



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

INTERACCIÓN EPILEPSIA-DEPRESIÓN EN UN MODELO  
EXPERIMENTAL: EFECTO EN LA ACTIVIDAD  
ELECTROENCEFALOGRÁFICA Y CONDUCTUAL

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

P R E S E N T A

JESÚS DAVID AYALA RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ  
REVISOR: MTRA. AZALEA REYES AGUILAR

MÉXICO, D.F.

2013



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.

## Índice general

Resumen.....	1
Primer Círculo: La Epilepsia.....	2
<b>1.1. A lo largo de la historia.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Epilepsia: Definiciones y clasificaciones.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. Sobre la epilepsia del lóbulo temporal.....</b>	<b>11</b>
<b>1.4. De los tratamientos para la epilepsia .....</b>	<b>22</b>
<b>1.5. Del hombre al animal .....</b>	<b>27</b>
Segundo Círculo: La Depresión .....	32
<b>2.1. Una historia de melancolía.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2. ¿Estar o no estar deprimido? .....</b>	<b>35</b>
<b>2.3. La depresión, ¿una enfermedad neurológica?.....</b>	<b>36</b>
<b>2.4. Neuroquímica de la depresión .....</b>	<b>38</b>
<b>2.5. ¿Cómo curar el alma?.....</b>	<b>42</b>
<b>2.6. Animales deprimidos .....</b>	<b>46</b>
Tercer Círculo: La comorbilidad .....	51
<b>3.1. Lo que se sabe... y lo que no se sabe.....</b>	<b>53</b>
<b>3.2. ¿Animales comórbidos? .....</b>	<b>56</b>
<b>3.3. ¿Quién va primero? .....</b>	<b>58</b>
Cuarto Círculo: Justificación.....	59
Quinto Círculo: Objetivos e hipótesis .....	61
<b>5.1. Objetivo general .....</b>	<b>62</b>
<b>5.2. Objetivos específicos .....</b>	<b>62</b>
<b>5.3. Hipótesis.....</b>	<b>62</b>
Sexto Círculo: Material y método .....	63
<b>6.1. Sujetos .....</b>	<b>64</b>
<b>6.2. Material.....</b>	<b>64</b>

<b>6.3. Procedimiento quirúrgico.....</b>	<b>65</b>
<b>6.4. Registro EEG y estimulación eléctrica.....</b>	<b>65</b>
<b>6.5. Prueba de nado forzado .....</b>	<b>66</b>
<b>6.6. Prueba de preferencia de agua azucarada.....</b>	<b>66</b>
<b>6.7. Prueba Post-kindling .....</b>	<b>67</b>
<b>6.8. Verificación de los sitios de registro.....</b>	<b>67</b>
<b>6.9. Análisis estadístico.....</b>	<b>67</b>
Séptimo Círculo: Resultados.....	69
<b>7.1. Histología.....</b>	<b>70</b>
<b>7.2. Kindling.....</b>	<b>71</b>
<b>7.3. Prueba de nado forzado .....</b>	<b>71</b>
<b>7.4. Prueba de preferencia de agua azucarada.....</b>	<b>73</b>
<b>7.5. Correlaciones .....</b>	<b>73</b>
<b>7.6. Prueba post-kindling.....</b>	<b>76</b>
Octavo Círculo: Discusión .....	77
<b>8.1. Efecto del kindling sobre la prueba de nado forzado .....</b>	<b>78</b>
<b>8.2. El papel de la amígdala.....</b>	<b>81</b>
<b>8.3. Efecto del kindling en la preferencia de agua azucarada.....</b>	<b>82</b>
<b>8.4. Prueba post-kindling.....</b>	<b>83</b>
Noveno Círculo: Conclusiones .....	85
Referencias .....	87

## Abreviaturas

ANOVA	análisis de varianza
BDNF	Factor neurotrófico derivado de cerebro
CA	Cornu Amonis
DDM	Desorden depresivo mayor
DSM	Manual de diagnóstico estadístico
ECP	Estimulación cerebral profunda
SE	<i>Status epilepticus</i>
EEG	Electroencefalograma
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal
ELT/DDM	Comorbilidad de ELT con DDM
ELTM	Epilepsia del lóbulo temporal mesial
ENV	Estimulación del nervio vago
ERMT	Estimulación repetitiva magnética transcraneal
FAD	Fármacos antidepresivos
FAE	Fármaco antiepiléptico
FLC	Factor liberador de corticotropina
GD	Giro dentado
GS	Glutamina sintetasa
HACT	Hormona adrenocorticotropina
HPA	Hipotálamo-pituitaria-adrenal
IBE	Buró Internacional para la Epilepsia
IL-1 $\beta$	Interleucina-1beta
ILAE	Liga Internacional Contra la Epilepsia
KE	Kindling eléctrico
MAO	Monoamino oxidasa
NE	Norepinefrina
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAA	Preferencia de agua azucarada
PD	Post-descargas
PNF	Prueba de nado forzado
PTZ	Pentilenetetrazol

RG	Receptor glucocorticoide
RM	Resonancia magnética
RM	Receptor mineralocorticoide
SNC	Sistema nervioso central
TEC	Terapia electroconvulsiva
TEP	Tomografía por emisión de positrones

## Resumen

La depresión es el desorden psiquiátrico más asociado a la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). Los mecanismos neuronales de esta comorbilidad y los efectos que puede tener una patología sobre la otra son desconocidos. El objetivo del presente estudio fue investigar la influencia de la expresión de una patología sobre la otra. Por una parte se analizó el efecto de la ELT, usando el modelo *kindling* eléctrico (KE), sobre la expresión de las conductas de desesperanza, con la prueba de nado forzado (PNF) y la prueba de preferencia al agua azucarada (PAA). Además, se analizó el efecto de la exposición a la PNF sobre el umbral para generar crisis tónico-clónicas después de haberse completado el KE, con la prueba post-*kindling*. Se utilizaron tres grupos de ratas Wistar: a) experimental, implantadas con un electrodo en la amígdala izquierda para su estimulación eléctrica diaria; b) sham, implantadas pero sin estimulación eléctrica, c) control, únicamente manipuladas y sin cirugía. Las ratas experimentales fueron estimuladas hasta obtener cinco estadios V (crisis convulsivas generalizadas), a partir del tercer estadio V se les aplicó la PAA, después de la quinta la PNF y después de ésta se sometieron a la prueba post-*kindling*. Las ratas de los otros dos grupos siguieron el mismo procedimiento pero sin la estimulación eléctrica. Del KE se analizó la corriente del umbral inicial de postdescarga, para compararlo con el umbral obtenido en la prueba post-*kindling*, número de estimulaciones para alcanzar el estadio V y la duración y frecuencia de la postdescarga. En la PNF se cuantificó el número de inmovilidades, nado y escalamiento, y de la PAA el consumo. Los resultados muestran un aumento significativo ( $p < 0.05$ ) en la inmovilidad de las ratas con KE comparadas con el control y una disminución significativa ( $p < 0.01$ ) de la misma conducta en las ratas sham comparadas con el control, pero no hubo cambios en el consumo de agua ni en la evocación del estadio V en la prueba post-*kindling*. Los resultados sugieren que el KE facilita la presencia de conductas de desesperanza, validando esta metodología para estudiar la comorbilidad entre la epilepsia y la depresión; pero la sola manipulación quirúrgica puede producir resultados opuestos. Por otro lado, la expresión de conductas de desesperanza disminuye la sensibilidad para expresar crisis convulsivas, un efecto contrario a todo lo previamente reportado.

## **PRIMER CÍRCULO: LA EPILEPSIA**

¡Oh vosotros los que entráis, abandonad toda esperanza!

**La Divina Comedia, Dante Alighieri**

Emptiness  
Loneliness  
Listlessness  
Worthless

I feel it on the inside  
Twisting and contorting  
Memory has shaped me once again...

**Forget to Remember, Mudvayne**



La epilepsia es un desorden neurológico que ha acompañado, extasiado, abrumado y aterrorizado a la humanidad a lo largo de su historia. Etimológicamente, epilepsia deriva de una preposición y de un verbo irregular griego, *epilambanein*, que significa: ser sobrecogido bruscamente (Feria-Velasco, 1989; Reynolds y Rodin, 2009); sin embargo, el informe más antiguo del que se tiene noticia en el cual se mencione a la epilepsia proviene de una tablilla de la civilización babilónica entre los años 1067 y 1046 AC, en la cual se hace una descripción detallada de los síntomas de las crisis que hoy se podría reconocer como tónico-clónica, de ausencia, Jacksoniana, etc. (Reynolds y Kinnier-Wilson, 2008); aunque mencionan como posible causa a la acción de una fuerza sobrenatural. Otras antiguas civilizaciones, de las que se han encontrado viejos registros, que mencionan desórdenes análogos a la epilepsia son la china, la persa y la sumeria, pero no en todas se hace mención de una etiología sobrenatural (Chaudhary, Duncan y Lemieux, 2011).

### **1.1. A lo largo de la historia...**

El estatus de “enfermedad sagrada” lo adquiere la epilepsia alrededor del año 400 AC por una monografía anónima (presumiblemente de Hipócrates) titulada *Sobre la Enfermedad Sagrada*, debido a la atribución de este carácter divino es que se comenzó a estigmatizar a la gente que padecía epilepsia, a pesar que en este texto se argumenta un origen más bien cerebral para la epilepsia que uno sobrenatural. Galeno (129-199 DC) tenía una creencia similar al considerar que el alma se localizaba en el cerebro y que los ataques epilépticos ocurrían como resultado de una participación directa o indirecta del cerebro (Chaudhary et al., 2011). Aunque estos conceptos del orden fisiológicos son oscurecidos por los preceptos religiosos en los que se relaciona con la epilepsia a la posesión demoniaca.

En la época pre-colonial, las civilizaciones azteca e inca fueron las primeras de las que se tiene registrada la mención de la epilepsia. En el *Códice De la Cruz-Badiano* (1552), del médico azteca Martín de la Cruz se hace referencia de dos formas diferentes de crisis epilépticas: *Huapahuzlitzli* (alteraciones epilépticas caracterizadas por quietud y convulsiones) y *Hihixcayotl* (alteraciones epilépticas caracterizadas por temblores) (Brailowsky, 1999). En la tabla 1 se enlistan otros nombres que hacen referencia a la epilepsia, entre los incas y los aztecas.

Para la época del Renacimiento se vuelve a retomar la idea de un origen cerebral de la epilepsia. Thomas Willis (1622-1675) y Thomas Sydenham (1624-1689) desarrollaron el concepto de enfermedad nerviosa reemplazando los antiguos conceptos para poder explicar la histeria y la hipocondría (Reynolds y Trimble, 2009). Por otro lado, Charles Le Pois (1563-1636) refuta la existencia de una epilepsia simpática y propone que todas las epilepsias son originadas desde el cerebro mientras los síntomas en partes distales del cuerpo eran en realidad síntomas iniciales previos a la propagación (Chaudhary et al., 2011).

Tabla 1. Nombres indígenas para la epilepsia

Nombres incas	Descripción
Aya huayra	Viento de la muerte
Chayapuk oncu	
Huanuy oncu	Enfermedad de la muerte
Huanu keshia	Enfermedad de la muerte
Llaqui oncu	Enfermedad de la tristeza
Sonko nanay	Enfermedad del corazón
Ttucu	Búho, ave nocturna; ataque
Urmachiscan	"Él es arrojado a la tierra"
Nombres aztecas	
Comic aquiliztli	
Cuecuechmiquiliztli	
Tlacolmimiquiliztli	Enfermedad debida al amor y al deseo
Tlacolmiquiztli	Enfermedad debida al amor y al deseo
Tlayouallotl tepam momana	
Yolcottaualiztli	
Yollo mimiquiliztli	Enfermedad del corazón
Yolpatzmiquiliztli	

(Modificado de Elferink, J. G. R., *Epilepsia*, 1999, 40, 1041-1046)

Durante la ilustración, a principios del siglo XIX, Dominique Esquirol acuñó los términos *le grand mal* para los ataques severos con pérdida de conciencia y convulsiones, y *le petit mal* para los ataques ligeros. Mientras en 1824, Louis-Florentin Calmeil introduce el término *crisis de ausencia* para aquellas crisis donde no se presentan síntomas físicos pero sí confusión mental e inhabilidad para responder a estímulos externos (Chaudhary et al., 2011).

No es sino hasta los siglos XIX y XX cuando se sientan las bases para las teorías modernas de la epileptología con los trabajos de Robert Bentley Todd (1809-1860) y Hughlings Jackson (1835-1911). Todd, influenciado por los trabajos de Michael Faraday, concibió a la polaridad nerviosa (fuerza) generada en un centro nervioso (materia gris) y comparó este con la fuerza polar de la electricidad voltaica desarrollada en una batería galvánica. Posteriormente aplicó este concepto a la

epilepsia, en la cual concibió un incremento periódico de la tensión eléctrica de la materia gris, la cual podría a determinado umbral, provocar un repentino cambio en la polaridad y guiar a descargas eléctricas (Reynolds y Trimble, 2009). Por otro lado, Jackson empleó explicaciones filosóficas combinando la patología con síntomas clínicos, se enfocó específicamente en convulsiones provenientes de una parte del cuerpo con una posterior propagación a otras partes y en la pérdida de conciencia. También propuso que la materia gris de la corteza cerebral era el asiento de la epilepsia y que las crisis propagadas de una parte del cerebro a través de fibras ascendentes y descendentes, con lo cual propuso una estrategia para la clasificación de las crisis, de acuerdo a su sitio de origen y marcando el primer síntoma como “síntoma señal” (Chaudhary et al., 2011). Junto con los principios de estos dos investigadores y de la aplicación en 1929 del electroencefalograma en humanos por parte de Hans Berger (Basado en el trabajo de Richard Caton de 1879), es que se pudo dar inicio a todas las teorías modernas electromagnéticas y que ayudaron a diferenciar mejor la epilepsia.

## **1.2. Epilepsia: Definiciones y clasificaciones**

La epilepsia es un desorden cerebral multifactorial y caracterizado predominantemente por interrupciones recurrentes e impredecibles de la actividad normal del cerebro conocidas como crisis epilépticas; debido a estas mismas características es que se ha vuelto complicado el poder llegar a un consenso general sobre la definición de epilepsia. Recientemente se han hecho algunas modificaciones en las definiciones y clasificaciones de la epilepsia y de las crisis epilépticas. Hace algunos años la Liga Internacional Contra la Epilepsia y el Buró Internacional para la Epilepsia (ILAE e IBE por sus siglas en inglés) aceptaron como definiciones que la epilepsia es un desorden cerebral, caracterizado por una predisposición perdurable para generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. La definición de epilepsia requiere la ocurrencia de una crisis epiléptica por lo menos. Por otro lado, definen a las crisis epilépticas como una ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidas a una actividad en el cerebro excesivamente anormal o una sincronización neuronal (Fisher, van Emde, Blume, Elger, Genton, Lee et al., 2005). Estos signos y síntomas dependen de la localización de inicio del foco epiléptico en

el cerebro, patrón de propagación de la sincronización, maduración del cerebro, ciclo sueño-vigilia, entre otras cosas; y pueden llegar a afectar las funciones motoras, sensoriales y autonómicas, así como la conciencia, estado emocional, memoria, cognición o la conducta misma (Fisher et al., 2005). Estas nuevas definiciones difieren de sus predecesoras ya sea por considerar las consecuencias cognitivas, psicológicas y sociales, como por diagnosticar a la epilepsia con la presencia de sólo una crisis epiléptica (ver tabla 2).

Para poder realizar un diagnóstico adecuado y dar un tratamiento indicado, las crisis epilépticas y las epilepsias han sido clasificadas de acuerdo a su modo de inicio y etiología, debido a que llegan a variar de persona a persona, o incluso en una misma persona.

Debido a los grandes avances que se han hecho en las tecnologías para la investigación como la neuroimagen, la tecnología genómica y los conceptos en biología molecular, la Comisión sobre la Clasificación y Terminología de la ILAE realizó una revisión a las clasificaciones de las crisis epilépticas y de los síndromes epilépticos; estableciendo así algunos cambios en la terminología y en los conceptos; los cuales permitirán un manejo más flexible y claro para los diagnósticos y para una mejor comprensión de los pacientes y sus familiares. También, esta nueva clasificación no deja de estar exenta de algunos cambios en el futuro conforme se vayan realizando nuevos descubrimientos en la investigación de la epilepsia y nuevos avances tecnológicos.

Los cambios que se han realizado a la clasificación de las crisis son:

1. Las crisis neonatales ya no son consideradas como entidades separadas. Las crisis en neonatos pueden ser clasificadas dentro de este esquema propuesto.
2. La subclasificación previa de crisis de ausencia ha sido simplificada y alterada. Las crisis de ausencia mioclónicas y las mioclonias palpebrales son ahora reconocidas.
3. Se ha reconocido el término “espasmos epilépticos”. aunque aún no se tiene un conocimiento adecuado para clasificarlos como focales, generalizados o ambos; por eso son parte del nuevo grupo “Desconocidas”.
4. Para las crisis focales se han eliminado las distinciones entre los diferentes tipos (v.g. compleja parcial y parcial simple). Aunque el reconocimiento de la pérdida de conciencia u otros rasgos que afecten la cognición, la localización y la progresión de los eventos ictales son de vital importancia en la evaluación

de los pacientes y para propósitos específicos.

5. Mioclonias atónicas (previamente conocidas como mioclonias astáticas) son ahora reconocidas (Berg, Berkovic, Brodie, Buchhalter, Cross, van Emde et al., 2010).

Tabla 2. Comparación de las definiciones <i>epilepsia</i> y <i>crisis epiléptica</i> (comisión de reporte de la ILAE, 1997; Fisher et al., 2005).	
Anterior	Reciente
<b>Epilepsia</b>	
Una condición caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más), no provocadas por alguna causa inmediata identificada. Múltiples crisis ocurriendo en un periodo de 24 horas son consideradas un evento único. Un episodio de <i>status epilepticus</i> es considerado un evento único. Personas que han tenido crisis febriles o únicamente crisis neonatales son excluidas de esta categoría.	Desorden cerebral, caracterizado por una predisposición perdurable para generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. La definición de epilepsia requiere la ocurrencia de una crisis epiléptica por lo menos.
<b>Crisis epiléptica</b>	
Una manifestación clínica debida al resultado de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas en el cerebro. La manifestación clínica consiste en un fenómeno anormal repetido y transitorio; el cual puede incluir alteraciones de la conciencia, motoras, sensoriales, autonómicas o eventos psíquicos, percibidos por el paciente o un observador.	Ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad en el cerebro excesivamente anormal o una sincronización neuronal.

Las crisis epilépticas son clasificadas por medio de un substrato dicotómico que indica el modo de inicio de las crisis; esto es: focal y generalizada.

Las crisis focales son aquellas que se originan en redes neuronales delimitadas a un solo hemisferio, ya sea discretamente localizadas o ampliamente distribuidas. Las crisis focales pueden originarse en estructuras subcorticales y para cada tipo de crisis el inicio ictal es consistente entre una y otra crisis con un patrón de propagación preferencial que puede envolver al hemisferio contralateral. Aunque hay casos en los que pueden verse involucradas más de dos redes neuronales, y más de un tipo de crisis, cada tipo de crisis tiene individualmente su sitio de inicio (Berg et al., 2010).

Las crisis generalizadas son originadas en cierto punto y rápidamente se extienden comprometiendo redes bilaterales. Dichas redes pueden incluir estructuras corticales o subcorticales pero sin incluir a toda la corteza, y a diferencia de las crisis focales, en las crisis generalizadas la localización y lateralización del inicio de las crisis individuales no es consistente de una crisis a otra (Berg et al., 2010). En la tabla 3 se pueden ver la clasificación de las crisis y subtipos de crisis generalizadas; las cuales se dividen de acuerdo a sus características clínicas y electroencefalográficas.

Tabla 3. Clasificación de crisis*
<p>Crisis generalizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tónico-clónica (en cualquier combinación)</li> <li>Ausencia <ul style="list-style-type: none"> <li>Típica</li> <li>Atípica</li> <li>Ausencia con rasgos especiales <ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia mioclónica</li> <li>Mioclónicas palpebrales</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Mioclónica <ul style="list-style-type: none"> <li>Mioclónica</li> <li>Mioclónica atónica</li> <li>Mioclónica tónica</li> </ul> </li> <li>Clónica <ul style="list-style-type: none"> <li>Tónica</li> <li>Atónica</li> </ul> </li> </ul> <p>Crisis focales</p> <p>Desconocidas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Espasmos epilépticos</li> </ul>
<p>*Las crisis que no son diagnosticadas claramente en una de estas categorías, pueden ser consideradas como <i>no clasificadas</i> hasta que una mayor información permita su diagnóstico exacto.</p>

(Modificado de Berg, A. T., et al. *Epilepsia*, 2010, 51, 676-685)

Para el caso de las causas subyacentes (etiologías) de las epilepsias, los términos idiopático, sintomático y criptogénico han sido modificados también para su mejor comprensión y manejo en el diagnóstico. Los nuevos términos propuestos son:

1. Genética: La epilepsia es un resultado directo de una causa genética.
2. Estructural-metabólica: La epilepsia es el resultado secundario de una condición estructural o metabólica separada.

