid Amygdala Kindling Causes Motor Seizure and Comorbidity of Anxiety- and Depression-Like Behaviors in Rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 129. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00129>
- Cheer, S.M. y Goa, K. L. (2001). Fluoxetine. A Review of its Therapeutic Potential in the Treatment of Depression Associated with Physical Illness. *Drugs* 61: 81-110
doi:10.2165/00003495-200161010-00010
- Cimpianu, C. L., Strube, W., Falkai, P. et al. (2017). Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *J Neural Transm*, 124 (145).
doi:10.1007/s00702-016-1642-2
- Cleary, D. R., Ozpinar, A., Raslan, A. M. y Ko, A. L.(2015).Deep brain stimulation for psychiatric disorders: Where we are now. *Neurosurg Focus*, 38,2.
- Cryan, J.F. y Slattery, D.A. (2007) Animal models of mood disorders: Recent developments. *Curr Opin Psychiatry*, 20: 1-7.
- Cutler, M. G. (1990). Behavioural effects in gerbils of the 5-HT₃ receptor antagonists, BRL43694 and ICS205-930, under circumstances of high and low light intensity. *Neuropharmacology* 29,515–520.doi:10.1016/0028- 3908(90)90062-V
- da Fonseca, N. C., Joaquim, H. P., Talib, L. L.,de Vincentiis, S., Gattaz, W. F., y Valente, K. D. (2015). Hippocampal serotonin depletion is related to the presence of generalized tonic-clonic seizures, but not to psychiatric disorder sinpatients with temporal lobe epilepsy. *EpilepsyRes*. 111,18–25.doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.12.013
- Davison, K. (2006). Historical aspects of mood disorders. *Psychiatry* 5: 115-118
- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H. y Heninger, G. R. Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant ActionReversal of Antidepressant-Induced Remission by Rapid Depletion of Plasma Tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(5):411-418. doi:10.1001/archpsyc.1990.01810170011002
- Detke, M. J., Johnson, J. y Lucki, I. (1997). Acute and chronic antidepressant drug treatment in the rat forced swimming test model of depression. *Exp Clin Psychopharmacol*, 5, 107–12.
- Díaz-Jiménez, A., Valdés-Cruz, A., González-Méndez, D. U., Martínez-Mota, L., Hidalgo-Balbuena, A. E., Garay-Cortés, B. A. (2015). Efecto del kindling amigdalino y la fluoxetina sobre la conducta tipo depresiva y la susceptibilidad a las crisis convulsivas generalizadas en rata. XXX Reunión Anual de Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría. *Salud Ment*. 38, Supl1, S73. DOI: 10.17711/SM.0185-3325.2015.052.Supl1
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K. et al. (2010) A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67, 446–457.
- Duman, R.S. y Monteggia, L.M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 59, 1116–1127.
- Duman, C. H. (2010). Models of Depression. *Vitamins & Hormones*, 82,1–21.