3. Desconocida: Indica simple y precisamente la ignorancia y la necesidad de más investigaciones para identificar la causa de la epilepsia (Berg y Scheffer, 2011).

Por último, la rígida clasificación de las epilepsias ha sido abandonada, y aunque no se propone ninguna organización específica, sí se recomienda organizar las epilepsias de acuerdo a aquellas dimensiones que sean más relevantes para un propósito específico. Por ejemplo, la tabla 4 proporciona una lista de epilepsias de la Fuerza Operante sobre la Clasificación y Terminología (Engel, 2006) de acuerdo al nivel de especificidad y, dentro de aquellas designaciones, por edades significativas; cambiando los antiguos términos etiológicos por los nuevos (Berg et al., 2010).

Tabla 4. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias

Síndrome electroclínicos ordenados por edad de inicio a:

Periodo neonatal

- Epilepsia neonatal familiar benigna (ENFB)
- Encefalopatía mioclónica temprana (EMT)
- Síndrome de Ohtahara

Lactantes

- Epilepsia en lactantes con crisis focal migratoria
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclónica en lactantes (EML)
- Epilepsia de lactantes benigna
- Epilepsia infantil familiar benigna
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatía mioclónica en desórdenes no progresivos

Niñez

- Crisis febriles positivas (CF+)(Pueden iniciar en la lactancia)
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Epilepsia con crisis mioclónico-atónica (previamente astática)
- Epilepsia benigna con espigas centrotemporales (EBECT)
- Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante (EFNAD)
- Epilepsia occipital infantil de inicio tardío (tipo Gastuat)
- Epilepsia con mioclonias de ausencia
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatía epiléptica con espigas-onda continuas durante el sueño (EOCS)<sup>b</sup>
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Epilepsia infantil de ausencia (EIA)

Adolescente-Adulto

- Epilepsia juvenil de ausencia (EJA)
- Epilepsia juvenil mioclónica (EJM)
- Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas solas
- Epilepsias de mioclonias progresivas
- Epilepsia autosómica dominante con rasgos auditivos (EADRA)
- Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal

Relación con edades menos específicas

- Epilepsia focal familiar con focos variables (de la niñez a la adultez)
- Epilepsias reflejas

<p>Constelaciones distintivas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal (ELTM con EH)</li> <li>Síndrome de Rasmussen</li> <li>Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico</li> <li>Epilepsia hemiconvulsiva-hemipléjica</li> <li>Epilepsias que no entran dentro de ninguno de estas categorías puede ser distinguida primero con base en la presencia o ausencia de una condición estructural o metabólica conocida (causa probable) y después con base en el modo primario del inicio de crisis (generalizada vs focal)</li> </ul>
<p>Epilepsias atribuidas a y organizadas por causas estructural-metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalea, heterotopías, etc.)</li> <li>Síndromes neurocutáneos (tubero-esclerosis compleja, Sturge-Weber, etc.)</li> <li>Tumor</li> <li>Infección</li> <li>Trauma</li> </ul> <p>Angioma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insultos perinatales</li> <li>Apoplejía</li> <li>Etc.</li> </ul> <p>Epilepsias de causas desconocidas</p> <p>Condiciones con crisis epilépticas que son tradicionalmente no diagnosticadas como una forma de epilepsia <i>per se</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Crisis benignas neonatales (CBN)</li> <li>Crisis febriles (CF)</li> </ul>
<p>a El orden de los síndromes electroclínicos no refleja la etiología.</p> <p>b En ocasiones referida como <i>status epilepticus</i> Eléctrico durante el Sueño Lento (SEESL).</p>

(Modificado de Berg, A. T., et al. *Epilepsia*, 2010, 51, 676-685)

Es importante señalar que todas estas modificaciones no están exentas de posibles cambios en el futuro, de acuerdo a los avances en la tecnología y descubrimientos que las investigaciones vayan realizando. En la tabla 5 se puede apreciar un resumen y comparación de estos cambios con las clasificaciones pasadas.

<p>Tabla 5. Comparación de los cambios mayores entre la Clasificación y Terminología de 1981 y 1989 y las recientemente propuestas Terminología y Conceptos (Comisión 1981, 1989; Berg et al., 2010).</p>	
Antigua terminología y conceptos	Nueva terminología y conceptos recomendados
Focal y generalizada	
<p>Para las crisis</p> <p>Focal (previamente "parcial"): los primeros cambios clínicos y electroencefalográficos indican la activación inicial de un sistema de neuronas limitadas a una parte de uno los hemisferios</p> <p>Generalizada: los primeros cambios clínicos indican una participación inicial de ambos hemisferios</p>	<p>Las crisis focales son conceptualizadas como originadas en algún punto dentro de redes limitadas a un hemisferio</p> <p>Las crisis generalizadas son conceptualizadas como originadas en algún punto y rápidamente comprometiendo redes distribuidas bilateralmente</p>
<p>Para las epilepsias</p>	



Relacionada a la localización (focal, parcial): epilepsias con crisis focales	Estos términos fueron abandonados como categorías excesivas para clasificar las epilepsias <i>per se</i> , ya que varios síndromes incluyen ambos tipos de crisis. Estos términos se pueden aplicar en algunos pero no en todos los casos
Generalizada: epilepsias con crisis generalizadas	
<b>Etiología</b>	
Idiopática: no hay una causa subyacente más que una posible predisposición hereditaria	Genética: la epilepsia es, lo mejor que es comprendida, el resultado directo de un conocido o supuesto defecto(s) genético, en el cual las crisis son el síntoma central del desorden. Esta atribución debe ser confirmada por evidencias específicas
Sintomática: la epilepsia es la consecuencia de un conocido o sospechado desorden del sistema nervioso central	Estructural/metabólica: existe una condición o enfermedad estructural o metabólica que ha demostrado está asociada con un incremento substancial de riesgo de desarrollar epilepsia. Estos desórdenes pueden ser adquiridos o de origen genético. Cuando el desorden es genético, hay un desorden distinto interpuesto entre el gen defectuoso y la epilepsia
Criptogénica: refiere a un desorden cuya causa está escondida u oculta. Las epilepsias criptogénicas son presumiblemente sintomáticas	Desconocida: la naturaleza de la causa subyacente es desconocida. Probablemente tiene una base genética fundamental (v.g., una canalopatía previamente desconocida) o puede ser la consecuencia de un desorden desconocido estructural o metabólico y el cual aún no es identificado
<b>Tipos de crisis focales</b>	
Compleja parcial: con deterioro de la conciencia	No hay clasificación específica recomendada. Las crisis deberían ser descritas de acuerdo a sus rasgos semiológicos sin tratar de colocarlas en categorías artificiales
Parcial simple: conciencia no deteriorada secundariamente generalizada (nota: esta no fue la terminología usada en el documento de 1981, pero ha llegado a ser de uso común)	
<b>Estructura organizacional para las epilepsias</b>	
Hierarquicamente organizada por localización, generalizada e indeterminada; y dentro de estos grupos por etiología (idiopática, sintomática y criptogénica)	No hay organización específica propuesta. En su lugar es abogado un acercamiento flexible dependiendo en las necesidades

(Modificado de Berg y Scheffer, *Epilepsia*, 2011, 52, 1058-1062)

### 1.3. Sobre la epilepsia del lóbulo temporal

El lóbulo temporal está conformado por la amígdala, hipocampo, corteza entorrinal, corteza piriforme. Su compleja red neuronal ha sido un blanco importante de estudio por su desempeño en la regulación de las emociones, la memoria y la contribución que tiene para la aparición de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) y la generación de su sintomatología (McIntyre y Schwartzkroin, 2008; Pitkänen, Tuunanen, Kälviäinen, Partanen y Salmenperä, 1998).

La compleja red de interconexiones existentes entre las estructuras del lóbulo temporal, más específicamente del sistema límbico (figura 1), siendo la mayoría de ellas excitadoras, hace de este lóbulo un blanco importante para la formación de un foco epiléptico; principalmente, las estructuras de la zona medial temporal. Además, la epilepsia del lóbulo temporal suele ser caracterizada por una serie de cambios morfológicos y bioquímicos muy característicos de este trastorno (O'Dell, Das, Wallace, Ray y Banik, 2012).

La prevalencia de la ELT se ha estimado entre un 50% y 70% (Engel y Williamson, 2008), de los cuales 25-50% tienen epilepsia del lóbulo temporal mesial, el tipo de epilepsia acompañada de esclerosis hipocampal (Engel, 2001); sin embargo, estos estudios se han realizado con pacientes referidos para consideraciones quirúrgicas, por lo cual aún se desconoce el número verdadero de personas con ELT.

La ELT, es uno de los síndromes epilépticos más comunes y de etiología múltiple. Sus rasgos sintomáticos y electrofisiológicos suelen ser muy característicos de la zona de donde inicia la crisis y del patrón de propagación de la descarga ictal. Para una localización y lateralización veraz del inicio de las crisis en la ELT, es necesario hacer uso de un electroencefalograma, debido a su sensibilidad para registrar anomalías locales en pacientes con epilepsia, principalmente si son crisis focales.

Desde su invención en 1929, el electroencefalograma (EEG) se ha vuelto en una herramienta importante para comprender mejor la actividad del cerebro; y para el caso de la epilepsia, es una parte integral de la valoración médica para el diagnóstico, localización del foco epiléptico y para comprender mejor los mecanismos fisiológicos que la componen.

El EEG registra los potenciales eléctricos de las neuronas corticales cercanas a la superficie cerebral. La actividad del EEG suele ser dividida en cuatro tipos de ondas que se caracterizan por el tipo de frecuencia y amplitud: delta, theta, alfa y beta, abarcando desde las más lentas (baja frecuencia con alta amplitud) hasta las más rápidas (alta frecuencia y baja amplitud), respectivamente; y suelen ocurrir en las distintas etapas del ciclo sueño/vigilia (figura 2).

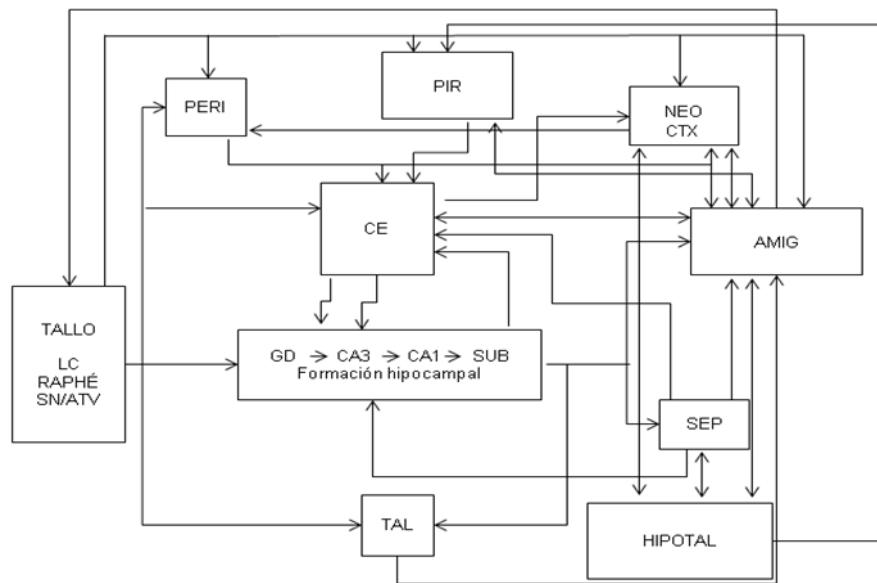


Figura 1. Diagrama de las conexiones mayores entre las estructuras principales del sistema límbico. CE, corteza entorrinal; PERI, corteza perirrinal; PIR, corteza piriforme; AMIG, amígdala, NEO CTX, neocorteza; SEP, septum; HIPOTAL, hipotálamo; TAL, tálamo; TALLO, tallo cerebral, LC, locus coeruleus; y SN/ATV, substancia nigra/área tegmental ventral (modificado de: McIntyre y Schwartzkroin, *Limbic Anatomy and Physiology*, en *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2008).

Cuando existe alguna alteración funcional en el cerebro, suele expresarse con una actividad anormal de baja frecuencia en el EEG y para el caso de la epilepsia suele surgir una actividad epileptiforme que suele tener una forma característica, ya sea de espigas, ondas agudas o descargas espiga-ondas (Bromfield, Cavazos y Sirven, 2006) (figura 2).

Electrofisiológicamente, la epilepsia se puede definir como una serie de alteraciones paroxísticas de la función cerebral, recurrentes y autosostenidas, caracterizadas por la descarga excesiva de las neuronas del sistema nervioso central (Feria-Velasco, 1989); ya sea en una parte focal o generalizada. Al analizar el foco epiléptico de una persona con epilepsia por medio de un EEG, se pueden apreciar tres etapas características: una etapa interictal, una ictal (las crisis propiamente dichas) y una postictal; las cuales tienen su relación con la actividad celular del foco epiléptico en cuestión.

La epileptogénesis es el proceso por el cual las redes neuronales “normales” se convierten en redes hiperexcitables, instalándose un foco epiléptico, debido a

una reorganización neuronal causada por infecciones del sistema nervioso central, traumatismos cerebrales, crisis febriles, así como predisposiciones genéticas subyacentes que inician eventos epileptiformes (Giblin y Blumenfeld, 2010), y suele ocurrir durante un periodo silente que puede durar años (Bragin, Wilson y Engel, 2000).

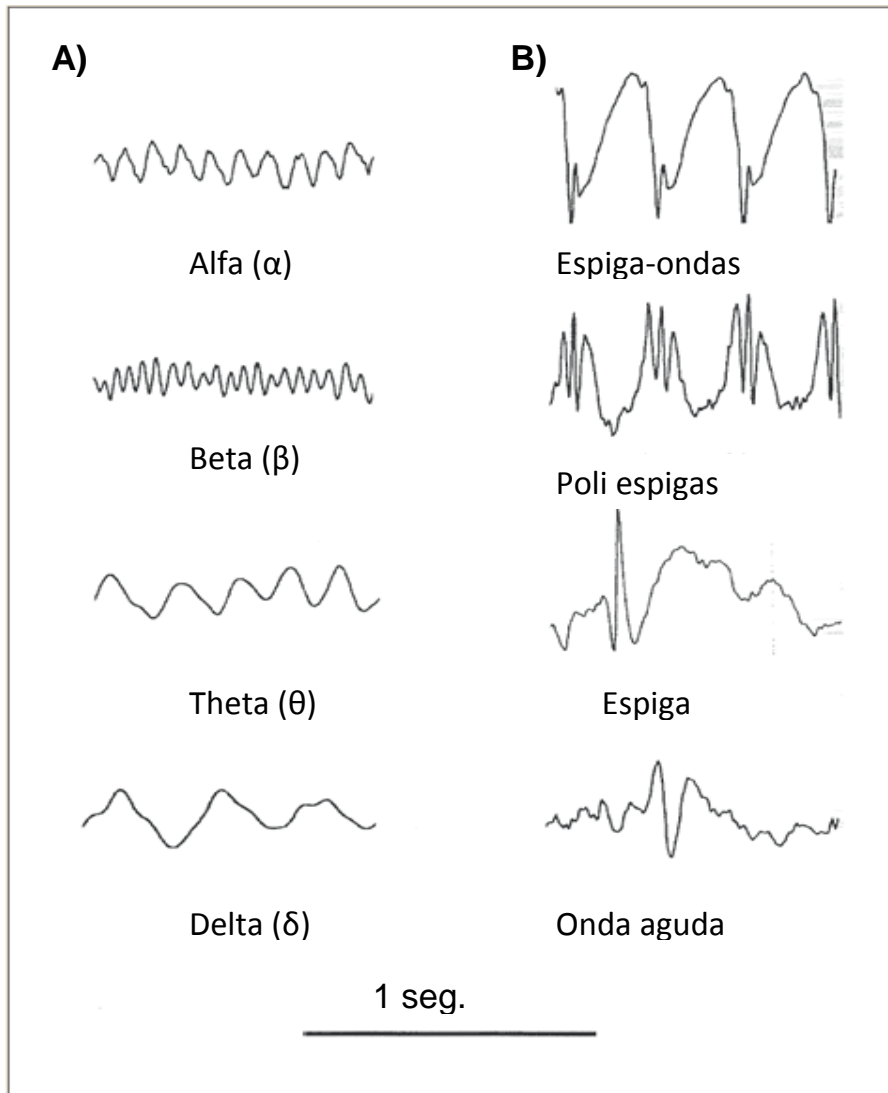


Figura 2. Trazos electroencefalográficos. **A)** Actividades que se observan en el registro de una persona normal. **B)** Actividades características de la epilepsia (modificado de: <http://www.epilepsie-gut-behandeln.delexikon/6708:zentrotemporale-Sharp-Waves-zentro-temporale-Sharp-Waves.html>).

Una vez que se ha establecido el foco epiléptico, la actividad electrocortical es, al principio, limitada a la aparición recurrente de paroxismos corticales aislados conocidos como espigas interictales; posteriormente pueden aparecer crisis

sostenidas (evento ictal) en donde las descargas paroxísticas se organizan dentro de un conocido patrón tónico-clónico (Ayala, Matsumoto y Gumnit, 1970) (figura 3).

Los ritmos ictales en la ELT incluyen una atenuación de la actividad del EEG, un fenómeno comienzo-alto-comienzo, una actividad irregular de 5-9 Hz para las crisis de inicio hipocampal o <5 Hz para las crisis de inicio cortical (Pacia y Ebersole, 1997; Mohammed, Sadler y Rahey, 2010). Por otra parte, para el caso de las fases interictal (entre crisis) y postictal (posterior a las crisis), la actividad de ritmo delta y la aparición de espigas focales u ondas agudas suelen ser rasgos comunes que incluso pueden ayudar a localizar la lateralidad del foco epiléptico en hasta un 66% (Geyer, Bilir, Faught, Kuzniecky y Gilliam 1999; Koutroumanidis, Martin-Miguel, Hennessy, Akanuma, Valentin, Alarcón et al., 2004). El uso de electrodos intracraneales han sido muy útiles para tener una mejor precisión para localizar el foco, aunque se pierde la posibilidad de registrar la actividad epileptiforme que ocurre en regiones adyacentes al foco (véase Mohammed et al., 2010).

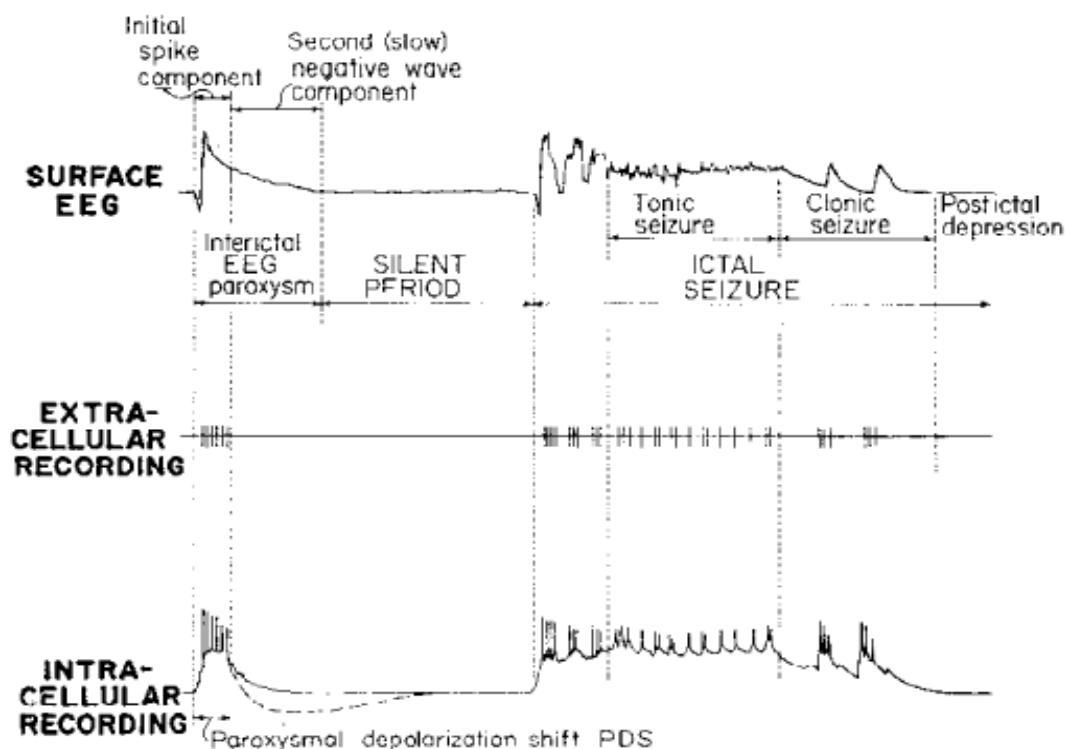


Figura 3. Diagrama esquemático de la relación entre las descargas corticales y la actividad intracelular y extracelular en un foco epiléptico. Descargas interictales aisladas y la actividad tónico-clónica son mostradas (tomado de Ayala et al. *J. Neurophysiol.*, 1970, 33, 73-85).

Con los grandes avances que se han logrado en la tecnología de la imagenología, el uso de técnicas como la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (TEP) han ayudado a mejorar el diagnóstico de las epilepsias al sumarlos con el uso del EEG. Los datos obtenidos por medio de estas técnicas sugieren que el hipocampo no es la única estructura que se encuentra comprometida estructural y funcionalmente con la presencia del foco epiléptico, sino también otras estructuras temporales o incluso extratemporales pueden estar relacionadas (Bonilha, Martz, Glazier y Edwards, 2012; Takaya, Ikeda, Mitsueda-Ono, Matsumoto, Inouchi, Namiki et al., 2012).

Investigaciones han señalado que estructuras hipocampales juegan un papel primordial en el inicio de las crisis mesial temporales; sin embargo, estructuras como la corteza entorrinal puede ser la iniciadora de dichas crisis (Bartolomei, Khalil, Wendling, Sontheimer, Régis, Ranjeva et al., 2005). En investigaciones con modelos animales, han descrito que otras zonas límbicas como la amígdala o la corteza perirrinal, presentan un umbral bajo para el establecimiento de un foco epiléptico (Goddard, McIntyre y Leech, 1969; McIntyre, Kelly y Armstrong, 1993).

La etiología de la ELT puede ser clasificada como genética, estructural-metabólica o de origen desconocido. A su vez, la ELT de origen estructural-metabólica puede dividirse en tres subcategorías: 1) Epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM) caracterizada por esclerosis hipocampal; 2) epilepsia del lóbulo temporal debida a lesiones estructurales discretas como tumores, malformaciones vasculares, cicatrices, quistes congénitos y displasias, ya sea en estructuras mesial temporales o en áreas neocorticales más distales que generen actividad epiléptica que se propague preferentemente a estructuras mesial temporales; 3) epilepsia del lóbulo temporal de origen desconocido sin asociación alguna con anomalías estructurales específicas (Engel, 1996).

Las crisis del lóbulo temporal suelen ser caracterizadas por síntomas que son referibles a la zona límbico-temporal, como sensaciones de aumento epigástrico, cambios emocionales y alucinaciones olfatorias o gustatorias (Engel, 1996).

Histológicamente, una de las zonas temporales que presenta un cambio más notorio en la ELT es el hipocampo (McIntyre y Schwartzkroin, 2008), aunque

también se ha reportado un daño similar en la amígdala (Pitkänen et al. 1998). Dichos cambios son una pérdida neuronal, crecimiento axonal y gliosis, cambios morfológicos y funcionales de las células gliales (O'Dell et al., 2012). Estos cambios fisiológicos son considerados los causantes de los desequilibrios bioquímicos que se observan en la epilepsia, como lo es el desequilibrio de los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios (Baush y McNamara, 2004).

En el 2003, el grupo de Lanerolle comparó la actividad electrofisiológica de tejidos de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que presentaban esclerosis hipocampal con aquellos que no presentaban esclerosis hipocampal, encontrando que los pacientes con una mayor pérdida neuronal presentan también una pérdida significativa de la inhibición de las células granulares dentadas, mientras que en todos los grupos se vio un incremento en la excitabilidad neuronal, aunque ésta era mayor conforme había más esclerosis. Probablemente, esta correlación entre incremento en la excitación neuronal y la pérdida celular sea por la muerte de interneuronas inhibitorias (de Lanerolle, Kim, Williamson, Spencer, Zaveri, Eid et al., 2003). Resultados similares se han descrito también en modelos experimentales (Li, 1959; Bausch y McNamara, 2004).

Las principales pruebas del desequilibrio bioquímico en la epilepsia son los modelos experimentales de *status epilepticus* (SE), los cuales suelen iniciar las crisis por la disminución del sistema inhibitorio o a través de un incremento de la excitación neuronal. Debido a que las sustancias que se suelen administrar para producir este efecto facilitador de las convulsiones suelen actuar sobre el neurotransmisor inhibitorio por excelencia del sistema nervioso central, el GABA, o sobre el neurotransmisor excitatorio por excelencia, glutamato, es que ha hecho de estos neurotransmisores un blanco de estudio muy común para comprender la causa de la generación de las crisis (Naylor, 2010).

Un exceso de glutamato extracelular en el hipocampo podría ser uno de los causantes de las crisis y del daño celular en la ELTM (Eid, Williamson, Lee, Petroff y de Lanerolle, 2008). Investigaciones con microdiálisis han apoyado esta hipótesis al encontrar niveles de aumento cinco veces mayores en muestras de tejidos de pacientes con epilepsia con esclerosis hipocampal en comparación con muestras de personas sin epilepsia o incluso en comparación con muestras de pacientes con

epilepsia sin esclerosis (Petroff, Cavus, Kim y Spencer, 2004; Cavus, Kasoff, Cassaday, Jacob, Gueorguieva, Sherwin et al., 2005). Uno de los posibles causantes de este incremento extracelular del glutamato es por una pérdida significativa de la proteína glutamina sintetasa (GS) en los astrocitos del hipocampo (Eid, Thomas, Spencer, Runden-Pran, Lai, Malthankar et al., 2004), la cual sintetiza la glutamina a partir del glutamato que se absorbe del espacio extracelular (ver Eid et al., 2008). Además, numerosos estudios indican que los astrocitos son capaces de liberar glutamato a través de mecanismos dependientes de calcio ( $Ca^{2+}$ ), y que esta capacidad está incrementada en astrocitos del hipocampo con ELTM debido a factores proinflamatorios (Eid et al., 2008).

El papel que desempeña el GABA en la epilepsia es algo más complejo y paradójico que el del glutamato. Se ha reportado una reducción del 50% en el número de receptores postsinápticos GABAérgicos después del SE, la cual contribuye a la pérdida de inhibición sináptica (Naylor, 2010). Esta disminución puede deberse a una desensibilización por el incremento extracelular de GABA durante el SE, ya sea por un incremento en el disparo de neuronas o de células gliales (Naylor, 2010). Sin embargo, existe evidencia de estudios de pacientes con epilepsia y de modelos experimentales de epilepsia que sugieren que alteraciones en la red local de inhibición puede ocurrir como una consecuencia indirecta de la pérdida neuronal (Colder, Wilson, Frysinger, Chao, Harper y Engel, 1996). Además, como se mencionó arriba, al existir disminución en la GS (Eid et al., 2008), se presenta una preservación relativamente normal del ácido glutámico descarboxilasa, el cual se encarga de metabolizar el glutamato en GABA, sugiriendo un incremento en la proporción de inhibición/excitación en la región de la pérdida celular (Babb, Pretorius, Kupfer y Crandall, 1989; Colder et al., 1996).

Este incremento relativo de la red inhibitoria (neuronas GABAérgicas) es importante para la generación de crisis. El grupo de Avoli ha reportado la aparición de potenciales interictales lentos mediados por receptores de GABA en estudios *in situ* de rebanadas expuestas a un medio convulsivante (Avoli, D'Antuono, Louvel, Köhling, Biagini, Pumain et al., 2002). Estos potenciales lentos pueden producir una despolarización por un incremento en los niveles de potasio ( $K^+$ ) y posteriormente dar inicio a un evento ictal; además, estos potenciales, así como las descargas



ictales, pueden ser abolidos al administrarse el agonista del receptor opioide tipo  $\mu$  DAGO (Avoli, Barbarosie, Lucke, Nagao, Lopantsev y Köhling, 1996).

Por otro lado, un evento epiléptico no sólo es caracterizado por su repentino inicio y término, también por su ritmicidad (Fig. 2). Estudios *in vivo* revelan que este patrón hipersincrónico, característico de las crisis, está gobernado por la gran inhibición que sigue a las descargas paroxísticas (Witte, 2000). Este "marcapasos" ha sido relacionado con la zona de inhibición que rodea al foco epiléptico (Elger y Speckmann, 1983). Por todo esto, es importante tener en mente todos los cambios presentes en la epilepsia, relativos a la participación del GABA, para poder comprender mejor este desorden y considerar el tratamiento más adecuado.

La serotonina es otro de los neurotransmisores que ha sido relacionado con la epilepsia. Varios tipos de neuronas expresan alguno de los múltiples receptores de la familia de la serotonina en el Sistema Nervioso Central (SNC). La amplia expresión en estructuras del lóbulo temporal de alguno de los receptores a serotonina, así como su efecto electrofisiológico sobre la actividad neuronal (Barnes y Sharp, 1999) y el efecto antiepiléptico que tienen algunos agonistas y antagonistas de este neurotransmisor, hacen de la serotonina un factor importante en la comprensión del deterioro conductual y cognitivo que se relaciona a la epilepsia.

Los receptores a serotonina están agrupados en siete familias (5-HT<sub>1-7</sub>) que comprenden farmacológicamente y estructuralmente 14 subtipos de receptores distintos en los mamíferos (Barnes y Sharp, 1999). Con excepción del receptor del subtipo 5HT<sub>3</sub> que está acoplado a un canal iónico, los demás receptores median su acción por segundos mensajeros. La principal fuente serotoninérgica en el SNC es el núcleo (dorsal) del rafe, ubicado en el tallo cerebral. Múltiples estructuras del lóbulo temporal presentan algún tipo de receptor para la serotonina, como la corteza entorrinal, hipocampo, amígdala, neocorteza, etc. (Grünschlag, Haas y Stevens, 1997; Man, Mikheenko, Braesicke, Cockcroft y Roberts, 2012; Spannuth, Hale, Evans, Lukkes, Campeau y Lowry, 2011; Savic, Lindström, Gulyás, Halldin, Andréé y Farde, 2004; Rocha, Lorigados-Pedre, Orozco-Suárez, Morales-Chacón, Alonso-Venegas, García-Maeso et al., 2007; Theodore, Wiggs, Martinez, Dustin, Khan, Appel et al., 2012; Barnes y Sharp, 1999; Merlet et al., 2004). El efecto de la serotonina sobre cualquiera de esas estructuras puede generar una

hiperpolarización (inhibición) o una despolarización (excitación) de la membrana de las neuronas, al tener un efecto sobre la conductancia del potasio (Grünschlag et al., 1997), que depende del receptor a serotonina que se active (Barnes y Sharp, 1999). El efecto de hiperpolarización explica el efecto inhibitorio que puede producir la administración de agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en varios modelos experimentales al retrasar el establecimiento de crisis generalizadas, disminuir la presentación de SE, y por ende disminuir la tasa de mortalidad, e incrementar la refractoriedad a crisis generalizadas subsecuentes (López-Meraz, González-Trujano, Neri-Bazán, Hong y Rocha, 2005; Wada, Shiraishi, Nakamura y Koshino, 1997). Por otro lado, Rocha et al. (2007), reportaron una disminución en la fuerza de unión (*binding*) del receptor a serotonina 5-HT<sub>1A</sub> en las capas superficiales de la corteza cerebral de muestras de tejidos obtenidos de personas con ELTM, y un incremento en la fuerza de unión del receptor 5-HT<sub>4</sub> en las capas más internas, este último receptor tiene un efecto despolarizante (Barnes y Sharp, 1999) y puede estar relacionado con la propagación de las crisis epilépticas. Todos estos resultados remarcan la importancia de evaluar el papel de la interacción de los subtipos de receptores a serotonina en la ELT.

El papel de la dopamina y la norepinefrina (NE) en la epilepsia es controversial. Estudios tanto en humanos como en modelos animales han arrojado resultados contradictorios para estos neurotransmisores (Freitas, Aguiar, Vasconcelos, Sousa, Viana y Fonteles, 2005; Werhahn, Landvogt, Klimpe, Buchholz, Yakushev, Siessmeire et al., 2006; Rocha, Alonso-Vanegas, Villeda-Hernández, Mújica, Cisneros-Franco, López-Gómez et al., 2012; Takechi, Suemaru, Kawasaki y Araki, 2011; Fitzgerald, 2010). Recientemente, Rocha et al. (2012) describieron un incremento en la expresión y en la fuerza de unión del receptor dopaminérgico D1 en pacientes con ELTM en comparación con personas con epilepsia secundaria por tumor o lesión. Además, reportaron una correlación directamente proporcional entre la fuerza de unión del receptor D2 y la edad de inicio de la epilepsia; es decir, a mayor edad de inicio de la epilepsia existe un aumento en la fuerza de unión de este receptor. Probablemente este incremento en los primeros momentos sea algún mecanismo de inhibición (Rocha et al., 2012). Sin embargo, este resultado contradice los de Werhahn et al. (2006), quienes reportan un decremento en la fuerza de unión del receptor D2/D3. Por otro lado, Freitas et al. (2005) describen una

disminución significativa tanto en la fuerza de unión del receptor D1 como en el D2 en un modelo SE inducida químicamente, y ningún cambio en los niveles de expresión de ninguno de estos receptores.

En cuanto a la NE, aún existe mucho debate sobre su posible papel anticonvulsivante o proconvulsivante; aunque todo parece indicar que el efecto final por la administración de cualquier agonista o antagonista de la NE depende de la dosis del fármaco (Fitzgerald, 2010). Además, se ha descrito que la estimulación del nervio vago produce su efecto anticonvulsivo por la activación del locus coeruleus y el subsecuente incremento de NE, principalmente en el hipocampo (Fornai, Ruffoli, Giorgi y Paparelli, 2011; Raedt, Clinckers, Mollet, Vonck, El Tahry, Wyckhuys et al., 2011; revisar sección 1.4). Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo exacto por el cual la NE puede tener un efecto pro- o anticonvulsivo.

Otro mecanismo que se ve afectado en la epilepsia y que demuestra ser de importancia es el del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA). La actividad del eje HPA es puesta en funcionamiento por la secreción del factor liberador de corticotropina (FLC) y de la vasopresina liberadas por el núcleo paraventricular del hipotálamo, que a su vez estimulan la liberación de la hormona adrenocorticotropina (HACT) de la pituitaria, la cual finalmente estimula a la corteza adrenal para la liberación de glucocorticoides (cortisol en humanos y corticosterona en roedores). Los glucocorticoides cierran el ciclo regulando el eje por medio de una retroalimentación negativa a nivel de la pituitaria, hipotálamo y algunas estructuras límbicas como el hipocampo, amígdala y septum; todo esto a través de dos receptores a corticosteroides: el receptor mineralocorticoide (RM) y el receptor glucocorticoide (RG). Este eje suele servir como un regulador del estrés (Pariante y Lightman, 2008; Barden, 2004) y su desregulación se ha asociado a diversos trastornos neuropsiquiátricos como la depresión mayor.

En el 2004, Zobel, Wellmer, Schulze-Rauschenbach, Pfeiffer, Schnell et al., reportaron un deterioro en el control inhibitorio del eje HPA en personas con epilepsia, y, por ende, un incremento en los niveles de cortisol, FLC y HACT. Además, se ha correlacionado un incremento en la frecuencia de las crisis con altos niveles de estrés (Temkin y Davis, 1984). El eje HPA puede ser regulado por la NE y el receptor GABA<sub>A</sub> (Radley, Williams y Sawchenko, 2008; Mikkelsen, Bundzikova,

Larsen, Hansen y Kiss, 2008) que a su vez regula la inhibición neuronal del hipocampo y la excitación de la amígdala por medio de los RGs, y la excitación del hipocampo por medio de los RMs (Duvarci y Paré, 2007; revisar Jöels y Kloet, 1992), mientras que regula los niveles de serotonina en la corteza prefrontal medial por medio del FLC (Forster, Pringle, Mouw, Vuong, Watt, Burke et al., 2008). Mientras tanto, en modelos experimentales de estimulación eléctrica, la administración de FLC y de corticosterona puede acelerar el establecimiento de un foco epiléptico (Weiss, Post, Gold, Chrousos, Sullivan, Walker et al., 1986; Karst, Kloet y Jöels, 1999; Taher, Salzber, Morris, Rees y O'Brien, 2005). Esta desregulación del eje HPA puede estar relacionada con el deterioro emocional en personas con epilepsia (Dominian, Serafetinides y Dewhurst, 1963).

En resumen, la epilepsia (del lóbulo temporal) suele ser caracterizada por desequilibrio de neurotransmisores y neuromoduladores capaces de regular la actividad neuronal. Sin embargo, aún hacen falta estudios para comprender las causas y los mecanismos por los cuales actúan estas desregulaciones para poder proponer un tratamiento adecuado para las personas que padecen de este trastorno. Una vez que se ha diagnosticado la epilepsia, el especialista debe escoger el tratamiento más adecuado para el paciente.

#### **1.4. De los tratamientos para la epilepsia**

En la actualidad existen múltiples alternativas para tratar la epilepsia, las cuales pueden ser farmacológicas, quirúrgicas, estimulación eléctrica focal, estimulación eléctrica general, estimulación magnética y terapias dietéticas. De entre esta amplia gama de tratamientos, el que se escoge como primer tratamiento por excelencia es el de los fármacos; sólo cuando el paciente no responde a varios fármacos es que se usan las otras opciones. Sin embargo, los mecanismos de acción, tanto de los fármacos como de las demás opciones, se conocen parcialmente.

Existen ciertos criterios o requisitos que un antiepiléptico debería cumplir para poder ser considerado un antiepiléptico ideal. Dichos requisitos son (Martínez de Muñoz, 1989):

-Etiología. Atacar la causa de la epilepsia

- Especificidad. Actuar específicamente o sobre la causa de la epilepsia o sobre el foco epiléptico para impedir su propagación
- Biofarmacología. Adecuado equilibrio entre la absorción, biotransformación y eliminación (específico para fármacos)
- Espectro de acción. Entre mayor sea su espectro de acción podría ser utilizado antes de establecer el diagnóstico diferencial
- Margen de seguridad. Se deben conocer bien los efectos tóxicos; de preferencia que el fármaco sea lo menos tóxico y lo más efectivo posible
- Monoterapia. Es preferible usar únicamente una sola terapia para reducir la interacción farmacológica
- Comportamiento. Es importante que la terapia antiepiléptica no trastorne de modo significativo la conducta del paciente, y lo excluya como sujeto social
- Dependencia y adicción. El tratamiento no debe producir dependencia (física y/o psíquica) ni adicción (principalmente el tratamiento farmacológico)
- Costo. Debido a que el tratamiento debe ser duradero, se debe escoger el de menor costo pero mayor efectividad.

Desafortunadamente, ningún tratamiento en la actualidad cumple con todos estos requisitos.

Los fármacos antiepilépticos (FAE) son el primer tratamiento en ser utilizado. Los FAE tienen su efecto sobre las crisis (por esto quizá deberían ser mejor llamados anticonvulsivos) al actuar sobre la membrana neuronal y la función sináptica modificando la excitabilidad neuronal o la inhibición, aunque no se conoce el mecanismo exacto por el que realizan su efecto. Los mecanismos de acción más importantes que se conocen son (White, 1999):

- Limitar el disparo repetitivo sostenido a través de una acción en los canales de Na<sup>+</sup> sensibles al voltaje

- Incremento en la inhibición mediada por GABA
- Reducción en los canales de calcio sensibles al voltaje
- Reducción de la excitación mediada por glutamato.

Además, podrían tener algún efecto sobre marcadores inflamatorio, otro tipo de canales iónicos o sobre algún otro neuromodulador (revisar O'Dell, 2012), e incluso pueden compartir más de un mecanismo de acción.

Cerca del 50% de pacientes diagnosticados se vuelven libres de crisis con el primer FAE y a los demás pacientes se les suele administrar más de un FAE; sin embargo, aproximadamente un 20% de esas personas con politerapia sufren de crisis que no son controladas por los FAE, clasificándolos como *médicamente intratables, refractarios o farmacorresistentes* (Engel, 2001). Estos pacientes suelen ser tratados por alguna de las otras posibilidades, siendo la cirugía resectiva la opción más común para casos adecuadamente seleccionados.

El candidato *ideal* a la lobectomía anterotemporal debe tener ELMT con una actividad de EEG ictal unilateral y resultados de imagenología que sugieran una esclerosis ipsilateral (Vale, Pollock y Benbadis, 2012). Aproximadamente 65% de los pacientes que pasan por la cirugía se vuelven libres de crisis y un 86% de todos los casos tienen una mejoría significativa (Engel, Wiebe, French, Sperling, Williamson, Spencer et al., 2003).

Desafortunadamente, alrededor de uno de cada cuatro pacientes que pasan por la cirugía resectiva fallan en alcanzar una mejoría en el control de las crisis (Bonilha et al., 2012). Aunque aún no se cuentan con los medios necesarios para predecir quiénes pueden llegar a ser libres de crisis o no, en general hay tres razones principales del por qué la cirugía resectiva puede fallar; a saber: resección incompleta del foco epiléptico, inexactitud en la localización y/o mapeo del foco epiléptico y la aparición de un nuevo foco y/o la aparición de un área epileptogénica oculta (Vale et al., 2012). El uso de técnicas de imagenología y una evaluación neuropsicológica repetida, son necesarias para un diagnóstico más preciso del área a ser removida.