- Duric, V., Banasr, M., Licznanski, P., Schmidt, H. D., Stockmeier, C. A., Simen, A. A., Newton S. S. y Duman, R. S. (2010). A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior. *Nat. Med.* 16, 1328–1332.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tamminga, C. A. y Pandey, G. N. (2003) Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 60:804–815.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H.S., Zhang, H., Roberts, R.C., Conley, R.R. y Pandey, G.N. (2010). Modulation in activation and expression of phosphatase and tensin homolog on chromosome ten, Akt1, and 3-phosphoinositide-dependent kinase 1: further evidence demonstrating altered phosphoinositide 3-kinase signaling in postmortem brain of suicide subjects. *Biol. Psychiatry* 67, 1017–1025.
- Fava, M. y Kendler, K. (2000). Major Depressive Disorder. *Neuron*. 28 (2), 335-341.
- Felger, J.C. y Miller, A.H. (2014). Neurotherapeutic implications of brain-immune interactions. *Neuropsychopharmacology*, 39:242–243
- Feria-Romero, I. A., Alonso-Vanegas, M., Rocha-Arrieta, L., Villeda-Hernández, J., Escalante-Santiago, D., Lorigados-Pedré, L., Morales-Chacón, L., Grijalva-Otero, I. y Orozco-Suárez, S. (2013). Mechanisms of neurodegeneration in temporal lobe epilepsy. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* 51 (2).
- Fernández-Guardiola, A., Martínez, A., Fernández-Mas, R., De Gortari, P. (1996). La activación progresiva del sistema límbico (kindling): un modelo de aprendizaje y plasticidad cerebral. *Salud Mental*, 19 (3), 22-29.
- Fernández-Mas, R., Martínez, A., Gutiérrez, R., Fernández-Guardiola, A. (1992). EEG frequency and time domain mapping study of the cortical projections of temporal lobe amygdala afterdischarge during kindling in the cat. *Epilepsy Res.* 1992 Oct;13(1):23-34.
- 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*, 55(4), 475–482. <http://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Perez, E. R., Scheffer, I. E. y Zuberi, S. M. (2016). Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy. ILAE
- Freidin, M., Bennett, M. V. y Kessler, J.A. (1992). Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 beta. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:10440–10443.
- Freud, S. (1915). “Duelo y melancolía”, En: Obras Completas 2ª. Ed. Tomo XIV «Contribución a la historia del movimiento psicoanalítico», Trabajos sobre metapsicología, y otras obras (1914-1916), Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978.
- Gaitatzis, A., Trimble, M. R. y Sander, J. W. (2004). The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(4), 207–220.
- García García, M. E., García Morales, I. y Matías Guiu, J. (2010). Modelos experimentales en

- epilepsia. *Neurologia*, 25(3), 181–188.
- Giorgi, F. S., Pizzanelli, C., Biagioni, F., Murri, L. y Fornai, F. (2004). The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neurosci.Biobehav. Rev.* 28, 507–524.
- Goddard, G. V. (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214, 1020–1021. <http://doi.org/10.1038/2141020a0>
- Goddard, G. V., McIntyre, D. C., Leech, C. K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol.* 25(3), 295-330.
- Gotman, J. (1982). Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 54: 530–540
- Groticke, I., Hoffmann, K., Loscher, W. (2007). Behavioral alterations in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in mice. *Exp Neurol.*, 207: 329–49.
- Guerrini, R. (2006). Epilepsy in children. *Lancet* , 367,499–524.[doi:10.1016/S0140-6736\(06\)68182-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8)
- Guiard, B. P. y Di Giovanni, G. (2015). Central serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor dysfunction in depression and epilepsy: the missing link? *Front. Pharmacol.* 6:46.[doi:10.3389/fphar.2015.00046](https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00046)
- Hamon, M. y Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45 (1) 54–63.
- Henry, C. J., Huang, Y., Wynne, A., Hanke, M., Himler, J., Bailey, M. T., et al. (2008). Minocycline attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation, sickness behavior, and anhedonia. *J Neuroinflammation*, 5, 15.
- Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Annegers, J. F. y Cascino, G. (2000). Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Annals of Neurology*, 47(2), 246–9. [http://doi.org/10.1002/1531-8249\(200002\)47:2<246::AID-ANA17>3.0.CO;2-E](http://doi.org/10.1002/1531-8249(200002)47:2<246::AID-ANA17>3.0.CO;2-E)
- Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Olafsson, E., Ludvigsson, P. y Kjartansson, O. (2005). Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *American Neurological Association*, 59(1), 35–41. <http://doi.org/10.1002/ana.20685>
- Hesdorffer, D. C., Ishihara, L., Mynepalli, L., Webb, D. J., Weil, J. y Hauser, W. A. (2012). Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Annals of Neurology*, 72(2), 184–191. <http://doi.org/10.1002/ana.23601>
- Hildebrand, M. S., Dahl, H.H., Damiano, J. A., Smith, R. J., Scheffer, I. E., y Berkovic, S. F. (2013). Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J. Med.Genet.* 50, 271-279.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J. Affect. Disord.* 62, 77–91.
- Horikawa, N., Yamazaki, T., Izumi, N., Uchihara, M., (2003). Incidence and clinical course of