La dieta cetogénica es otro tratamiento comúnmente utilizado para la epilepsia refractaria, especialmente en epilepsias pediátricas (Jiang, Yang, Wang, Ding, Guo, Zhang et al., 2012). La dieta cetogénica se basa en la sustitución de los hidratos de carbono de la dieta por lípidos como fuente de aporte energético. Al restringir el consumo de hidratos de carbono se elimina la principal fuente de glucosa de la dieta y se condiciona la adaptación bioquímica del organismo al ayuno (Vicente-Hernández, García García, Gil Nagel, López Muñoz y Álamo, 2007).

El mecanismo de acción de la dieta parece ser múltiple y muy distinto al de los demás tratamientos, aunque en general se considera que actúa aumentando los niveles de GABA (Vicente-Hernández et al., 2007) y aumentando la inhibición rápida (Bough, Schwartzkroin y Rho, 2003), así como un efecto neuroprotector (Jiang et al., 2012). Sin embargo, existen varias preparaciones que se deben realizar previo al inicio de este tratamiento, varios estudios, indicaciones y contraindicaciones; así como la consideración de los efectos secundarios importantes tras una exposición prolongada (Lee y Kossof, 2011). Debido a esto, se debe de hacer un seguimiento riguroso de la salud del paciente.

La neuroestimulación es otro tipo de tratamiento que ha resultado ser muy útil para tratar a las personas con epilepsia refractaria. Los diferentes abordajes para la neuroestimulación dependen de la región que servirá de blanco y la vía de estimulación que se aplique (Saillet, Langlois, Feddersen, Minotti, Vercueil, Chabardés et al., 2009). La finalidad de la neuroestimulación es evitar la propagación de las crisis o interferir con la zona epileptogénica, ya sea actuando de manera remota en sistemas de control por medio de la estimulación del nervio vago, estimulación cerebral de núcleos profundos o terapia electroconvulsiva, o por medio de la estimulación repetitiva magnética transcraneal o de la estimulación cortical.

Uno de los métodos de neuroestimulación no invasiva es la estimulación repetitiva magnética transcraneal (ERMT). En la ERMT, un pulso de campo magnético de baja frecuencia (<1 Hz) es liberado en el cráneo del paciente y genera un campo eléctrico en la subyacente corteza cerebral, y la cantidad de energía utilizada es la cantidad mínima requerida para activar la banda motora de un individuo en particular (umbral motor) (O'Reardon, Peshek, Romero y Cristancho, 2006). Sin embargo, este tratamiento suele ser más efectivo en pacientes con un

foco cortical (revisar Sallet et al., 2009). Además, Joo, Han, Chung, Cho, Seo et al. (2007) reportan que la ERMT tiene un efecto significativo sobre las espigas interictales más que en los periodos ictales. El mecanismo por el cual actúa la ERMT es igualmente desconocido pero se ha sugerido que la ERMT de baja frecuencia de la corteza motora produce una reducción transitoria en la excitabilidad neuronal (Tassinari, Cincotta, Zaccara y Michelucci, 2003), posiblemente por su efecto sobre los mecanismos serotoninérgicos (O'Reardon et al., 2006), pero aún queda mucho por ser investigado para comprender su modo de acción y su utilidad para tratar la epilepsia.

La estimulación eléctrica ha sido uno de los tratamientos más utilizados para tratar tanto la epilepsia como desórdenes psiquiátricos a lo largo de la historia. De entre este tipo de tratamientos, la terapia electroconvulsiva (TEC) ha sido una de las más utilizadas, a pesar de su imagen pública negativa. Sin embargo, en años recientes se ha tratado de abogar a favor del uso de la TEC para tratar el SE (Kellner y Fink, 2009). Su mecanismo de acción abarca un amplio espectro; se han reportado cambios tanto en el sistema GABAérgico como en el monoaminérgico, también mecanismos de neuroplasticidad y cambios en la liberación de péptidos hipotalámicos (Kellner y Fink, 2009; Merkl, Heuser y Bajbouj, 2009). Aunque aún hacen falta más estudios para analizar sus efectos secundarios sobre la memoria, ya que uno de los efectos de la TEC es la amnesia.

Por otro lado, la estimulación cerebral profunda (ECP) se ha vuelto una herramienta importante para el tratamiento de la epilepsia en personas con epilepsia refractaria y que no son candidatos viables para la cirugía resectiva debido a la localización del foco epiléptico. Las estructuras que han dado resultados positivos en estudios clínicos y experimentales con estimulación profunda son: núcleo anterior del tálamo, cerebelo, hipocampo, núcleo subtalámico, núcleo centromedial del tálamo, núcleo caudado, substancia nigra pars reticulata, complejo amigdalohipocampal y núcleo del tracto solitario (Magdaleno-Madrigal, Valdés-Cruz, Martínez-Vargas, Martínez, Almazán-Alvarado, Fernández-Mas y Fernández-Guardiola, 2002; Shi, Luo, Woodward y Chang, 2006; Tyrand, Seeck, Spinelli, Pralong, Vulliémoz, Foletti et al., 2012; revisar, Zhong, Yu, Zhang, Wang y Tan, 2011); aunque otros estudios han propuesto otros sitios blanco como el núcleo



pedúnculo pontino y el cerebro medio dorsal (Okada, Negishi y Nagaya, 1989; Shehab, Simkins, Dean y Redgrave, 1995), los cuales fueron estimulados químicamente.

El mecanismo de acción de la ECP sigue siendo una incógnita, sin embargo, se ha considerado que tiene un efecto inhibitorio en la actividad neural, así como también puede producir depresión en la actividad sináptica (revisar, Zhong et al., 2011), inhibiendo o excitando estructuras que bloquean la propagación de la descarga ictal (Shi et al., 2006) o activando dichas estructuras por vías secundarias (Magdaleno-Madrigal et al., 2002). Cualquiera que sea el mecanismo de acción, todo parece indicar que éste puede depender de la estructura que se estimule o incluso de los parámetros utilizados (Tyrand et al., 2011).

Desde principios de los años 90 la estimulación del nervio vago (ENV) se ha convertido en un tratamiento aceptado ampliamente para la epilepsia refractaria; sin embargo, así como con la ECP y todos los demás tratamientos AE, aún no se comprende bien su mecanismo de acción. Su acción se ha imputado al efecto que tiene sobre estructuras antiepilépticas como el cerebelo, el locus coeruleus, tálamo, etc., y al efecto que tiene éstas mismas en los sistemas monoaminérgicos (Fernández-Guardiola, Martínez, Valdés-Cruz, Magdaleno-Madrigal, Martínez y Fernández-Mas, 1999; Ben-Menachem, 2002).

En conclusión, aún se está muy lejos de poder encontrar una cura para la epilepsia y aunque existen múltiples opciones de tratamiento, ninguno se puede considerar como 100% efectivo. Aún hacen falta más investigaciones que nos permitan comprender mejor los mecanismos neuronales relacionados con el inicio de la epilepsia para proponer un tratamiento adecuado y accesible para la población.

### **1.5. Del hombre al animal**

Uno de los métodos más socorridos para estudiar los mecanismo subyacentes de la epilepsia, así como para poner a prueba los posibles efectos pro o antiepilépticos de algunos tratamientos, es por medio del uso de modelos animales.

Existe una gran variedad de modelos animales y su uso con propósitos específicos debe de cumplir con ciertos criterios, los cuales son los siguientes (Löscher, 1997):

- a) El tipo de crisis debe ser similar en su fenomenología clínica a las crisis que ocurren en la epilepsia humana. Los tipos de crisis que son resistentes a tratamientos médicos serían los más importantes para estudiar
- b) Las crisis en el modelo deben ser asociadas con actividad paroxística en el EEG para permitir una evaluación de los efectos de la droga, u otro tratamiento, en ambas manifestaciones, conductual y electrográfica
- c) Mostrar sensibilidad específica a los antiepilépticos estándares
- d) El modelo debe permitir estudios de largo plazo de la eficacia de los anticonvulsivos.

Aunque no todos los modelos cumplen en su totalidad con los criterios, el criterio "a" es uno de los más difíciles de cumplir debido a su dificultad para medir en animales.

Los modelos animales pueden emular a la epilepsia o únicamente a las crisis epilépticas. Debido a su simplicidad, los modelos agudos o de crisis epilépticas (Löscher, 2002) son los más utilizados para poner a prueba posibles nuevos fármacos con potencial anticonvulsivo (Löscher, 2002). En cambio, los modelos crónicos o epilépticos, pueden dividirse, dependiendo de su etiología, en: metabólico/estructural (sintomática) o en genética (idiopática). Para el caso de los modelos crónicos y los agudos, las crisis o la epilepsia pueden ser inducidas por medios eléctricos o químicos. La diferencia radica en la capacidad del método para generar epileptogénesis, aunque en el caso del modelo de pentilenetetrazol (PTZ), éste puede ser agudo o crónico dependiendo de la dosis aplicada (Hansen, Sperling y Sánchez, 2004). Por otro lado, los modelos genéticos pueden ser por mutaciones espontaneas o inducidas (tabla 6). Aunque existen varios modelos para distintos tipos de epilepsia, aquellos que tienen similitud con la epilepsia límbica o del lóbulo temporal son los más utilizados, debido a la resistencia a los tratamientos que suelen presentar las personas que padecen este tipo de epilepsia.

De entre toda la variedad de modelos animales existentes, los más usados para estudiar la ELT son los de SE y el kindling. Ambos modelos presentan grandes ventajas para el estudio de los mecanismos relacionados con la ELT, aunque cada uno presenta sus características únicas.

Tabla 6. Visión general de los modelos crónicos de epilepsia

<i>Modelos de epilepsia adquirida (metabólica/estructural)</i>	
Con inducción eléctrica	Kindling  Modelos post-estatus en el cual la epilepsia se desarrolla después de un <i>status epilepticus</i> inducido eléctricamente
Con inducción química	Modelos post-estatus en el cual la epilepsia se desarrolla después de un <i>status epilepticus</i> inducido químicamente (v.g. pilocarpina y modelos de epilepsia por kainato)
<i>Modelos de epilepsia genética</i>	
Mutaciones espontáneas en diversas especies animales	Animales mutantes con epilepsia refleja  Animales mutantes con crisis espontáneas recurrentes
Mutaciones inducidas en ratones	Ratones transgénicos o <i>knock-out</i>

(Modificado de Löscher, *Epilepsy Research*, 2002, 50, 105-123)

El SE puede ser causado por la administración sistémica o focal de un químico convulsivo, como la pilocarpina o el ácido kaínico (Velíšek, 2006; Xie, Sun, Qiao, Lu, Wei, Na et al., 2011) o por la estimulación eléctrica de larga duración (Niebauer y Gruenthal, 1999; Coulter, McIntyre, y Löscher 2002). Después de un periodo silente posterior al SE, el cual puede durar entre 3 y 4 semanas, se presentan crisis espontáneas, focales o generalizadas (Löscher, 2002). Además, la duración del SE inducido es crucial para el establecimiento del proceso epileptogénico; por ejemplo, cuando el SE es interrumpido después de 30 minutos de haberse iniciado, no se desarrollan crisis espontáneas (Lemos y Cavalheiro, 1995). Debido a las múltiples facetas por las que pasa una rata en el modelo de SE (*status epilepticus*, epileptogénesis y crisis espontáneas), el modelo por inducción química es muy útil para el estudio de posibles tratamientos antiepilépticos sobre cualquiera de las fases, ya sea por separado o en conjunto. Sin embargo, sus desventajas son que la administración sistémica presenta una alta tasa de mortalidad, lo que hace que se les administre diazepam para disminuir las

probabilidad de que mueran las ratas debido al estatus (Löscher, 2002); la expresión de crisis espontáneas es impredecible, lo que provoca que se tengan que realizar registros continuos y de larga duración durante un tiempo indeterminado y el daño neuronal suele ser más extenso que el que se puede observar en pacientes con ELT (Morimoto, Fahnestock y Racine, 2004).

El *kindling* eléctrico (KE) es un fenómeno en el cual la exposición repetida a estimulaciones eléctricas subconvulsivas resulta en un desarrollo e intensificación progresiva de crisis motoras (Goddard et al., 1969). Los cambios conductuales que se observan durante el desarrollo del *kindling* pueden ser caracterizados en distintos estadios descritos por Racine (1972b). Estos cambios conductuales son acompañados por un aumento en la duración, amplitud y frecuencia de espigas en las post-descargas (PD) focales (Racine, 1972b). Además, el umbral para la generación de las PDs suele disminuir a lo largo del *kindling*, así como también varios días después de haberse dejado de estimular o incluso meses, cuando se realiza la prueba *post-kindling*, indicando un posible efecto permanente de sensibilización de las redes neuronales (Racine, 1972a).

Desde su descubrimiento, el KE ha sido aceptado como un modelo de epilepsia y utilizado para la evaluación preclínica de múltiples drogas antiepilépticas; además, su similitud en respuesta a los antiepilépticos, comparado con pacientes con ELT y la facilidad para ver su efecto sobre crisis focales o generalizadas, así como de sus efectos sobre distintos mecanismos y estructuras, hacen de este modelo una valiosa herramienta para el estudio de la epilepsia (Löscher, 2002).

Las ventajas que tiene el KE para la investigación de la epilepsia son: tener una activación focal precisa, el desarrollo de la epileptogénesis es observable, el patrón de la propagación de las crisis y la generalización son fácilmente monitoreables, los periodos interictales, ictales y postictales son fácilmente manipulables, los cambios son aparentemente permanentes y las crisis se pueden generar a voluntad del investigador (Goddard, 1969, revisar Löscher, 2002 y Morimoto, 2004). Debido a esto es que el KE se considera un modelo adecuado para investigar los mecanismos relacionados con la epilepsia.

Son múltiples los cambios que se pueden observar durante el proceso del KE. Liu y Leung (2003) describen un incremento en la corriente mediada por receptores GABA<sub>B</sub> a través de múltiples mecanismos presinápticos en el *kindling* parcial del hipocampo, sugiriendo que es un mecanismo inhibitorio en respuesta a las estimulaciones repetidas para mantener una estabilidad neuronal. También se ha sugerido que los receptores muscarínicos M1 pueden jugar un rol importante en el desarrollo del *kindling* (Eskazan, E., Aker, R., Onat, F., Köseoglu, Gören y Hasanoglu, 1999); así como la serotonina (Wada et al., 1997). Además, Sato, Yamada, Morimoto, Uemura y Kuroda (1998) encuentran un aumento en la expresión de *c-fos* en la corteza perirrinal, amígdala, corteza piriforme, corteza entorrinal y corteza insular ipsilateral al foco en el *kindling* amigdalino parcial; un incremento en amígdala bilateral, corteza límbica y neocorteza ipsilateral y corteza perirrinal, corteza temporal y parietal contralateral al foco en el *kindling* de la corteza perirrinal; mientras que en el *kindling* hipocampal sólo se vio un incremento en el giro dentado bilateral, sugiriendo que los cambios pueden variar dependiendo del sitio del foco epiléptico. Para el caso de las crisis generalizadas, se ha encontrado un incremento en la expresión de *c-fos* en amígdala bilateral, corteza límbica, neocorteza, giro dentado bilateral y locus coeruleus, aunque estos resultados también pueden variar dependiendo de la estructura donde se localice el foco o al número de crisis generalizadas que produzcan (Sato et al., 1998; Silveira, Liu, de LaCalle, Lu, Klein, Holmes et al., 1998). Sin embargo, se puede observar que las estructuras que parecen ser de vital importancia para el KE y su generalización, independientemente del sitio del foco, son la corteza perirrinal y la amígdala (Le Gal La Salle y Feldblum, 1983; Sato et al., 1998; revisar, Morimoto et al., 2004); esta última es importante por los efectos que puede tener sobre el estado emocional de los pacientes (Adamec y Morgan, 1994; Thomas y Gunton, 2011; Kalynchuck, 2000). También se han descrito cambios en el sistema GABAérgico (Löscher y Schwark, 1987) y en la expresión de los genes de los receptores muscarínicos M1 y M3 (Mingo, Cottrell, Mendonça, Gombos, Eubanks y Burnham, 1998), así como una sensibilidad a cambios en los niveles de serotonina (Wada et al., 1997). Por todo esto es que se puede considerar al modelo del KE como una de las herramientas más adecuadas para estudiar a la epilepsia y sus fenómenos subyacentes.

## **SEGUNDO CÍRCULO: LA DEPRESIÓN**

Demand the antidote  
To rescue this stranded soul...

**Becoming Cold (216), Mushroomhead**

La depresión es un estado transitorio del humor experimentado por casi todo individuo en algún momento de su vida, generalmente en respuesta a los eventos estresantes de la vida, y se caracteriza por: anhedonia, desesperanza, tristeza, sentimientos de culpa e ideaciones suicidas (American Psychiatric Association, 2002). La Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que para el año 2020 la depresión será la segunda causa de incapacidad a nivel mundial, sólo después de las enfermedades del corazón (Bylund y Reed, 2007). Se ha propuesto que en un 40-50% de los casos son de origen genético, a pesar de desconocerse los genes específicos involucrados. Mientras que en 50-60% restante se cree que es debido a traumas infantiles, estrés emocional, enfermedades físicas e incluso infecciones virales (Berton y Nestler, 2006).

A pesar de su importancia y considerable impacto a futuro, es poco el interés que se muestra y poco lo que se sabe sobre su fisiopatología, en comparación con otros trastornos multifactoriales como la diabetes tipo 2. Esto quizá se deba en parte a las dificultades que existen para observar los cambios patológicos en el cerebro a diferencia de otros órganos; quedando así a disposición de estudios con técnicas de imagen no invasivas, de altos costos y numerosas limitantes (Miller, Brennan, Ogden, Oquendo, Sullivan, Mann et al., 2009; Shamim, Hasler, Liew, Sato y Theodore, 2009). De igual forma, está la dificultad por obtener un modelo animal válido para el estudio de la depresión, debido a la dificultad para medir sus rasgos característicos, como la tristeza, el sentimiento de culpa y las ideaciones suicidas (Bylund y Reed, 2007). La investigación de los factores fisiológicos relacionados a la depresión y la búsqueda por modelos animales válidos son necesarias para una mejor comprensión de este trastorno y poder mejorar su tratamiento.

## **2.1. Una historia de melancolía**

Los datos más antiguos que mencionan a los desórdenes afectivos podrían ser los descritos por Hipócrates (460-370 a. C.), de lo que entonces se conocía como melancolía, caracterizándola con la aversión a la comida, irritabilidad, cansancio y somnolencia sugiriendo que un prolongado miedo o tristeza pueden transformarse en melancolía (Polaino-Lorente, 1985). Por otro lado, Galeno de Pérgamo (129-200 d. C .) considera que se debe de establecer si la melancolía es un síntoma o un estado fisiológico. Mientras, en el siglo V, Caelius Aurelianus

describe que los síntomas que preceden a la aparición de la melancolía son la ansiedad, silencio, rechazo y hostilidad hacia la propia familia. Posteriormente, durante el periodo de la Edad Media, la melancolía se conceptualiza como acedia y pasa a ser por un tiempo un vicio capital más, hasta que Santo Tomás le da un sentido psicológico señalándola como un desorden de la vida emocional, un desequilibrio humoral. Para el siglo XV y XVI, la melancolía sustituye a la acedia, y la sintomatología pasa a ser ahora la pena, el desaliento y la desesperación (Polaino-Lorente, 1985).

Durante la segunda mitad del siglo XIX se realizaron esfuerzos para considerar a la melancolía como un desorden primario afectivo, sin embargo, no se logró un gran éxito y se le consideró más como un desorden del intelecto, incluyendo también a la manía (Berrios, 1985). Sin embargo, Albert Mairé, psiquiatra francés influenciado por los estudios localizacionistas del cerebro, muy populares en ese siglo, buscó la correlación de los estados del ánimo con estructuras específicas del cerebro; encontrando cambios en el lóbulo temporal, hipotetizó que esta área puede relacionarse con el sentimiento primario de tristeza. Por otro lado, a finales del siglo XIX, Sigmund Freud, en una carta dirigida a su amigo Fliess, intentó dar una explicación neurológica a la melancolía; pero, al no poderla explicar de manera satisfactoria en 1915 cambió su explicación por una más psicológica, describiéndola como un estado del ánimo causada por una desazón profundamente dolida, una cancelación del interés por el mundo exterior, la pérdida de la capacidad de amar, la inhibición de toda productividad y una rebaja en el sentimiento de sí que se exterioriza en autorreproches y autodenigraciones y se extrema hasta una delirante expectativa de castigo (Freud, 1895; Freud, 1915). Esta descripción de la sintomatología es muy parecida a la que posteriormente se establecerá como sintomatología característica de la depresión mayor.

Con la primera clasificación psiquiátrica introducida por Kraepelin a principios del siglo XIX, las alteraciones afectivas se reunieron en el grupo de locura maniaco-depresiva. Esta primera clasificación, aunque no muy exacta aún, dio las bases para buscar una mejor y más adecuada clasificación de los trastornos afectivos, los cuales abarcan un amplio espectro. Este arduo trabajo dio como resultado el manual



de diagnóstico estadístico (DSM por sus siglas en inglés) de los trastornos psiquiátricos.