- major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry*, 25:34–38.
- Hoyer D. y Martin G., (1997). 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology*. 36(4-5), 419-28.
- Jacobs, B.L., van Praag, H. y Gage, F. H. (2000) Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol. Psychiatry*, 5:262–269
- Janumpalli, S., Butler, L. S., Macmillan, L. B., Limbird, L. E. y McNamara, J. O. (1998). Apoinmutation (D79N) of the alpha 2A adrenergic receptor abolishes the antiepileptogenic action of endogenous norepinephrine. *J. Neurosci*. 18, 2004–2008.
- Jeon, S. W. y Kim, Y. K. (2016). Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry*, Sep 22; 6(3): 283–293.
- Johannessen, L. C., Henning, O. y Johannessen, S. I. (2016). Proconvulsant effects of antidepressants — What is the current evidence? *Epilepsy & Behavior*, 61, 287–291.
- Jones, N.C. (2008). Elevated anxiety and depressive-like behavior in a rat model of genetic generalized epilepsy suggesting common causation. *Exp Neurol*. 209(1), 254-60.
- Kandratavicius, L., Alves-Balista, P., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R., Umeoka, E. H., Garcia-Cairasco, N., Bueno-Junior, L. S. y Leite, J. P. (2014). Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10: 1693–1705.
- Kanner, A. M. (2003). Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry*, 54(3), 388–398.
- Kanner, A. M. (2007). Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia*, 48, 20-22.
- Kanner, A. M. (2009). Depression and Epilepsy: A Review of??Multiple Facets of??Their Close Relation. *Neurologic Clinics*, 27(4), 865–880. <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.08.002>
- Kanner, A. M. (2013). Epilepsy, depression and anxiety disorders: a complex relation with significant therapeutic implications for the three conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84:1.
- Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N. y La Harpe, R. (2005). Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 136, 29–37
- Kempermann, G. (2002). Regulation of adult hippocampal neurogenesis – implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disord*. 4, 17- 33.
- Kempermann, G. y Kronenberg, G. (2003). Depressed new neurons - Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biological Psychiatry*, 54(5), 499–503. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00319-6](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00319-6)
- Kempermann, G., Gast, D., Kronenberg, G., Yamaguchi, M. y Gage, F. H. (2003). Early

- determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice. *Development*, 130, 391-399; doi: 10.1242/dev.00203.
- Khairova, R. A., Machado-Vieira, R., Du, J. y Manji, H. K. (2009) A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12:561–578.
- Kim, Y. K. y Maes, M. (2003). The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta neuropsychiatr*, 15, 148–155.
- Kim, Y. K., Na, K. S., Shin, K. H., Jung, H. J., Choi, S. H. y Kim, J. B. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 1044–1053.
- Kobayashi, K. y Mori, A. (1977). Brain monoamines in seizure mechanism (review). *Folia Psychiatr. Neurol .Jpn.* 31, 483–489. doi:10.1111/j.1440- 1819.1977.tb02637.x
- Kofler, M., Kronenberg , M. F., Rifici, C., Saltuari, L., Bauer, G. (1994). Epileptic seizures associated with intrathecal baclofen application. *Neurology*. 1994;44(1):25–27.
- Koh, S., Magid, R., Chung, H., Stine, C. D., Wilson, D. N. (2007). Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment. *Epilepsy Behav.*, 10: 26–31.
- Kondziella, D., Alvestad, S., Vaaler, A. y Sonnewald, U. (2007). Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? *Journal of Neurochemistry*, 103(6), 2136–2152. <http://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04926.x>
- Krishnan, V. y Nestler, E.J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902.
- Kronenberg, G., Gertz, K., Heinz, A. y Endres, M. (2014). Of mice and men: modelling post-stroke depression experimentally. *British Journal of Pharmacology*, 171(20), 4673–4689. <http://doi.org/10.1111/bph.12775>
- Kurian, M. A., Gissen, P., Smith, M., Heales, S.Jr. y Clayton, P. T. (2011). The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding grange of neurological syndromes. *Lancet Neurol*. 10,721–733. doi:10.1016/S1474-4422(11)70141-7
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshe, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 51:1069–1077.
- Lee, H. H., Deeb, T. Z., Walker, J. A., Davies, P. A, Moss, S. J. (2011). NMDA receptor activity downregulates KCC2 resulting in depolarizing GABAA receptor-mediated currents. *Nat Neurosci*, 14:736–743.
- Leonard, B. E. (2006). HPA and immune axes in stress: involvement of the serotonergic system. *Neuroimmunomodulation*, 13:268–276.

- López-Meraz, M. L., González-Trujano, M. E., Neri-Bazán, L., Hong, E. y Rocha, L. (2005). 5-HT 1A receptor agonists modify epileptic seizures in three experimental models in rats. *Neuropharmacology*, 49(3), 367–375. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.03.020>
- Löscher, W., Jäckel, R., Czuczwar, S. J. (1986). Is amygdala kindling in rats a model for drug-resistant partial epilepsy? *Exp Neurol*. 93 (1), 211-26.
- Löscher, W. (1997). Animal models of intractable epilepsy. *Progress in Neurobiology*. Volume 53, Issue 2, 239–258.
- Lothman, E. W. y Williamson, J. M. (1994). Closely spaced recurrent hippocampal seizures elicit two types of heightened epileptogenesis: a rapidly developing, transient kindling and a slowly developing, enduring kindling. *Brain Res.*, 649:71–84.
- Lupien, S. J., Mc Ewen, B. S., Gunnar, M. R. y Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*.10 (6), 434-45. doi: 10.1038/nrn2639.
- Ma, J. y Leung, L. S. (2004). Schizophrenia-like behavioral changes after partial hippocampal kindling. *Brain Res*; 997: 111–8.
- Maes, M. (2008). The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinology Letters*, 29(3), 287–91. <http://doi.org/NEL290308R02> [pii]
- Mainardi, P., Leonardi, A. y Albano, C. (2008). Potentiation of brain serotonin activity may inhibit seizures, especially in drug-resistant epilepsy. *Medical Hypotheses*, 70(4), 876–879. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.06.039>
- Maier, S. F. y Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev*, 105:83–107.
- Mann, E. O., Kohl, M. M. y Paulsen, O. (2009). Distinct roles of GABAA and GABAB receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *Journal of Neuroscience*, 29(23):7513–7518. doi: 10.1523/jneurosci.6162-08.2009
- Margaretten, M., Julian, L., Katz, P. y Yelin, E., (2011). Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol*, 6, 617–623.
- Martín, E. y Pozo, M. (2006). Animal models for the development of new neuropharmacological therapeutics in the status epilepticus. *Current Neuropharmacology*, 4(1), 33–40. <http://doi.org/10.2174/157015906775203002>
- Mayberg, H. S. (1997). Limbic-Cortical Dysregulation: A proposed model of depression. *Journal of neuropsychiatry*, 9(3), 471-481.
- Mazarati, A., Shin, D., Auvin, S., Caplan, R. y Sankar, R. (2007). Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 10(3), 377–83. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.001>