## **2.2. ¿Estar o no estar deprimido?**

La etiología de la depresión, puede ser debida a un amplio rango de adversidades ambientales como la pérdida del trabajo, dificultades maritales, problemas de salud mayores, pérdida de relaciones personales cercanas; dificultades en la infancia como abusos físico y/o sexuales, una pobre relación padres-hijo, conflictos entre los padres y divorcio; ciertos rasgos de la personalidad como el neuroticismo, un rasgo de la personalidad estable que refleja la predisposición a desarrollar un disgusto emocional bajo situaciones estresantes; y también existen factores genéticos que pueden predisponer a un sujeto a la depresión (Fava y Kendler, 2000).

De acuerdo con el DSM IV, los trastornos afectivos se pueden dividir en trastornos depresivos, trastornos bipolares y dos trastornos basados en la etiología: trastornos del estado de ánimo debido a enfermedad médica y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. A su vez, los trastornos depresivos se dividen en: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado (American Psychiatric Association, 2002).

La depresión es un estado del ánimo pasajero experimentado virtualmente por todas las personas en algún momento de su vida, mientras que el desorden depresivo mayor es una condición médica debida a un deterioro en el estado del ánimo, y se caracteriza por una amplia gama de signos y síntomas muy particulares, que incluyen anormalidades del afecto y el ánimo, funciones neurovegetativas, funciones cognitivas y actividades psicomotoras (American Psychiatric Association, 2002).

Un diagnóstico aceptado y estandarizado es importante para la distinción entre la depresión común y el desorden depresivo mayor (DDM), uno de estos criterios para el diagnóstico más aceptados por el mundo es el que ha establecido el DSM; el cual establece que la característica esencial de un episodio depresivo mayor es un periodo de al menos dos semanas durante el cual hay un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades

(anhedonia); esto es, comparándolo con su estado previo al episodio. Además, el sujeto debe mantener casi todo el día, durante dos semanas consecutivas, cuatro de los síntomas más característicos de este desorden (ver tabla 7), los cuales le produzcan un deterioro significativo de los aspectos clínico, laboral o social (American Psychiatric Association, 2002).

El suicidio es uno de los síntomas más importantes en la depresión debido a su obvio impacto en la vida del paciente. Arriba del 15% de los pacientes con depresión severa cometen suicidio y su tasa de incidencia no varía entre países desarrollados o países en desarrollo (Stahl, 2000; Nock, Hwang, Sampson, Kessler, Angermeyer, Beautrais et al., 2009; Borges, Nock, Medina-Mora, Hwang, y Kessler, 2010). Ya que es difícil reconocer a las personas en riesgo de cometer suicidio, se hace importante realizar un diagnóstico y un seguimiento adecuado del paciente.

### **2.3. La depresión, ¿una enfermedad neurológica?**

Debido a la heterogeneidad de la depresión, su estudio desde una perspectiva neurobiológica ha sido complicado y sus resultados tan variables dan muestra de ello.

Por su relación en la regulación de las emociones, recompensa y de las funciones ejecutivas, y por el efecto que tienen los antidepresivos en las estructuras del sistema límbico, éste se ha vuelto un blanco común para el estudio de la depresión (Malykhin, Carter, Seres y Coupland, 2010). Por esto, es importante estudiar la interacción del sistema límbico con otras estructuras, como las corticales con las que tiene estrechas conexiones.

El hipocampo es una de las estructuras más fuertemente relacionada con la depresión. Estudios morfológicos han descrito una disminución en el volumen del hipocampo en pacientes con depresión (Malykhin et al., 2010; Gold, Kern, O'Connor, Montag, Kim, Yoo, et al., 2010; Stockmeier, Mahajan, Konick, Overholser, Jurjus, Meltzer, et al., 2004; Lorenzetti, Allen, Fornito y Yücel, 2009). Esta disminución se ha correlacionado negativamente con la duración de la depresión (Lorenzetti, et al., 2009). Resultados similares se han encontrado en otras estructuras como la amígdala, la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y los ganglios basales (revisado en Lorenzetti, et al., 2009) y al igual que el hipocampo, todas están

correlacionadas con la severidad de la depresión (Lorenzetti, et al., 2009); por lo que se sugiere que este decremento en el volumen es más un efecto de la depresión que una causa.

Tabla 7. Criterios para el episodio depresivo mayor

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

**Nota:** No incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

- 1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto).  
**Nota:** en los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable
- 2) disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)
- 3) pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.  
**Nota:** En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables
- 4) insomnio o hipersomnía casi cada día
- 5) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observables por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
- 6) fatiga o pérdida de energía casi cada día
- 7) sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)
- 8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
- 9) pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

(Tomado de: *American Psychiatry Assosiation, DSM-IV TR, 2002*)

Estudios histopatológicos sugieren que la disminución en el volumen de estas estructuras se debe a una disminución en la densidad glial para la corteza orbitofrontal, corteza anterior cingulada y amígdala (Rajkowska, Miguel-Hidalgo, Wei, Dille, Pittman y Meltzer, 1999; Cotter, Mackay, Landau, Kerwin y Everall, 2001; Bowley, Drevets, Ongur y Price, 2002) y un decremento en el tamaño del soma de las neuronas piramidales en el hipocampo (Stockmeier et al., 2004). Además, no todas las investigaciones han encontrado diferencias significativas en el volumen del

hipocampo ni de la amígdala en pacientes depresivos comparados con controles (Keller, She, Gomez, Garret, Solvason, Reiss et al., 2008; Munn, Alexopoulos, Nishino, Babb, Flake, Singer et al., 2007). Esto puede ser debido a que hay muy pocas investigaciones que han utilizado un grupo de depresivos medicados y uno de depresivos libres de medicamento (Kuhn y Huff, 2010). Igualmente, estas diferencias pueden ser debidas al tipo de depresión o a la edad (Keller et al., 2008; Li, Ji, Jiang, Liu, Zhang, Fan et al., 2009). Con todo esto en mente, se debe tener cautela para considerar a este deterioro cerebral como un factor importante en la depresión, y más investigaciones son necesarias para determinar si su presencia en esta enfermedad es una causa o un efecto.

Por otro lado, estudios funcionales han señalado un cambio recíproco entre estructuras límbico-corticales, relacionadas con el mantenimiento de una homeostasis emocional y la atención (Mayberg, 1997; Mayberg, Liotti, Brannan, McGinnis, Mahurin, Jerabek et al., 1999). También, Starkstein, Robinson, Berthier, Parikh y Price (1988) reportan una mayor incidencia de depresión en pacientes que sufrieron una lesión en los ganglios basales debido a una apoplejía, sugiriendo que este cambio del ánimo se debía a una interrupción de la inervación amino biogénica hacia la corteza frontal. Estos resultados indican un papel importante entre las vías conectoras más que las estructuras en sí para la manifestación de los síntomas de la depresión.

#### **2.4. Neuroquímica de la depresión**

La neuroquímica de la depresión es muy variada y abarca una amplia gama de neuromoduladores. Intentar explicar la fisiopatología de la depresión por el cambio en los niveles de sólo un par de estos neuromoduladores es una idea simplista que conlleva a generar múltiples errores en la comprensión de la depresión.

La principal hipótesis para explicar la depresión y para la búsqueda de tratamientos antidepresivos es la hipótesis monoaminérgica, la cual indica que la depresión se debe a un decremento en la función de las monoaminas en el cerebro. Esta serendipia ocurrió cuando se descubrió que ciertos fármacos usados para tratar la tuberculosis también mejoraban el ánimo de los pacientes. Subsecuentes

investigaciones encontraron que estos fármacos tenían una actividad inhibitoria de la monoamino oxidasa (MAO), que se encarga de eliminar el exceso de las sustancias transmisoras monoaminérgicas en el interior de los botones terminales. De igual forma se descubrió que la reserpina, un un viejo antihipertensivo, puede producir síntomas depresivos debido a que depleta los depósitos monoaminérgicos (Krishnan y Nestler, 2008). A partir de estos descubrimientos es que se han ido generando toda una gama de antidepresivos que actúan aumentando la cantidad de monoaminas, principalmente serotonina y norepinefrina, en el espacio sináptico. No obstante, conociendo este efecto de los antidepresivos sobre la actividad monoaminérgica, los medicamentos deben ser administrados por varias semanas antes de poder ver algún efecto sobre el padecimiento; sugiriendo así la participación de otros mecanismos en la depresión (Berton y Nestler, 2006). Además, poco menos del 50% de todos los pacientes con depresión muestran una completa mejoría con alguno de estos fármacos (Berton y Nestler, 2006).

Un nuevo antidepresivo ha puesto en jaque a la hipótesis monoaminérgica, y puede ser el primer paso para modificar el concepto de la depresión que se tiene hasta ahora; este nuevo fármaco es el tianeptina. El tianeptina es un antidepresivo atípico que muestra una eficacia positiva sobre los síntomas principales de la depresión (ligera, moderada o severa), tiene una alta tolerabilidad, efectos ansiolíticos, efectos pro-cognitivos y efectos sobre la neuroplasticidad central (revisado en, McEwen, Chattarji, Diamond, Jay, Reagan, Svenningsson et al., 2010). De acuerdo con los trabajos del grupo de Uzbekov, el efecto de la tianeptina puede deberse a un incremento en la recaptura de serotonina y activa los mecanismos de liberación de serotonina del botón neuronal presináptico (Uzbekov, 2009), aunque aún se desconocen los mecanismo directos o indirectos que causan estos incrementos. Por otro lado, se ha sugerido también un efecto sobre los receptores glutamatérgicos (McEwen et al., 2010; Wlaż, Kasperek, Wlaż, Szumiło, Wróbel, Nowak et al. 2011).

En años recientes, varios estudios en pacientes han reportado un desequilibrio de los neurotransmisores de glutamato y GABA, describiendo un aumento de glutamato y una disminución de GABA (Levine, Panchalingam, Rapoport, Gershon, McClure y Pettegrew, 2000; Krystal, Sanacora, Blumberg,

Anand, Charney, Marek et al., 2002), esto puede deberse a la pérdida celular que se ha reportado en pacientes con depresión o suicidas. Por su parte, la tianeptina se ha visto relacionada con un efecto antagonista de los receptores de tipo AMPA y NMDA (Wlaź et al., 2011; McEwen et al., 2010). Esto también ha sido corroborado por los efectos antidepresivos que muestran otros antagonistas al glutamato como la ketamina (Berton y Nestler, 2006). Y aunque aún se trata de relacionar la hipótesis monoaminérgica con el mecanismo de acción de estos fármacos, estos empiezan a ser un claro ejemplo de lo mucho que falta aún por estudiar sobre la neuroquímica de la depresión.

Aunque la relación entre el neurotransmisor acetilcolina y la depresión fue sugerida desde los años setentas, aún siguen escaseando los estudios relacionados con este neurotransmisor, en comparación con otro tipo de neuromoduladores, y los resultados han sido controversiales. Por ejemplo, mientras algunos estudios farmacológicos indican que la escopolamina, un antagonista colinérgico, tiene efectos antidepresivos (Philip, Carpenter, Tyrka y Price, 2010), estudios con fumadores de tabaco, el cual es un fuerte agonista colinérgico describen también efectos antidepresivos tanto en humanos como modelos animales (Philip et al., 2010). También, Gibbons, Scarr, McLean, Sundram y Dean (2009) reportan un decremento en la fuerza de unión de uno de los subtipos de receptores a la acetilcolina en la corteza frontal de personas con desorden bipolar y DDM. Sin embargo, estudios en animales han descrito que el bloqueo de subtipos de receptores colinérgicos producen efectos antidepresivos, mientras que la administración de nicotina muestra efectos prodepresivos, los cuales pueden ser revertidos tras un largo periodo de abstinencia (Mineur, Somenzi y Picciotto, 2007; Tizabi, Hauser, Tyler, Getachew, Madani, Sharma et al., 2010). Estos resultados contradictorios ilustran lo mucho que falta por estudiar en cuanto a la relación de la acetilcolina con la depresión.

Desde hace algunos años, estudios relacionados con la actividad del eje HPA han sugerido a la hiperactividad de este eje como uno de los más establecidos y consistentes rasgos biológicos de la depresión (Pineda, Shin, Shankar y Mazarati, 2010; Pariante y Lightman, 2008).

En la depresión, el eje HPA suele mostrarse con una hiperactividad debido a un déficit en la autorregulación negativa por parte de los glucocorticoides liberados por la corteza adrenal, esto debido a una posible disminución en la actividad o en la cantidad de los RG. Pariante y Lightman (2008) señalan que la alta actividad del eje HPA refleja una susceptibilidad que puede ser programada a través de los eventos de la vida temprana; esto es que los eventos que causan un gran estrés pueden provocar cambios en la actividad del eje HPA y que pueden durar hasta la adultez. Y aunque esto no forzosamente significa que provoquen depresión, sí es importante remarcar el efecto que puedan tener estos cambios para generar otros problemas en el organismo.

El efecto que se ha descrito de los antidepresivos sobre el eje HPA es de normalizar los niveles de vasopresina o incrementar la expresión de RG en regiones como el hipocampo (Berton y Nestler, 2006). De aquí la importancia de regular la actividad del eje HPA para tratar la depresión, y también estudiar otros posibles blancos para mejorar la acción de futuros antidepresivos. La regulación de la expresión de RG puede también estar relacionada con la neurodegeneración provocando una disminución en el volumen del tejido cerebral en la depresión (Kuhn y Huff, 2010; Li et al., 2009; Gold et al., 2010; Tizabi et al., 2010; Vythilingam, Heim, Newport, Miller, Anderson, Bronen et al., 2002; Sapolsky, 2001).

La estructura más estudiada relacionada con la neurodegeneración es el hipocampo, por su posible relación con el deterioro cognitivo y emocional que presentan las personas con depresión. El deterioro puede ser causado por eventos estresantes en la vida temprana como maltrato y abuso infantil (Vythilingam et al., 2002). Li et al. (2009) explican que esto puede deberse a que la neurotrofina conocida como factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF en inglés) actúa como un mensajero intercelular que responde al estrés y modifica la actividad del eje HPA. Algunas otras investigaciones han encontrado que aplicando una infusión de BDNF en el hipocampo de roedores se produce un efecto antidepresivo (Krishnan y Nestler, 2008). De forma similar, investigaciones en humanos han encontrado una diferencia en el volumen hipocampal entre pacientes depresivos bajo medicación y aquellos no medicados (Li et al., 2009; Gold et al., 2010), señalando un efecto neuroprotector de los antidepresivos. Las subregiones más relacionadas a la

neurodegeneración en el hipocampo son el Cornu Amonis 3 (CA3) y el giro dentado (GD). Sin embargo, se debe tener cuidado en considerar al BDNF como blanco para los antidepresivos, ya que se ha descrito que una infusión de BDNF en el núcleo accumbens tiene efectos pro-depresivos. También se ha encontrado un aumento en la concentración de BDNF en esta zona, la cual está estrechamente relacionada con síntomas de la anhedonia, en pacientes con depresión comparados con un grupo control (Berton y Nestler, 2006; Krishnan y Nestler, 2008).

En conjunto, estos resultados que se han obtenido en cuanto a la neuroquímica de la depresión, no nos señalan más que la falta de conocimientos que aún se tiene en cuanto a este síndrome, efecto probable a la heterogeneidad de la depresión. Por esto, aún quedan muchos estudios por realizar para poder comprender la relación existente entre las diferencias histopatológicas, neuroquímicas y funcionales de la depresión.

## **2.5. ¿Cómo curar el alma?**

El tratamiento para la depresión abarca una amplia gama de opciones, éstas van principalmente desde varias formas de psicoterapia y fármacos antidepresivos, hasta métodos invasivos como la cirugía resectiva, la ECT, la estimulación cerebral profunda y la estimulación magnética transcraneal.

Desde hace medio siglo, la primera línea de tratamiento para la depresión han sido los fármacos. La mayoría de los fármacos antidepresivos tienen como blanco a las monoaminas, principalmente a la serotonina. La primer generación de antidepresivos tenía como mecanismo de acción aumentar los niveles de serotonina o norepinefrina en el espacio sináptico al bloquear los transportadores encargados de su recaptura, o inhibir a la enzima encargada de catabolizar estos neurotransmisores, la monoamino oxidasa (Berton y Nestler, 2006). Posteriormente, y aún con la hipótesis monoaminérgica, se desarrolló la segunda generación de antidepresivos, los cuales tienen como ventaja una mayor especificidad lo que provoca una mejora en el perfil de los efectos secundarios. Sin embargo, al seguir teniendo como principal mecanismo de acción la recaptura de serotonina y/o la de norepinefrina, producen su efecto de elevación del estado del ánimo únicamente después de un largo periodo de administración, indicando que el mero aumento de



serotonina y/o norepinefrina no es responsable de la acción clínica (Nestler, Barrot, DiLeone, Eisch, Gold y Monteggia, 2002). Por consiguiente, la investigación en busca de nuevos antidepresivos con mecanismos de acción distintos a aquellos basados en la hipótesis monoaminérgica es importante.

Varias generaciones de investigaciones han fallado en proveer evidencia confiable de que la depresión es causada únicamente por una anomalía en el cerebro del sistema de serotonina o norepinefrina (Nestler et al., 2002). Las investigaciones de nuevos antidepresivos conocidos como atípicos han ido de la mano con el descubrimiento de nuevos sistemas relacionados con la depresión. Los posibles nuevos antidepresivos pueden tener varios blancos, como los sistemas de neurotransmisión glutamatérgica y colinérgica o con otro tipo de neuromoduladores como la FLC, sustancia P, BDNF, la fosfodiesterasa, etc. (revisados en Berton y Nestler, 2006). Sin embargo, aún no se conoce bien cómo actúan estos neuromoduladores en la depresión, haciendo aún difícil poder abrir caminos nuevos para futuros antidepresivos.

Con la amplia variedad de fármacos antidepresivos que existen en el mercado hoy en día, tan sólo el 50% de los pacientes muestran una completa remisión y poco más de un 80% sólo una mejoría parcial (Nestler et al., 2002). A estos últimos pacientes, junto con aquellos refractarios a los fármacos requieren de un tratamiento más drástico como la estimulación profunda cerebral.

Una de las estructuras principales que se estimulan para tratar la depresión es el giro cingulado subcalloso, ubicado en el cíngulo anterior (Mayberg, Lozano, Voon, McNeely, Seminowicz, Hamani et al., 2005). Esta estructura se eligió por los resultados obtenidos de los estudios de imagen funcional del grupo de Mayberg. Otras estructuras que han servido de blanco para la estimulación son el núcleo accumbens, basados en la importancia de éste para con el circuito de recompensa, y la cápsula ventral/estriado ventral (Bewernick, Hurlemann, Matusch, Kayser, Grubert, Hadrysiewicz et al., 2009; Malone, Dougherty, Rezai, Carpenter, Friehs, Eskandar et al., 2009; Kuhn y Huff, 2010). Aunque estos estudios describen resultados positivos, el número pequeño de sujetos en el que fueron utilizados no es suficiente para poder asegurar la eficacia del tratamiento.

Otros tratamientos alternativos de la depresión son la ENV, la TEC y la ERMT. En la tabla 8 se pueden observar un resumen de algunos tratamientos.

Tabla 8. Tratamientos para el Desorden Depresivo Mayor

Tratamientos	Ventajas	Desventajas
Intervención psicoterapéutica (terapia cognitivo-conductual, psicoterapia interpersonal, terapia conductual)	Provee un marco conceptual útil, disminuye el estigma, aceptación por parte del paciente.	Proveedores de estas formas específicas de psicoterapia, las cuales han probado eficacia en DDM, son algo limitados. Las formas de psicoterapia más comúnmente usadas (psicodinámica, de apoyo) típicamente muestran una eficacia marginal y pocos datos empíricos de mejoría de los síntomas.
Acercamiento farmacológico tradicional:		
Inhibidor selectivo de recaptura de serotonina (ISRS): <i>citalopram</i> , <i>fluoxetina</i> , <i>fuvoxamina</i> , <i>paroxetina</i> y <i>sertralina</i>	Eficacia antidepresiva probada; su acción farmacológica primaria es el bloqueo de captura de serotonina (5HT), con grados de especificidad variantes. Primera línea de tratamiento por la gran mayoría de los practicantes. Buena aceptación por parte de los pacientes; debido en su mayoría a un favorable perfil de efectos secundarios.	Aunque la tolerancia a corto plazo es muy buena, puede ser asociado el tratamiento a largo plazo a efectos secundarios molestos como la disfunción sexual, ganancia de peso, insomnio, somnolencia y apatía.
Antidepresivos atípicos: bupropion, mirtazapina, nefazodona y trazodona	Eficacia antidepresiva probada; sus acciones farmacológicas varían enormemente: con bupropion se afecta primariamente la norepinefrina (NE) y dopamina (DA); mirtazapina afecta la 5-HT y la NE; nefazodona y trazodona siendo antagonistas del receptor 5-HT <sub>2</sub> asociados con una moderada inhibición de la recaptura de 5-HT y NE.	Aunque la disfunción sexual y, para el caso de la nefazodona y la el bupropion, la ganancia de peso parecen menos comunes durante el tratamiento de largo plazo con estos agentes que con los IRSS, el riesgo de sedación en el caso de la trazodona y la mirtazapina; y la necesidad de dosis BID en el caso de la nefazodona y el bupropion pueden limitar el uso de estos agentes como primera línea de tratamiento.
Inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN): <i>Venlafaxina</i>	Eficacia antidepresiva probada. Su acción farmacológica primaria es el bloqueo de captura de 5-HT a dosis bajas y un bloqueo de captura de 5-HT y NE a altas dosis	Como con los IRSS, aunque la tolerabilidad a corto plazo es buena, el tratamiento a largo plazo puede estar asociado con efectos secundarios molestos como la disfunción sexual, ganancia de peso, insomnio y somnolencia.
Inhibidor selectivo de recaptura de norepinefrina (ISRN): <i>Reboxetina</i>	Eficacia antidepresiva probada. Su acción farmacológica primaria es el bloqueo de captura de NE.	Aún no es disponible en los EUA. Moderados efectos secundarios anticolinérgicos y taquicardia

Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos: <i>amitriptilina, amoxapina, ciomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina</i>	Eficacia antidepresiva probada. Solían ser el estándar dorado del tratamiento farmacológico.	Ya no son el tratamiento de primera línea. Aceptación del paciente limitada debido a altas tasas de efectos alternos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática y ganancia de peso; también afectan la conducción cardíaca y son letales en sobredosis.
Inhibidores de la monoamino oxidasa: isocarboxasida, fenelsina y tranilcipromina	Eficacia antidepresiva probada; particularmente eficaz para la forma atípica del DDM (reactividad del estado de ánimo, acompañada por hiperfagia, hipersomnía, fatiga extrema y/o hipersensibilidad al rechazo).	Aceptación del paciente muy limitada debido a los requerimientos de una dieta libre de tiramina (para minimizar los riesgos de crisis hipertensiva) y la posibilidad de severas amenazas por la interacción droga-droga; también son letales en sobredosis.
Nuevos agentes farmacológicos:		
Neutraceuticales: <i>hipericum, SAMe</i>	Datos prometedores y estudios doble-ciego con un número relativamente pequeño de sujetos.	Aún no se ha probado eficacia; tratamiento no cubierto por seguros.
Antagonistas de la sustancia P	Estudios doble-ciego prometedores.	Bajo desarrollo.
Antagonistas del CRF	Datos prometedores en un número pequeño de sujetos.	Bajo desarrollo.
Agonista parcial de serotonina 5-HT1A: <i>Gepirona</i>	Estudios doble-ciego prometedores.	Recientemente en fase III de desarrollo.
Terapia electroconvulsiva	Extremadamente efectiva aún en casos resistentes a tratamiento y en depresión con rasgos psicóticos.	Aceptación del paciente muy baja; efectos significativos en la memoria y funciones cognitivas; los procedimientos pueden ser aversivos para el paciente.
Otras terapias somáticas:		
Procedimientos neuroquirúrgicos: <i>cingulotomía</i>	Datos prometedores en un número pequeño de sujetos con depresión refractaria.	Procedimiento médico invasivo con un alto potencial para efectos secundarios. Mejores procedimientos quedan por ser establecidos.
Estimulación transcraneal magnética	Procedimiento no invasivo; datos prometedores en un número pequeño de sujetos con depresión refractaria.	Limitados datos abiertos en estudios con un pequeño número de sujetos; mejores parámetros de estimulación quedan por ser establecidos.
Estimulación del nervio vago	Tratamiento prometedor para la depresión refractaria basada en datos abiertos; no hay evidencia de daños cognitivos.	Procedimiento invasivo que requiere cirugía; ronquera durante la activación del dispositivo; la batería necesita ser remplazada cada 7 a 10 años.

(Modificado de Fava, M. y Kendler, K. S. *Neuron*, 28, 335-341)

Por último, la cirugía resectiva es la última opción para tratar la depresión cuando ninguno de los tratamientos anteriores tiene efecto alguno en el paciente. La resección es de la zona cingulada anterior; se utilizan técnicas convencionales de neurocirugía estereotáxica. Sin embargo, el uso de esta técnica ha sido aceptado sólo en países europeos; además, aún no hay un consenso para utilizar la técnica más adecuada para delimitar la zona que será removida (Steele, Christmas, Eljamel y Matthews, 2008). Aún queda mucho por investigar en cuanto a este tratamiento.

En resumen, existen una amplia variedad de tratamientos antidepresivos, de entre los cuales, los fármacos antidepresivos (FAD) son la primer línea de tratamiento y suelen tener una gran aceptación por parte de los pacientes; sin embargo, aún se desconocen los mecanismo por los que actúan y se basan en su mayoría en una hipótesis que no parece explicar en su totalidad la fisiopatología de la depresión. Por esto, muchos FAD atípicos han empezado a tomar importancia aunque aún faltan muchos estudios que los puedan validar como posibles reemplazos de los FAD convencionales. Por otro lado, los tratamientos alternos para aquellos pacientes refractarios muestran resultados prometedores, aunque, al igual que con los FAD atípicos, también requieren de muchos más estudios que establezcan la mejor técnica para su uso.

## **2.6. Animales deprimidos**

Al igual que con la epilepsia, una de las mejores formas para estudiar el DDM es por medio de modelos animales. Los modelos animales de depresión son evaluados por su validez etiológica, validez predictiva y mostrar cambios neurofisiológicos similares a los reportados en el DDM. Por la compleja heterogeneidad de la depresión, la mayoría de los modelos animales actuales representan tan solo unas cuantas conductas tipo depresivas en respuesta a un estrés inescapable crónico o agudo (tabla 9). Esta conducta debe tener similitud a alguno de los síntomas de la depresión y también debe ser modificada únicamente por antidepresivo y no por otro tipo de fármacos con acciones en el SNC.

Tabla 9. Ejemplo de modelos usados en la investigación de la depresión

Modelo	Rasgos principales
Prueba de nado forzado	Antidepresivos incrementan el tiempo de nado que un animal presenta en una cámara de agua; carencia de actividad se considera un estado de desesperanza.
Prueba de suspensión de cola	Antidepresivos incrementan extremadamente el tiempo que un animal se mueve cuando es suspendido por su cola; carencia de actividad se considera un estado de desesperanza.
Desesperanza aprendida	La exposición del animal a choques eléctricos inescapables en las patas, produce un tiempo mayor para escapar o fallan el escapar enteramente cuando son expuestos subsecuentemente a choques eléctricos en las patas; los antidepresivos disminuyen extremadamente la latencia a escapar y el número de fallos.
Estrés crónico moderado	Animales expuestos repetidamente e impredeciblemente a severas situaciones estresantes (frío, desorganización del ciclo luz/oscuridad, choques eléctricos, restricción, etc.) muestran una reducción en la preferencia de agua azucarada y conducta sexual; sin embargo, tales anomalías han sido difíciles de replicar, principalmente en ratones.
Estrés social	Animales expuestos a varios tipos de estresores sociales (proximidad a machos dominantes, olores de depredadores naturales) muestran conductas anormales; sin embargo, tales anomalías han sido difíciles de replicar, principalmente en ratones.
Estrés en la vida temprana	Animales separados de sus madres a una edad temprana muestran algunas conductas persistentes y anomalías al llegar a la adultez en el eje HPA, algunas de las cuales pueden ser revertidos por antidepresivos.
Bulbectomía olfatoria	Lesión química o quirúrgica del bulbo olfatorio causa anomalías conductuales, algunas de las cuales pueden ser revertidos por antidepresivos.
Condicionamiento al miedo	Animales muestran respuestas parecidas al miedo cuando son expuestos previamente a señales neutras (tonos) o contextos (caja) que han sido asociados con un estímulo aversivo (choque eléctrico).

Pruebas basadas en la ansiedad <sup>a</sup>	El grado al cual los animales exploran un determinado ambiente (campo abierto, área brillantemente iluminada, área elevada) es incrementado por fármacos ansiolíticos (benzodiazepinas).
Pruebas basadas en la recompensa <sup>b</sup>	Los animales muestran respuestas altamente reproducibles a drogas de abuso (o a recompensas naturales como la comida o el sexo) en ensayos de condicionamiento clásico u operante.
Pruebas basadas en la cognición <sup>c</sup>	La habilidad del animal para atender, aprender y recordar es medida en una variedad de circunstancias.

La mayoría de estas pruebas son posibles en ratas y ratones. La prueba de suspensión de cola es posible sólo en ratones.

<sup>a</sup> Ejemplos incluyen a las pruebas de campo abierto, luz-oscuridad y laberinto elevado en forma de cruz.

<sup>b</sup> Ejemplos incluyen ensayos condicionados de preferencia de lugar, auto administración de drogas, reforzamiento condicionado y auto estimulación intracraneal.

<sup>c</sup> Ejemplos incluyen la prueba de memoria espacial (laberinto de agua de Morris y laberinto de brazos radiales), memoria de trabajo (laberinto en T) y atención (prueba seriada de 5 opciones).

(Modificado de Nestler, E. J. et al., *Neuron*, 34, 13-25)

Los modelos que cumplen mejor con los requerimientos de validez y los más utilizados para medir los efectos pro o antidepresivos de fármacos u otros posibles tratamientos son la desesperanza aprendida, el estrés crónico moderado y la prueba de nado forzado

El modelo de desesperanza aprendida fue originariamente descrita por el grupo de Seligman en perros y posteriormente fue extendida a otras especies (Willner, 1984). Esta prueba consiste en la liberación de choques eléctricos a los cuales no puede escapar el animal en una primera sesión; estos choques pueden realizarse en la cola colocando un electrodo en ésta o en las patas por medio de un piso enrejado (Maier, 2001; Kobayashi, Iwata, Mitani, Yamada, Nakagome y Kaneko, 2012); posteriormente, en una segunda sesión, se vuelven a dar choques eléctricos a la rata, pero dándosele la oportunidad de escapar pasando a una cámara donde no se le den más choques eléctricos. Si el animal falla en sus intentos por escapar, se considera que tiene una desesperanza aprendida junto con otras conductas, así como cambios fisiológicos y neuroquímicos (Maier, 2001; Willner, 1984); y también muestran una alta sensibilidad para modificarse estos cambios por medio de antidepresivos (Willner, 1984; Kobayashi et al., 2012). Sin embargo, su dependencia de una reacción somatosensorial no lo hace un modelo adecuado para fármacos

que presenten características analgésicas ya que se podrían generar errores positivos. Además de presentar algunas diferencias conductuales entre sexos (Jenkins, Williams, Kramer, Davis y Petty, 2001).

El modelo de estrés crónico moderado fue propuesto por el grupo de Willner basados en el modelo del grupo de Katz (Willner, Towell, Sampson, Sophokleous y Muscat, 1987; Willner, 1984). En ambos modelos el animal, generalmente ratas, es expuesto a una serie de situaciones estresantes de forma impredecible para el animal. Estos estresores pueden ser: privación de alimento, privación de agua, hacinamiento, etc., durante un periodo de tres semanas. Al término de este protocolo, se realiza una prueba conocida como la prueba de preferencia de agua azucarada (PAA) (Willner et al., 1987), que consiste en colocarle una botella con agua normal y una botella con agua endulzada con sacarosa. Si la rata consume la misma cantidad de agua sin sabor que la de agua endulzada se considera que presenta una conducta de tipo depresiva conocida como anhedonia. Esta conducta anormal puede ser modificada por FAD (Willner et al., 1987; Herrera-Pérez, Martínez-Mota y Fernández-Guasti, 2010). Además, las ratas anhedónicas presentan también cambios fisiológicos y neuroquímicos similares a los de pacientes con DDM (Li et al., 2009; Van Riel, Meijer, Steenbergen y Joëls, 2003; Gronli, Murison, Bjorvatn, Sorensen, Portas y Ursin, 2004). Sin embargo, la larga duración y compleja preparación del modelo, así como el uso de tan variados estresores entre investigaciones generan una dificultad para el uso de este dato y la interpretación de sus resultados; así como también no en todas las cepas de ratas se presenta la conducta de anhedonia (Moreau, 1997).

La prueba de nado forzado (PNF) es una de las pruebas más utilizadas para estudiar experimentalmente la depresión. Esta prueba, diseñada originalmente por Porsolt, Anton, Blavet y Jalfre (1978), consiste en forzar a nadar en un primera sesión (pre-prueba de nado) al animal, rata o ratón, en un espacio confinado, donde, después de varios intentos de escape y lucha, los animales adoptan una conducta de inmovilidad, la cual se ve aumentada en una segunda prueba 24 horas después; a este incremento de inmovilidad se le adjudica como una conducta de desesperanza, asumiendo que el animal se ha dado por vencido (Willner, 1987; Porsolt et al., 1978). Esta conducta puede ser disminuida por la administración de

varios FAD regulares así como atípicos (Porsolt et al., 1978; Vollenweider, Smith, Keist y Rudolph, 2010; Molina-Hernández, Téllez-Alcántara, Olivera-López y Jaramillo, 2011) y tener incluso efectos diferenciales en las conductas activas (Detke, Rickels y Lucki, 1995). También, los animales expuestos a esta prueba presentan rasgos neuroquímicos similares a los pacientes con DDM (Kirby, Allen y Lucki, 1995), y la prueba es sensible a variables orgánicas como el sexo y la edad (Martinez-Mota, Ulloa, Herrera-Pérez, Chavira y Fernández-Guasti, 2011). Por todo esto es que se puede considerar a esta prueba como una de las más adecuadas para poder estudiar los efectos conductuales de alguna situación estresante.



## **TERCER CÍRCULO: LA COMORBILIDAD**

Get outta my head cuz I don't need this!  
Why didn't I see this?

**Wait and Bleed, Slipknot**

La depresión es uno de las comorbilidades más comunes de la epilepsia y más específicamente de la ELT. Aunque la sintomatología de ambos desórdenes es completamente distinta, existen mecanismos patogénicos comunes entre ambos, como factores neuroanatómicos y neuroquímicos. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo exacto de la causa de esta comorbilidad. Esto también hace difícil considerar el tratamiento más adecuado para esta comorbilidad, a pesar de compartir también varios tratamientos terapéuticos. Y aunque su correlación se ha descrito desde hace casi medio siglo, hasta años recientes se ha empezado a realizar una gran cantidad de estudios entorno a esta comorbilidad.

Los primeros registros que se tienen sobre la relación entre la epilepsia y los desórdenes del ánimo datan desde la antigua China (Chaudhary et al., 2011); e incluso las antiguas culturas prehispánicas del continente americano los nombres con los que asignaban a la epilepsia se relacionaban con algún estado emocional (Elferink, 1999). Sin embargo, al llegar el momento en el que los especialistas se enfocan en el síntoma más característico de la epilepsia, es decir, las crisis epilépticas, se pierde todo interés por los efectos que pueda tener la epilepsia sobre el ánimo.

Para los años 70 y 80, basados en reportes clínicos, grupos como los de Robertson y Temkin se enfocaron en describir una relación entre la epilepsia y la depresión o el estrés como factor de riesgo de las crisis epilépticas (Robertson, Trimble y Townsend, 1987; Temkin y Davis, 1984). En 1990, Forsgren y Nyström realizaron un estudio epidemiológico para encontrar los factores etiológicos que desencadenarían las crisis epilépticas. En este estudio encontraron una fuerte correlación entre la depresión y el desarrollo de las crisis; esto fue confirmado hasta el año de 2005 por el grupo de Hesdorffer (Hesdorffer, Hauser, Olafsson, Ludvigsson y Kjartansson, 2005). Por otro lado, la tasa de suicidio entre personas con epilepsia es mayor que entre las personas sin epilepsia, siendo aún mayor entre personas con ELT (Kanner, 2009). También se ha descrito una incidencia del 30 al 70% de desórdenes depresivos en personas con epilepsia (Prueter y Norra, 2005). Estos primeros resultados bidireccionales sugieren un mecanismo subyacente entre ambos síndromes.

### **3.1. Lo que se sabe... y lo que no se sabe**

El estudio de la comorbilidad de la epilepsia y la depresión es importante debido a las predicciones de la OMS acerca del incremento de la depresión en los próximos años, y por el efecto que pudiera tener la depresión sobre la epilepsia con las subyacentes dificultades para ser tratadas ambas. Por ejemplo, aunque se ha reportado un mejoramiento de los síntomas depresivos después de una lobectomía (Devinsky, Barr, Vickrey, Berg, Bazil, Pacia et al., 2005), también se reportan complicaciones psiquiátricas posteriores a la cirugía (Blumer, Wakhlu, Davies y Hermann, 1998). Asimismo, una historia previa de desórdenes psiquiátricos predice resultados peores posteriores a una lobectomía temporal. También pacientes con ELT y DDM reportan peores efectos adversos relacionados a los fármacos antiepilépticos (Kanner, Byrne, Chicharro, Wu y Frey, 2009; Kanner, Barry, Gilliam, Hermann y Meador, 2012).

Al ser la ELT uno de los tipos de epilepsia más comunes entre las personas y la que más presenta comorbilidad con la depresión, muchos estudios se han enfocado en buscar la relación entre varios factores anatómicos con la depresión; ya sea por la ubicación de los focos epilépticos en estructuras del sistema límbico, que se encarga de regular las emociones, o por la pérdida de volumen de estructuras comunes entre ambos trastornos. Por ejemplo, Sanchez-Gistau, Sugranyes, Baillés, Carreño, Donaire, Bargalló et al. (2012) reportaron que las personas con epilepsia con esclerosis medial temporal tienen más probabilidades de tener DDM; mientras, Shamim et al. (2009) encontraron un decremento en el volumen del hipocampo izquierdo de personas con un foco epiléptico en el lóbulo temporal derecho diagnosticados con depresión. Sin embargo, varios estudios no han podido encontrar una relación en cuanto a la lateralización del foco y la depresión (Indaco, Carrieri, Nappi, Gentile y Striano, 1992; Hasler, Bonweetsch, Giovacchini, Toczek, Bagic, Luckenbaugh et al., 2007; Helmstaedter, Sonntag-Dillender, Hoppe y Elger, 2004). Por otro lado, se ha descrito una correlación positiva entre el volumen de la amígdala y síntomas depresivos (van Elst, Groffmann, Ebert, y Schulze-Bonhage, 2009; Richardson, Griffith, Martin, Paige, Stewart, Jones et al., 2007); aunque aún no se sabe cómo interpretarse esta correlación, Richardson et al. (2007), sugieren que el eje HPA podría provocar un efecto sobre la amígdala contrario a la atrofia que

produce en el hipocampo al producir un incremento en la arborización y la longitud de las dendritas amigdalinas. Este incremento junto con la sensibilización que provocan los glucocorticoides en la amígdala (Duvarci y Paré, 2007) pueden tener un efecto tipo *kindling* debido a la regulación que tiene la amígdala sobre las emociones.

Otros estudios funcionales han descrito un aumento en la actividad de estructuras como el tálamo, ínsula, caudado y en corteza cingulada anterior; un decremento en la conectividad del sistema límbico-prefrontal y un incremento entre el sistema límbico y el giro angular; así como un engrosamiento en la corteza orbitofrontal (Chen, Lui, Wu, Yao, Li, Liang et al., 2012; Butler, Blackmon, McDonald, Carlson, Barr, Devinsky et al., 2012). Este último dato es importante destacar ya que al compararse con pacientes con depresión únicamente, éstos muestran un adelgazamiento en la corteza orbitofrontal. Todo esto indica la complejidad de la red neuronal que puede subyacer a la comorbilidad de la epilepsia y la depresión, y que la depresión en la epilepsia puede ser distinta a aquella en personas sin epilepsia.

También se ha reportado una correlación entre la frecuencia de las crisis y los síntomas depresivos, influenciándose unos sobre otro (Thapar, Roland y Harold, 2005); sin embargo, aún no se ha podido determinar si esta correlación se pueda deber a una influencia psicosocial por la discapacidad que se pueda presentar por la alta frecuencia de crisis, o por los factores neuroquímicos subyacentes de la ELT.

En los factores neuroquímicos, se pueden apreciar similitudes entre la epilepsia y la depresión. Ambos presentan desequilibrios en serotonina, norepinefrina, glutamato, GABA, cortisol, entre otros (ver tabla 10). Sin embargo, han sido pocos los grupos que han intentado confirmar estas similitudes en poblaciones de pacientes con epilepsia y depresión.