- Mazarati, A., Siddarth, P., Baldwin, R. a., Shin, D., Caplan, R. y Sankar, R. (2008). Depression after status epilepticus: Behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain*, *131*, 2071–2083. <http://doi.org/10.1093/brain/awn117>
- Mazarati, A. M., Shin, D., Kwon, Y. S., Bragin, A., Pineda, E., Tio, D., Taylor, A. N. y Sankar, R. (2009). Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* *34*:457–461.
- Mazarati AM, Pineda E, Shin D, Tio D, Taylor AN, Sankar R. (2010). Comorbidity between epilepsy and depression: role of hippocampal interleukin-1b. *Neurobiol Dis* *37*:461–467.
- McIntyre, D. C., Poulter, M. O. y Gilby, K. (2002). Kindling: Some old and some new. *Epilepsy Research*, *50*(1-2), 79–92. [http://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00071-2](http://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00071-2)
- McIntyre, D. C. y Racine, R. J. (1986). Kindling mechanisms: Current progress on an experimental epilepsy models. *Prog. Neurobiol*, *27*, 1-12.
- Mendoza-Bermúdez, C. (2012). Clinical Applications of Peripheral Markers of Response in Antidepressant Treatment: Neurotrophins and Cytokines. *Revista Colombiana de Psiquiatría Print version*, *41*, 1.
- Merrill, M. a, Clough, R. W., Dailey, J. W., Jobe, P. C. y Browning, R. a. (2007). Localization of the serotonergic terminal fields modulating seizures in the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsy Research*, *76*(2-3), 93–102. <http://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2007.07.002>
- Michelsen, K. A., Schmitz, C. y Steinbusch, H. W. (2007). The dorsal raphe nucleus—from silver stainings to a role in depression. *Brain Res. Rev.* *55* 329–342.
- Miller, B.R. y Hen, R. (2015). The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol*, *30*:51–58. doi: 10.1016/j.conb.2014.08.012.
- Mintz, I. M. y Bean, B. P. (1993) GABAB receptor inhibition of P-type Ca²⁺ channels in central neurons. *Neuron*, *10* (5) 889–898. doi: 10.1016/0896-6273(93)90204-5.
- Mitre, M., Mariga, A. y Chao, M. V. (2016). Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci (Lond)*, *131*(1):13-23.
- Morales, J. C., Álvarez-Ferradas, C., Roncagliolo, M., Fuenzalida, M., Wellmann, M., Nualart, F. J., y Bonansco, C. (2014). A new rapid kindling variant for induction of cortical epileptogenesis in freely moving rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 200. <http://doi.org/10.3389/fncel.2014.00200>
- Moret, C. y Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *7*, 9–13. doi:10.2147/NDT.S19619
- Morimoto, K., Fahnestock, M. y Racine, R. J. (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progress in Neurobiology*, *73*(1), 1–60. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.009>
- Mortazavi, F., Ericson, M., Story, D., Hulce, V. D. y Dunbar, G. L. (2005). Spatial learning deficits and emotional impairments in pentylenetetrazole-kindled rats. *Epilepsy Behav*; *7*:629–38.

- Murakami, S., Imbe, H., Morikawa, Y., Kubo, C. y Senba, E. (2005). Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci Res*, 53:129–139. doi: 10.1016/j.neures.2005.06.008.
- Nahas, Z., Teneback, C., Chae, J. H., Mu, Q., Molnar, C., Kozel, F. A., Walker, J., Anderson, B., Koola, J., Kose, S., Lomarev, M., Bohning, D. E., George, M. S. (2007). Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1649–1660.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J. y Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13–25. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0)
- Noachtar, S. y Peters, A. S. (2009). Semiology of epileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav*, 15, 2-9.
- Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 69 (Suppl. E1), 4–7.
- Oakes, P., Loukas, M., Oskouian, R. J. y Tubbs, R. S. (2017) The neuroanatomy of depression: A review. *Clinical Anatomy*, 30 (1) 44–49.
- O'Connor, J. C., Lawson, M. A., Andre, C., Moreau, M., Lestage, J., Castanon, N., et al. (2009). Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry*, 14, 511–522.
- Organización Mundial de la Salud (2003). *Informe de salud en el mundo. Salud mental, nuevos conocimientos, nuevas esperanzas*. Ginebra: OMS, 29-30.
- Organizacion Panamericana de la Salud, Liga internacional contra la Epilepsia, O. I. por la E. (2013). *Informe sobre la Epilepsia en América Latina y el Caribe*.
- Ottes, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C. y Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2, 15;2.
- Panebianco, M., Zavanone, C., Dupont, S., Restivo, D. A. y Pavone, A. (2016). Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review. *Acta Neurol. Belg.* 116, 241–248. doi:10.1007/s13760-016-0616
- Paxinos G. y Watson, C. (2005). The Rat Brain, in stereotaxic coordinates. *Academic Press*. 6^a edición.
- Pericic, D. y Svob Strac, D. (2007). The role of 5-HT(7) receptors in the control of seizures. *Brain Res.* 1141, 48–55. doi:10.1016/j.brainres.2007.01.019
- Perez-Caballero, L., Pérez-Egea, R., Romero-Grimaldi, C., Puigdemont, D., Molet, J., Caso, J. R., Mico, J. A., Pérez, V., Leza, J. C. y Berrocoso, E. (2013). Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Mol Psychiatry*, 19(5):607-14. doi: 10.1038/mp.2013.63.