La importancia que se le ha dado a la serotonina para con la depresión, principalmente al receptor 5HT<sub>1A</sub>, hace de este neurotransmisor uno de los primeros blancos para estudiar la comorbilidad de la epilepsia y la depresión. Dos de estos estudios han reportado una correlación significativa entre síntomas depresivos recientes y reducción en la afinidad del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en regiones límbicas y en la corteza en corteza cingulada anterior, ambas ipsilaterales al foco en pacientes con

ELT (Giovacchini, Toczek, Bonwetsch, Bagic, Lang, Fraser et al., 2005; Savic et al., 2004). Posteriormente, Hasler et al. (2007) realizaron un estudio en el que compararon la afinidad de este receptor entre pacientes con comorbilidad de ELT con DDM (ELT/DDM) y pacientes con ELT sin DDM y encontraron una correlación significativa entre la ELT/DDM y un decremento en la afinidad del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en la corteza cingulada anterior, hipocampo derecho y lóbulo temporal media y superior.

Tabla 10. Similitudes neuroquímicas entre la epilepsia y la depresión

Decremento en la fuerza de unión del receptor 5-HT <sub>1A</sub>	Modificación en la expresión de BDNF
Aumento en los niveles de cortisol	Disminución en la expresión del transportador de glutamato
Decremento en los niveles de GABA	Incremento de la interleucina 1 $\beta$
Cambios en los niveles de noradrenalina	Cambios en los niveles de dopamina

La dopamina es otro de los neurotransmisores que se han estudiado en relación a la ELT/DDM, aunque el único trabajo del que se sabe hasta ahora es el de Rocha et al. (2012), en donde, usando la técnica de autorradiografía, reporta que pacientes sin depresión muestran una alta activación de proteínas G inducida por el receptor a dopamina D<sub>2</sub>, concluyendo que debido a los efectos inhibitorios y antidepresivos del receptor D<sub>2</sub>, su deficiencia sería un factor importante en la ELT/DDM (Rocha et al., 2012); sin embargo, este estudio muestra varias limitantes, como el número de pacientes reclutados, además de que los pacientes con desorden psiquiátrico presentaban depresión y ansiedad.

Por último, recientemente se investigó la correlación entre el cortisol y la ELT/DDM (Busch, Frazier, Chapin, Hamrahian, Diehl, Alexopoulos et al., 2012), encontrando que altos niveles de cortisol en pacientes con ELT/DDM se relacionan con un decremento en la memoria, pero sin ninguna correlación con los síntomas depresivos. Esto podría deberse al deterioro neuronal que sufre el hipocampo, una estructura fundamental para las funciones cognitivas, por los altos niveles de cortisol.

### 3.2. ¿Animales comórbidos?

Debido al importante impacto que pueda tener el factor psicosocial en la ELT/DDM, el estudio con modelos animales se vuelve una herramienta importante. Además, en estos modelos se pueden controlar otras variables como la esclerosis mesial, la localización del foco epiléptico, uso de fármacos, etc. Sin embargo, aún no se ha podido validar un modelo animal, aunque varias investigaciones se han hecho. Los modelos más recurridos para estudiar la comorbilidad son el de SE por litio/pilocarpina y el *kindling* (eléctrico o químico).

El modelo de pilocarpina es quizá uno el modelo que más ha dado resultados positivos para validarlo como modelo experimental de la ELT/DDM. Con la ayuda de este modelo propuesto por el grupo de Mazarati, se ha descrito que las ratas que presentaron crisis espontáneas después de tener un SE al ser inyectadas con litio/pilocarpina presentan un incremento en la inmovilidad al ser expuestas a la PNF y una conducta de anhedonia en la PAA. Estas conductas las asocian con alteraciones en la vía serotoninérgica rafe-hipocampal; incremento en los niveles de corticosterona debido a una hiperactividad del eje HPA; un desequilibrio en las funciones de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> pre- y postsinápticos; un aumento de la interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ ); y una falta de respuesta a la administración del antidepresivo fluoxetina (Mazarati, Siddarth, Baldwin, Shin, Caplan y Sankar, 2008; Mazarati, Shin, Kwon, Bragin, Pineda, Tio et al., 2009; Mazarati, Pineda, Shin, Tio, Taylor y Sankar, 2010; Pineda, Hensler, Sankar, Shin, Burke y Mazarati, 2011). Por esto, este grupo ha propuesto que la epilepsia crónica guía a una desregulación del eje HPA por la actividad de IL-1 $\beta$  y esto lleva a una alteración de la función de los receptores 1A de serotonina y que resulta en el desarrollo de los síntomas depresivos (figura 4). Sin embargo, dentro de esta secuencia de eventos no se consideran la muerte neuronal que provoca el SE, además de que no han podido ser replicados estos resultados por otro grupo (Gröticke, Hoffmann y Löscher, 2007), quienes incluso reportan un efecto antidepresivo en la PNF por la administración de pilocarpina (Gröticke et al., 2007). Aunque estas diferencias podrían deberse al tipo de especies usadas en ambos grupos, ratas y ratones, respectivamente.

El *kindling* es el otro modelo más utilizado para tratar de estudiar la ELT/DDM. Debido a la ventaja que tiene para la manipulación temporal de las crisis,

localización del foco epiléptico, al tratarse del KE, y ausencia de daño celular, hacen de este modelo el más indicado para estudiar la relación de la epileptogénesis, de la estructura y de las severidades de las crisis con la aparición de síntomas depresivos. Pero este modelo tampoco está exento de sus contradicciones.

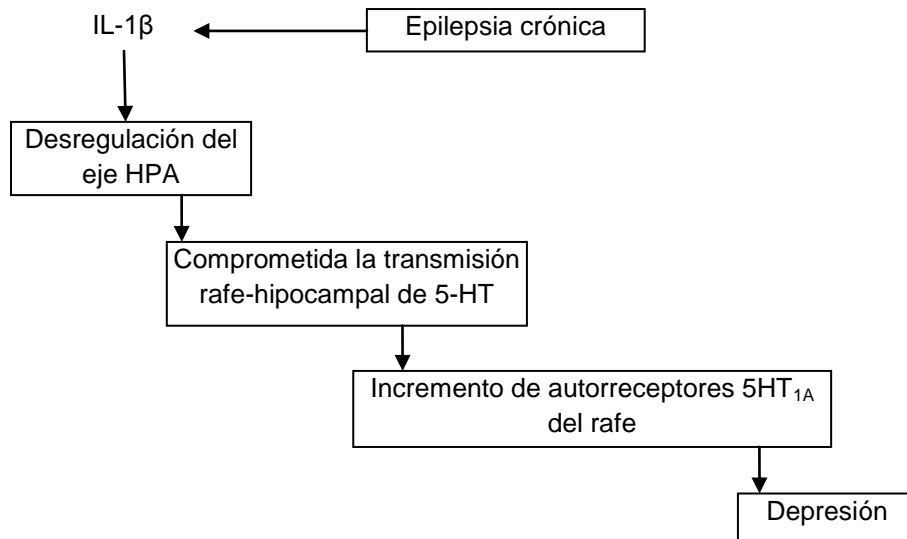


Figura 4. Mecanismo propuesto de la depresión como comorbilidad de la epilepsia del lóbulo temporal (modificado de: Pineda et al. *Epilepsia*, 2010, 51, 110-114).

Usando el modelo de *kindling* químico, se ha reportado un aumento en la inmovilidad en la PNF (Mortazavi, Ericson, Story, Hulce, y Dunbar, 2005), mientras que usando el modelo KE rápido hipocampal se presenta un incremento en la inmovilidad en la PNF y una pérdida de preferencia por agua con sacarina en la PAA (Mazarati, Shin, Auvin, Caplan y Sankar, 2007), aunque esto fue probado en ratas infantiles. Por otro lado, otras investigaciones no han podido encontrar una relación entre el KE y la manifestación de conductas tipo depresivas, ya sea en la PNF o la PAA, e incluso se ha descrito un efecto antidepressivo en animales con KE (Helfer, Deransart, Marescaux y Depaulis, 1996; Adamec, Blundell y Burton, 2004; Wintink, Young, Davis, Gregus y Kalynchuk, 2003). Sin embargo, las diferencias en las preparaciones del *kindling* pueden ser las causantes de estos resultados; por ejemplo, factores como el número de estimulaciones, localización del electrodo e incluso el tipo de cepa pueden generar resultados variantes (Kalynchuk, 2000; Wu y Wang, 2010; Adamec y Morgan, 1994), por lo que aún es necesario hacer más investigaciones como para poder sentar las bases del *kindling* como herramienta para un modelo de ELT/DDM.

### **3.3. ¿Quién va primero?**

En esta comorbilidad, debido a que ambas patologías comparten el uso de tratamientos y que se ha reportado un efecto anticonvulsivo por parte de algunos antidepresivos, por lo que se ha propuesto que existe una baja posibilidad de efectos secundarios (Kondziella y Asztely, 2009). Sin embargo, se ha reportado que el uso de antiepilépticos con efectos sobre el receptor GABA aumentan la presencia de ideaciones suicidas y el riesgo mismo de cometer suicidio (Kalinin, 2007). Por esto es que aún se debe tener precaución a la hora de prescribir algún tratamiento y que es necesaria la validación de modelos experimentales que permitan estudiar los posibles efectos positivos o negativos de los tratamientos para la ELT/DDM.

Teniendo en cuenta todos estos datos se puede concluir que la ELT/DDM es multifactorial; que aún mostrando similitudes por separado la ELT y el DDM, su comorbilidad puede tener factores neurobiológicos distintos y que aún faltan muchos estudios tanto en humanos como por medio de modelos experimentales, para entender y corroborar estas diferencias, así como sugerir un tratamiento adecuado para esta comorbilidad.



## **CUARTO CÍRCULO: JUSTIFICACIÓN**

I need to find  
A darkned corner,  
A lightless corner,  
Where it's safer and calmer...

**World so Cold, Mudvayne**

La depresión es una de las comorbilidades más comunes en pacientes con ELT. Aunque ambas patologías tienen en común varios sustratos neurofisiológicos, se desconoce si estos son los mismos durante su comorbilidad. Para evitar variables psicosociales, los modelos animales son una herramienta importante para investigar la ELT/DDM. Los modelos mejor validados y más utilizados para estudiar estas dos patologías por separado son el KE, con el que se puede producir un foco epiléptico en estructuras límbicas por medio de estimulaciones eléctricas diarias, la PNF, con la que se puede generar y/o medir la desesperanza aprendida, y la prueba de PAA con la cual se mide la conducta equivalente de anhedonia. Utilizando estas dos últimas pruebas se puede medir si existe algún efecto depresor al instalarse un foco epiléptico; además, debido a la facilidad para la manipulación de las crisis producidas por el KE se puede utilizar este modelo para determinar los posibles factores relacionados a la presencia de conductas tipo depresivas, ya sea por la duración del proceso epileptogénico o por alguno de los parámetros de la actividad epiléptica, como la frecuencia de espigas o duración de las crisis; también se puede analizar el efecto que pueda tener el establecimiento de una conducta tipo depresiva sobre la generación de crisis ya habiéndose generado un foco epiléptico, usando la prueba *post-kindling*. De esta forma se podrá abarcar no solo el efecto que pueda tener la epilepsia sobre la depresión sino también el efecto de la depresión sobre la epilepsia, para poder así discernir si el utilizar estos modelos en conjunto es útil para el estudio de la ELT/DDM.

## **QUINTO CÍRCULO: OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

All I've got...all I've got is insane...

**Duality, Slipknot**

### **5.1. Objetivo general**

Estudiar la relación neurofisiológica entre la epilepsia y la depresión utilizando el KE amigdalino y evaluar la conducta tipo depresiva con la PNF y la prueba PAA, así como el efecto de la PNF sobre la prueba post-*kindling*.

### **5.2. Objetivos específicos**

- Evaluar los cambios conductuales en la PNF tras completarse el KE amigdalino.
- Evaluar si los rasgos característicos del KE (número de estimulaciones, duración de post-descarga, frecuencia de espigas) están correlacionados con la presencia de conductas tipo depresivos.
- Evaluar el efecto del establecimiento de un foco epilèptico sobre la PAA.
- Analizar el efecto de la PNF sobre la prueba post-*kindling* para determinar si existen cambios en el umbral para la generación de las crisis tónico-clónicas.

### **5.3. Hipótesis**

- La presencia de un foco epilèptico por medio del KE amigdalino aumentará el tiempo de inmovilidad en la PNF.
- EL KE disminuirá el consumo de sacarosa, medido con la prueba de PAA.
- La presencia de conductas tipo depresivas en ratas con ELT modificará el umbral necesario para la evocación de las crisis tónico-clónicas en la prueba post-*kindling*.

## **SEXTO CÍRCULO: MATERIAL Y MÉTODO**

Insulated memories, spark reflections of my head,  
Duality in my consciousness,  
Caught in the war of hemispheres,  
Between the love lost in my head,

**Nothing to Gein, Mudvayne**

Todos los experimentos se llevaron a cabo con la aprobación de comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” y bajo las especificaciones técnicas de la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación NOM-062-ZOO-1999, para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

### **6.1. Sujetos**

Se utilizaron 33 ratas macho de la cepa Wistar entre 250 y 350 gr de peso, con comida y agua ad libitum y con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Todos los animales fueron provistos por el bioterio del Instituto.

### **6.2. Material**

- Electrodo de acero inoxidable en forma de clavos
- Electrodo tripolares de acero inoxidable
- Cera de hueso
- Acrílico dental (Nic-Tone)
- Tornillos de reloj
- Conectores
- Hidrocloruro de ketamina
- Hidrocloruro de xilacina
- Pentobarbital Sódico
- Estereotáxico y torres David Kopf
- Polígrafo Grass 7PCM8 A
- Estimulador Grass S11
- Unidad de aislamiento
- Sistema de conversión análogo/digital ADQCH4
- Sacarosa (Hycel)
- Cilindros de vidrio (46 cm altura x 20 cm de diámetro)
- Cámara Kodak V530
- Criostato MICROM
- Fotoamplificadora
- Papel fotográfico Kodak F2

### 6.3. Procedimiento quirúrgico

23 animales fueron anestesiados con una mezcla de ketamina (100 mg/kg) y xilacina (20 mg/kg). Se implantaron electrodos tripolares en la amígdala izquierda con las siguientes coordenadas: AP -2.8, lateral: 5.0, altura: 8.5, de acuerdo al atlas de Paxinos y Watson (1998); se colocaron los clavos sobre la corteza prefrontal y tres tornillos en el cráneo a nivel parietal (contralaterales) y occipital. Todo el conjunto se soldó a un conector macho y se fijó al cráneo con acrílico dental. Al término de la cirugía los animales fueron colocados de forma individual en cajas de plástico (50 x 27 x 30 cm) para su recuperación por 8 días. A continuación, los animales fueron asignados en dos grupos: experimental (n=12), con los que se inició el KE, y sham (n=11), con las que solamente se hizo la simulación del KE durante 20 días. Las diez ratas restantes formaron el grupo control (n=10), fueron colocadas individualmente en cajas de plástico y se les manipuló diariamente y de forma similar a las ratas de los grupos previos durante la misma cantidad de días.

### 6.4. Registro EEG y estimulación eléctrica

Para el registro del EEG, se utilizaron filtros de 3-100 Hz. Los parámetros de la estimulación fueron: trenes de 1 s, 1 ms de pulso a 60 Hz. Durante el primer día de estimulación de cada rata del grupo experimental se buscó el umbral necesario para producir PD, empezando cada estimulación con 100  $\mu$ A y aumentándose cada 5 minutos 50  $\mu$ A hasta que apareciera una PD breve en el trazo del EEG o la conducta de guiño ipsilateral. El límite de intensidad de estimulación fue de 500  $\mu$ A, las ratas que llegaron a 500  $\mu$ A sin presentar PD o conducta no fueron consideradas. Después de encontrarse el umbral de cada rata se comenzó a estimular de forma diaria con dicho umbral hasta alcanzar cinco crisis generalizadas tónico-clónicas, con base en la escala de Racine (Racine, 1972b; Tabla 11).

ESTADIO	CONDUCTA
I	<b>Contracción palpebral ipsilateral</b>
II	<b>Contracción palpebral bilateral y movimientos verticales de la cabeza</b>
III	<b>Mioclónicas de los miembros anteriores</b>
IV	<b>Posición de canguro con mioclónicas de los miembros anteriores</b>
V	<b>Crisis convulsiva generalizada (tónico-clónica)</b>

Tabla 11. Estadios conductuales del *kindling* eléctrico (modificado de Racine R. J. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 1972, 32, 281-294).

## **6.5. Prueba de nado forzado**

Para esta prueba se utilizó la versión modificada de la PNF (Detke et al., 1997), que consiste en colocar a las ratas en cilindros de vidrio (46 cm altura x 20 cm de diámetro) con agua a una profundidad de 30 cm, a temperatura ambiente, en dos sesiones diferentes de nado separadas por 24 horas cada una: la primera sesión tiene una duración de 15 minutos (prePNF) y la segunda sesión, la prueba propiamente dicha, dura 5 minutos (PNF). Después de que las ratas experimentales presentaron su quinto estadio V, y dejándolas recuperarse por al menos 40 minutos, para evitar cualquier efecto post-ictal sobre la locomoción, se realizó la prePNF y un día después la PNF (figura 5). Las pruebas fueron video grabadas para su análisis conductual fuera de línea y se calificó la conducta predominante de la rata en bloques de 5 segundos. Las conductas calificadas fueron: 1) inmovilidad (movimientos suficientes para mantener la cabeza a flote); 2) nado (exploración y buceo); 3) escalamiento (movimientos activos con las patas delanteras dirigidas contra la pared). Los resultados fueron expresados como promedio de número de conteos de las conductas (Martínez-Mota, Ulloa, Herrera-Pérez, Chavira y Fernández-Guasti, 2011). Las ratas sham y control iniciaron las sesiones de la PNF a partir del día 16 de sus respectivas manipulaciones.

## **6.6. Prueba de preferencia de agua azucarada**

Para la prueba de PAA las ratas fueron entrenadas por dos o tres días para beber una solución de agua con 1% de sacarosa (Hycel) durante 24 horas antes de comenzar con el protocolo de KE para evitar algún factor producido por neofobia. El día que se presentaba el primer estadio V se daba inicio a la habituación de dos botellas con agua (ambas con agua normal) para realizar posteriormente la prueba de PAA en el día que las ratas expresaron su tercera crisis estadio V (figura 5), colocando una botella con la solución de sacarosa y otra con agua normal; la posición de las botellas se cambiaba aleatoriamente de forma diaria (Willner y Mitchell, 2002; Mazarati et al., 2007). Para el caso de los grupos sham y control la habituación a la sacarosa se realizó cuatro días antes de dar inicio a las manipulaciones simulando el KE; la habituación a dos botellas con agua normal se hizo cuatro días antes de dar inicio a las sesiones de la PNF y la prueba de PAA se hizo dos días antes de las sesiones de la PNF. Las dos botellas se colocaban



terminando las estimulaciones y se retiraban al día siguiente previo a la estimulación. Después de retirarse las botellas eran pesadas para calcular la cantidad de consumo en gramos. Los datos a comparar fueron el consumo previo a la prePNF y el consumo posterior a la PNF.

### **6.7. Prueba Post-*kindling***

La prueba post-*kindling* sirve para verificar una modificación persistente del umbral para las crisis, característica del KE cuando ya ha sido completado (Racine, 1972a). Esta prueba se realizó 24 y 48 horas después de la segunda sesión de la PNF. Al igual que en la búsqueda del umbral para las PDs, se conectaba a las ratas al estimulador y se comenzaba dando una estimulación de 100  $\mu$ A, aumentando cada 5 minutos 50  $\mu$ A, hasta que se presentaba una crisis estadio V. La corriente necesaria para generar estas crisis era considerada el umbral post-*kindling* y se le comparaba con el umbral para generar PDs.

### **6.8. Verificación de los sitios de registro**

Al finalizar las series experimentales, los animales fueron sacrificados con una sobredosis de Pentobarbital Sódico y se perfundieron de forma intra-cardiaca con solución salina al 0.9% y paraformaldehído al 10%. Se extrajeron los cerebros y se cortaron rebanadas coronales de 50  $\mu$ m a -17°C con un criostato (MICROM) y posteriormente se utilizó el procedimiento rápido (Guzmán, Alcaraz y Fernández-Guardiola, 1958) para la verificación del sitio de registro. Esta técnica consiste en colocar en un portaobjetos las rebanadas con las marcas del electrodo, las rebanadas funcionan como el negativo de una fotografía y se acomodan en un ampliador fotográfico para proyectar la imagen a una hoja de papel fotográfico. Finalmente, se revelan para obtener impresiones fotográficas en blanco y negro para su comparación con el atlas de Paxinos y Watson (1998).

### **6.9. Análisis estadístico**

Del KE se analizó la intensidad de la corriente para evocar las crisis, el número de estimulaciones totales y el número de estimulaciones para alcanzar el primer estadio V, duración y frecuencia de la PD en este estadio y la corriente necesaria para evocar un estadio V en la prueba post-*kindling*; se utilizó una *t* de student para comparar los resultados. De la PNF se analizó el número de

inmovilidades y en la PAA el porcentaje de preferencia de agua azucarada ( $\% \text{ preferencia} = (\text{consumo de agua azucarada} / \text{consumo total}) \times 100$ ) antes y después de la PNF. Los resultados se compararon con el grupo sham y control usando un análisis de varianza (ANOVA) de una vía con una prueba *post hoc* de Bonferroni, la diferencia se consideró significativa con una  $p < 0.05$ . Se analizó la correlación entre las características del KE (duración de las PD, frecuencia de espigas y número de estimulaciones) con los resultados obtenidos con las pruebas conductuales usando la prueba de Pearson. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 15.0.