- Pérez-Jiménez M. A., García-Fernández M., Santiago M. M. y Fournier- Del Castillo M. C., (2012). Diagnóstico videoelectroencefalográfico de los episodios paroxísticos epilépticos y no epilépticos en el lactante y el niño en edad preescolar. *Rev Neurol*, 54, 59-66.
- Pham, K., Nacher, J., Hof, P. R. y McEwen, B.S. (2003). Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci*, 17:879–886.
- Pineda, E., Hensler, J. G., Sankar, R., Shin, D., Burke, T. F. y Mazarati, A. M. (2012). Interleukin-1beta Causes Fluoxetine Resistance in an Animal Model of Epilepsy-Associated Depression. *Neurotherapeutics*, 9, 477–485. <http://doi.org/10.1007/s13311-012-0110-4>
- Pineda, E., Shin, D., Sankar, R. y Mazarati, A. M. (2010). Comorbidity between epilepsy and depression: Experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. *Epilepsia*, 51, 110–114. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02623.x>
- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N. y Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379–391. [http://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](http://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
- Prins, J., Olivier, B., Korte, S. M. (2011). Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. *Expert Opin Investig Drugs* 20, 1107–1130.
- Price, J. L. y Drevets, W. C. 2010. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 35,192–216.
- Qian, F. y Tang, F.-R. (2016). Metabotropic Glutamate Receptors and Interacting Proteins in Epileptogenesis. *Current Neuropharmacology*, 14(5), 551–562. <http://doi.org/10.2174/1570159X14666160331142228>
- Racine, R. J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32(3), 281–294. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90177-0](http://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90177-0)
- Raison, C. L., Borisov, A. S., Majer, M., Drake, D. F., Pagnoni, G., Woolwine, B. J., Vogt, G. J., Massung, B. y Miller, A. H. (2009). Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry*, 65:296–303.
- Ravizza, T. y Vezzani, A. (2006). Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience*, 137 (1), 301–308.
- Ravizza, T., Gagliardi, B., Noé, F., Boer, K., Aronica, E. y Vezzani, A. (2008). Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy, *Neurobiol Dis*, 29 (1), 142–160.
- Rees, M. I. (2010). The genetics of epilepsy—the past, the present and the future. *Seizure* 19,680

- Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Villeda-Hernández, J., Májica, M., Cisneros-Franco, J. M., López-Gómez, M., et al. (2012). Dopamine abnormalities in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol.Dis.* 45,499–507. doi:10.1016/j.nbd.2011.09.006
- Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Orozco-Suárez, S., Alcantara-González, D., Cruzblanca, H. y Castro, E.(2014). Do certain signal transduction mechanisms explain the comorbidity of epilepsy and mood disorders? *Epilepsy Behav.* 38,25–31.doi:10.1016/j.yebeh.2014.01.001
- Sato, M., Racine, R. J. y McIntyre, D. C. (1990). Kindling: basic mechanisms and clinical validity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 76(5), 459-72.
- Seethalakshmi, R. y Krishnamoorthy, E. S. (2007). Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Disord,* 9,1.
- Singh, T. y Goel, R. K. (2017). Managing epilepsy-associated depression: Serotonin enhancers or serotonin producers? *Epilepsy & Behavior,* 66, 93–99.
- Shetty, A. K. y Upadhyay, D. (2016). GABA-ergic Cell Therapy for Epilepsy: Advances, Limitations and Challenges. *Neurosci Biobehav Rev,* 62: 35–47.
- Shouse, M.N., Staba, R. J., Ko, P. Y., Saquib, S. F., Farber, P. R. (2001). Monoamines and seizures: microdialysis findings in locus ceruleus and amygdala before and during amygdala kindling. *Brain Res,*16;892(1):176-92.
- Smith, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses,* 35, 298–306.
- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J. y Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature,* 476, 458–461. doi: 10.1038/nature10287
- Stafstrom, C. E., Sutula, T. P. (2005). Models of epilepsy in the developing and adult brain: implications for neuroprotection. *Epilepsy Behav.,* 7(Suppl 3):S18–S24.
- Starr, M. S. (1996). The role of dopamine in epilepsy. *Synapse* 22, 159–194.doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199602)22:2<159::AID-SYN8>3.0.CO;2-C
- Soares, J. C. y Mann, J. J., (1997). The anatomy of mood disorders—review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry.* 41 (1), 86-106.
- Sun, Y., Wu, Z., Kong, S., et al. (2013). Regulation of epileptiform activity by two distinct subtypes of extrasynaptic GABA receptors. *Molecular Brain,* 6 (21) doi: 10.1186/1756-6606-6-21.
- Svob-Strac, D., Pivac, N., Smolders, I. J., Fogel, W. A., De Deurwaerdere, P. y Di Giovanni, G. (2016) Monoaminergic Mechanisms in Epilepsy May Offer Innovative Therapeutic Opportunity for Monoaminergic Multi-Target Drugs. *Front. Neurosci.* 10, 492. doi: 10.3389/fnins.2016.00492
- Szyndler, J., Wierzbica-Bobrowicz, T., Skórzewska, A., Maciejak, P., Walkowiak, J., Lechowicz, W., et al. (2005). Behavioral, biochemical and histological studies in a model of pilocarpine-

induced spontaneous recurrent seizures. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 81,15–23.
doi:10.1016/j.pbb.2005.01.020

Téllez-Zenteno, J. F. y Ladino, L. D. (2013) Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Rev Neurol*; 56, 229-42.

Terunuma, M., Vargas, K. J., Wilkins, M. E., Ramirez, O. A., Jaureguiberry-Bravo, M., Pangalos, M. N., Smart, T. G., Moss, S. J. y Couve, A. (2010). Prolonged activation of NMDA receptors promotes dephosphorylation and alters postendocytic sorting of GABAB receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:13918–13923.

Theodore, W. H. (2003). Does Serotonin Play a Role in Epilepsy? *Epilepsy Currents*, 3(5), 173–177. <http://doi.org/10.1046/j.1535-7597.2003.03508.x>

Träskman, L., Asberg, M., Bertilsson, L. y Sjöstrand, L. (1981). Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry.* 38(6), 631-6.

Travé, A. L. y Reneses, A. (2002). Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Información Terapéutica*, 1, 1-8.

Treiman, D. M. (2001). GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia*, 42(3):8–12.

Valdés-Cruz, A., Magdaleno-Madrigala -Vargasa, D., Fernández-Masa, A. y Fernández-Guardiola, A. (2002). Chronic stimulation of the cat vagus nerve: Effect on sleep and behavior. *Biological Psychiatry.* 26 (1), 113–118.

Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madrigal VM, Martínez-Vargas D, Fernández-Mas R, Almazán-Alvarado S. (2008) Long-term changes in sleep and electroencephalographic activity by chronic vagus nerve stimulation in cats. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 32 (3): 828-834.

Valderas, J. M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C. y Roland, M. (2009). Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *Ann Fam Med.*, 7(4), 357-63.

Voleti, B. y Duman, R. S. (2012). The roles of neurotrophic factor and Wnt signaling in depression. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(2), 333–8.
<http://doi.org/10.1038/clpt.2011.296>

Wada, Y., Hirao, N., Shiraishi, J., Nakamura, M. y Koshino, Y. (1999). Pindolol potentiates the effect of fluoxetine on hippocampal seizures in rats. *Neuroscience Letters*, 267(1), 61–4.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400249>

Wada, Y., Nakamura, M., Hasegawa, H. y Yamaguchi, N. (1993). Intra-hippocampal injection of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) inhibits partial and generalized seizures induced by kindling stimulation in cats. *Neuroscience Letters*, 159(1-2), 179–82.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8264964>

Wada, J. A. y Sato, M. (1974). The Generalized Convulsive Seizure State Induced by Daily Electrical Stimulation of the Amygdala in Split Brain Cats. *Explore this journal.* 16 (3), 417–430.

- Wang, Y. y Qin, Z. H. (2010) Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis*, 15:1382–1402.
- Wang, L., Lv, Y., Deng, W., Peng, X., Xiao, Z., Xi, Z., et al. (2015). 5-HT₆ receptor recruitment to mTOR modulates seizure activity in epilepsy. *Mol. Neurobiol.* 51, 1292–1299.
- Wesolowska, A., Nikiforuk, A. y Chojnacka-Wójcik, E. (2006). Anticonvulsant effect of the selective 5-HT_{1B} receptor agonist CP94253 in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 541, 57–63.
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S. y Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93(3), 358–364.
- Wintink, A. J., Young, N. A., Davis, A. C., Gregus, A. y Kalynchuk, L. E. (2003). Kindling-induced emotional behavior in male and female rats. *Behav Neurosci.*, 117: 632–40.
- Witkin, J. M., Baez, M., Yu, J., Barton, M.E. y Shannon, H.E. (2007). Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT₇) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. *Epilepsy Res.* 75, 39–45. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2007.03.017
- Wolf, P. (2006). Basic principles of the ILAE syndrome classification. *Epilepsy Research*, 70, 20–26.
- Wulsin, A. C., Solomon, M. B., Privitera, M. D., Danzer, S. C. y Herman, J. P. (2016). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysfunction in epilepsy. *Physiology & Behavior*, 166, 22–31.
- Yang, Z., Liu, X., Yin, Y., Sun, S. y Deng, X. (2012). Involvement of 5-HT₇ receptors in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 685, 52–58.
- Yatham, L. N., Liddle, P. F., Shiah, I., Scarrow, G., Lam, R.W., Adam, M. J., Zis, A. P. y Ruth, T. J. Brain Serotonin₂ Receptors in Major Depression A Positron Emission Tomography Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(9):850-858. doi:10.1001/archpsyc.57.9.850
- Yilmazer-Hanke, D., O’Loughlin, E. y McDermott, K. (2016). Contribution of Amygdala Pathology to Comorbid Emotional Disturbances in Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Neuroscience Research*, 94, 486–503.
- Zavala-Tecuapetla, C. y López-Meraz, M. L. (2011). Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo. *Revista eNeurobiología*, 2(2):190-111
- Zellweger, M. J., Osterwalder, R. H., Langewitz, W. y Pfisterer, M. E. (2004). Coronary artery disease and depression. *Eur Heart J*, 25, 3–9.
- Zhao, W., Chuang, S. C., Young, S. R., Bianchi, R. y Wong, R. K. (2015). Extracellular glutamate exposure facilitates group I mGluR-mediated epileptogenesis in the hippocampus. *J. Neurosci.*, 35(1), 308–315.
- Ziebell, J. M. y Morganti-Kossmann, M. C. (2010). Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*, 7:22–30.