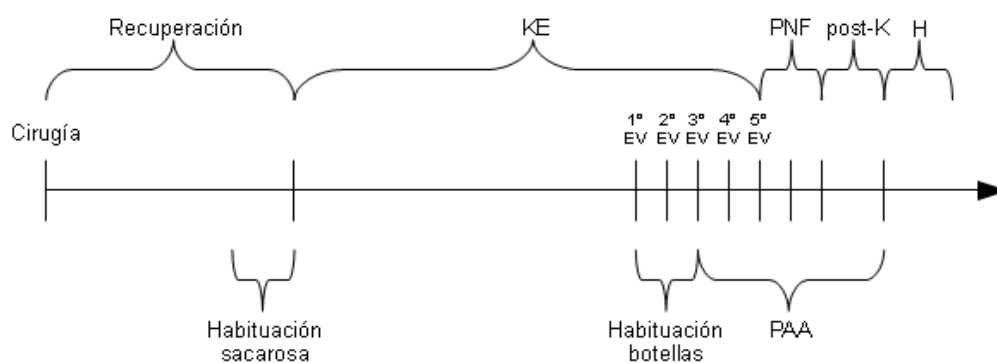


Figura 5. Esquema del protocolo de investigación. KE: kindling eléctrico; PNF: prueba de nado forzado; post-K: prueba post-kindling; H: histología; EV: crisis estadio V; PAA; preferencia de agua azucarada.

## **SÉPTIMO CÍRCULO: RESULTADOS**

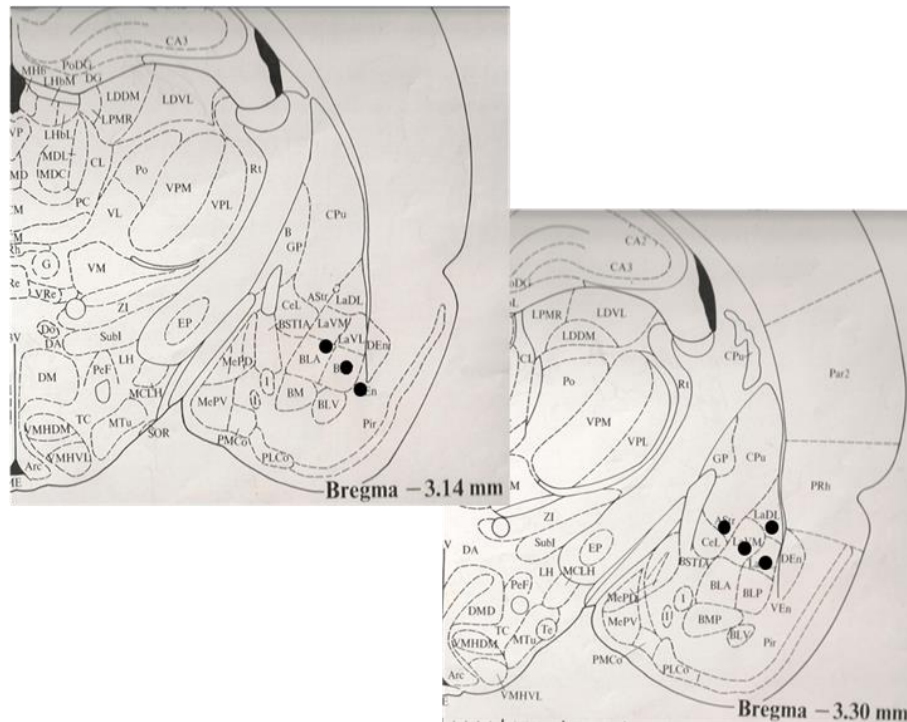
Betrayed – by my soul  
The blame – placed on my shoulders  
Weight – I will carry all the way to my grave  
I cannot be saved abandoned is my faith  
Awaken now the dream is over

**The Dream is Over, Mushroomhead**

## 7.1. Histología

Con el procedimiento rápido se comprobó el sitio de estimulación de los animales experimentales para ser agregados al análisis estadístico. En la figura 6 se muestran esquemas representativos de la ubicación de las puntas de los electrodos.

A)



B)



Figura 6. Esquemas representativos de la histología. A) Diagrama tomado del atlas de Paxinos y Watson (1986) donde están marcadas las estructuras alcanzadas por el electrodo. B) Ejemplo de un corte coronal del cerebro de una de las ratas experimentales obtenido por medio del procedimiento rápido. El círculo indica la ubicación de la punta del electrodo. BLA: núcleo amigdalino basolateral anterior; BLP: núcleo amigdalino basolateral posterior; LaVM: núcleo amigdalino lateral ventromedial; LaVL: núcleo amigdalino lateral ventrolateral; LaDL: núcleo amigdalino lateral dorsolateral.

## 7.2. Kindling

El intervalo de la corriente para generar PD y realizar el procedimiento del KE fue de 140-300  $\mu$ A. Los resultados del desarrollo de los estadios conductuales de las crisis y de la actividad electrográfica obtenidos por la estimulación eléctrica diaria se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Parámetros del *kindling* eléctrico (promedio  $\pm$  E. E.)

Parámetro	Valores
Número de estimulaciones totales (días)	18.2 $\pm$ 1.1
Número de estimulaciones para la primera estadio V (días)	13.1 $\pm$ 1.1
Duración de las PD (segundos)	57 $\pm$ 3.6
Frecuencia de las espigas de los estadios V (espigas/segundos)	8.1 $\pm$ 0.3

## 7.3. Prueba de nado forzado

En la PNF, con el análisis por medio de la ANOVA se encontraron diferencias significativas entre grupos en las conductas de inmovilidad ( $p < 0.01$ ) y escalamiento ( $p < 0.05$ ). Con la prueba *post hoc* Bonferroni, se encontraron diferencias significativas entre el grupo experimental y el sham en el tiempo de inmovilidad (42.1  $\pm$  2.1 vs 31.5  $\pm$  3.8,  $p < 0.05$ ); y entre el grupo sham y el control en el tiempo de inmovilidad (31.5  $\pm$  3.8 vs 47.3  $\pm$  1.3,  $p < 0.01$ ) y de nado (16.4  $\pm$  4.5 vs 6.0  $\pm$  0.9,  $p < 0.05$ ) (figura 7).

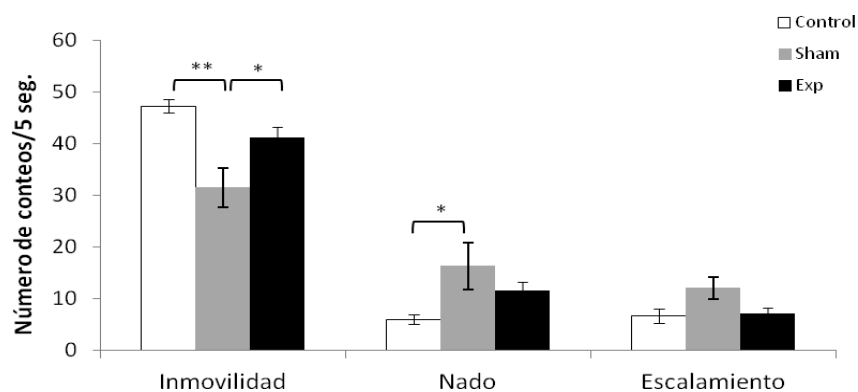


Figura 7. Comparación de las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento entre los grupos control (n=10), sham (n=11) y experimental (n=12) en la prueba de nado forzado. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos control y experimental comparados con el sham en la conducta de inmovilidad (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ), y entre el grupo sham y control en la conducta de nado (\* $p < 0.05$ ).

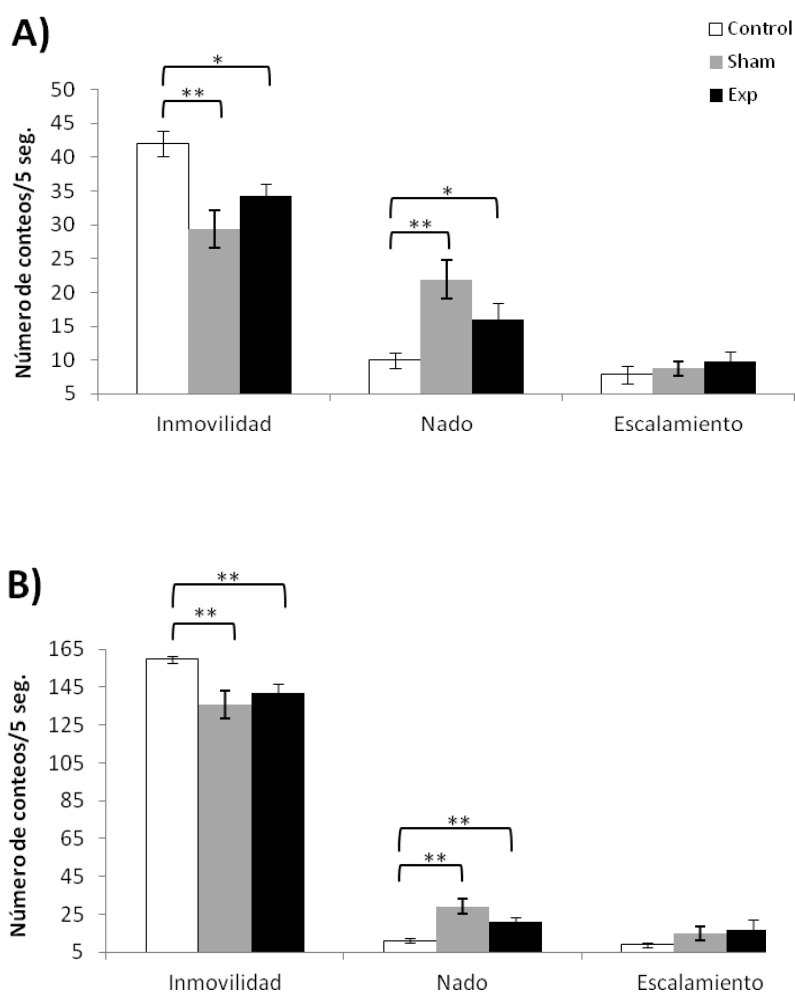


Figura 8. Comparación de las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento entre los grupos control (n=7), sham (n=8) y experimental (n=5) en la prePNF. A) Conducta de los cinco primeros minutos de la prePNF. Se encontraron diferencias en la conducta de inmovilidad entre los grupos experimental y sham comparándolos con el control. Lo mismo la conducta de nado. B) Comparación del tiempo total durante la prePNF. Igualmente se encontraron diferencias en la conducta de inmovilidad y nado entre los grupos experimental y sham comparándolos con el control. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ .

Para analizar si el efecto depresor de las crisis se presenta desde la primera sesión de la PNF se calificaron el tiempo total de la prePNF (es decir, los 15 minutos que dura esta sesión); posteriormente, los primeros cinco minutos de la prePNF se compararon con la PNF.

En el tiempo total de la prePNF se observó una diferencia significativa en la inmovilidad y el nado del grupo experimental comparado con el grupo control ( $p < 0.05$ ) (figura 8A) y en los primeros cinco minutos ( $p < 0.05$ ) (figura 8B). En el tiempo total de la prueba se encontraron diferencias significativas en el grupo sham

comparado con el control en la inmovilidad y el nado ( $p < 0.01$ ), del mismo modo que en los primeros cinco minutos ( $p < 0.05$ ) (figura 8A y B).

#### 7.4. Prueba de preferencia de agua azucarada

En el análisis de la PAA se comparó el porcentaje de consumo previo a la PNF con aquel posterior a la PNF. En el grupo experimental no se encontraron diferencias significativas ( $87.5 \pm 3.05$  vs  $85.7 \pm 7.8\%$ ); lo mismo fue para los grupos sham ( $92.6 \pm 1.6\%$  vs  $81.7 \pm 10.6\%$ ) y control ( $82.6 \pm 9.0\%$  vs  $59.6 \pm 20.2\%$ ). No se encontraron diferencias significativas al hacer la comparación entre grupos con el ANOVA (figura 9).

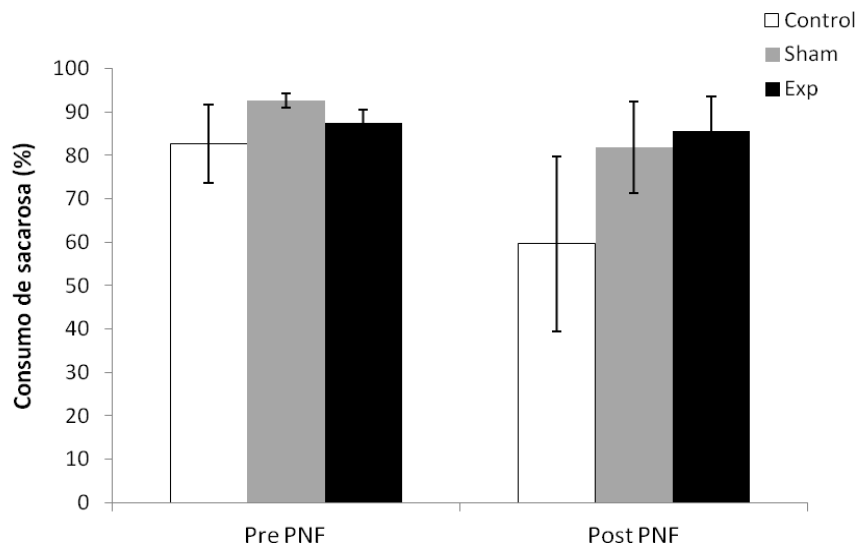
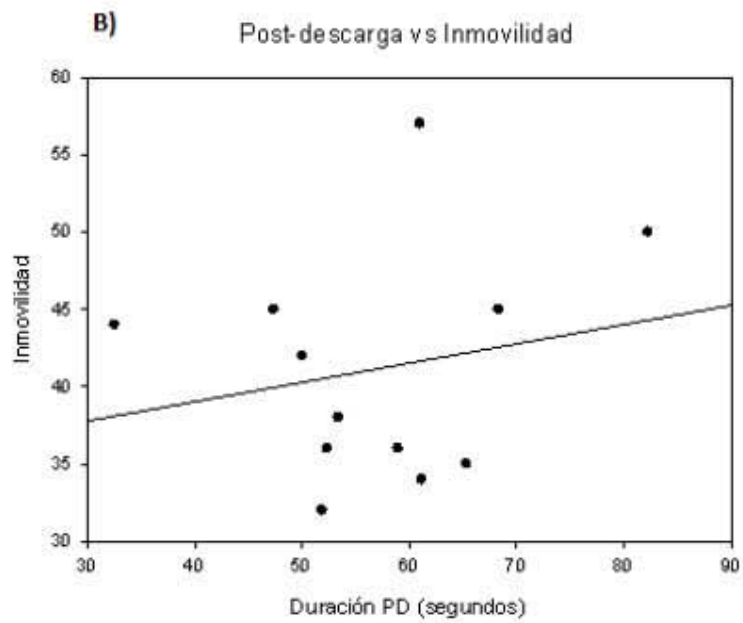
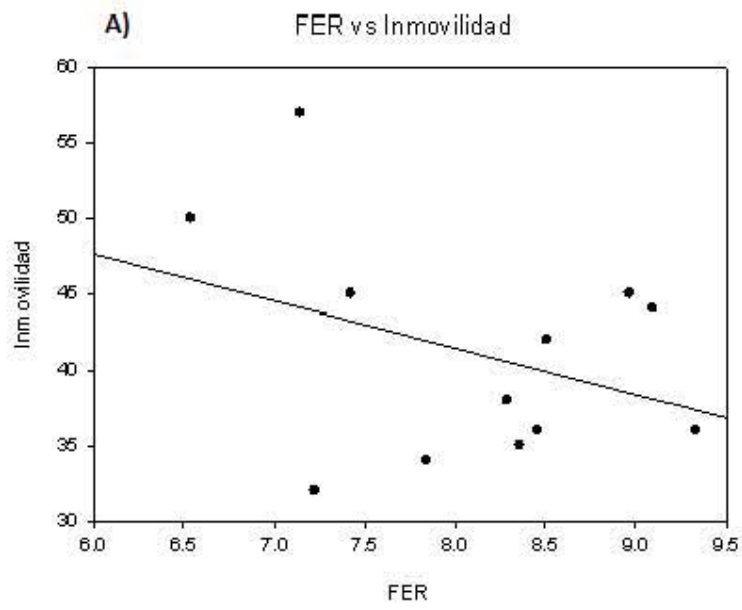


Figura 9. Porcentaje de consumo de agua azucarada de los grupos control ( $n=5$ ), sham ( $n=9$ ) y experimental ( $n=10$ ) previo a la pre prueba de nado forzado y posterior a la prueba de nado forzado. No existieron diferencias significativas inter- o intra-grupos.

#### 7.5. Correlaciones

Para analizar si existe una conexión entre los resultados obtenidos en la PNF y los parámetros del KE se realizó una correlación de Spearman entre la frecuencia de las espigas, la duración de las PDs y la corriente utilizada en las estimulaciones (tabla 12) con la conducta de inmovilidad, en las que no se observaron correlaciones significativas (figura 10).





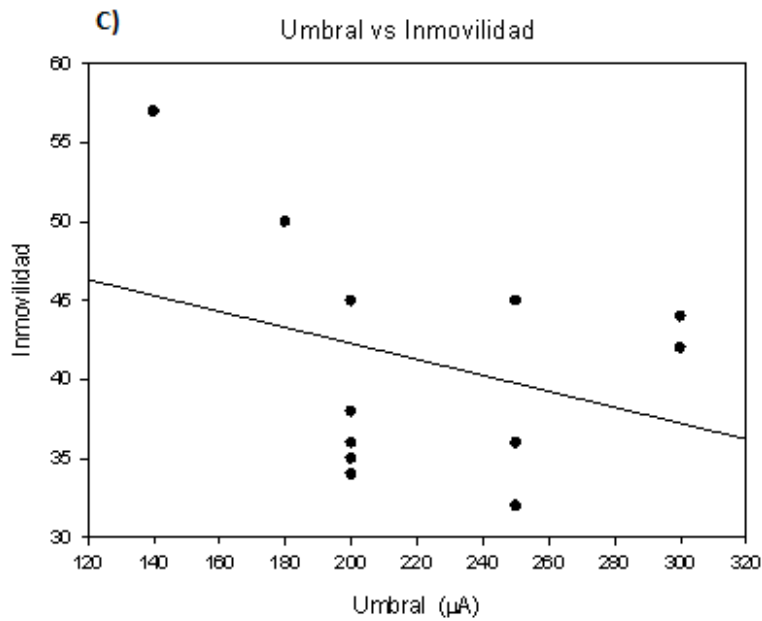
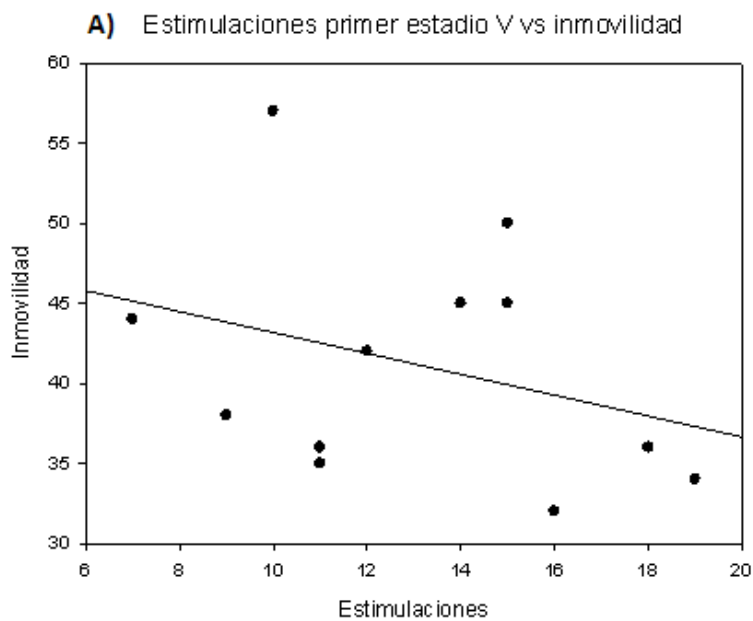


Figura 10. Análisis entre PNF y *kindling*. **A)** Correlación de la inmovilidad con el promedio de la frecuencia de espigas relativas. **B)** Correlación de la inmovilidad y el promedio de duración de la post-descarga de las crisis generalizadas. **C)** Correlación del umbral y la inmovilidad. En ninguna se observan correlaciones significativas.

Al analizar el número de estimulaciones totales y las necesarias para alcanzar el primer estadio V con la conducta de inmovilidad, tampoco se encontraron una correlación significativa (figura 11).



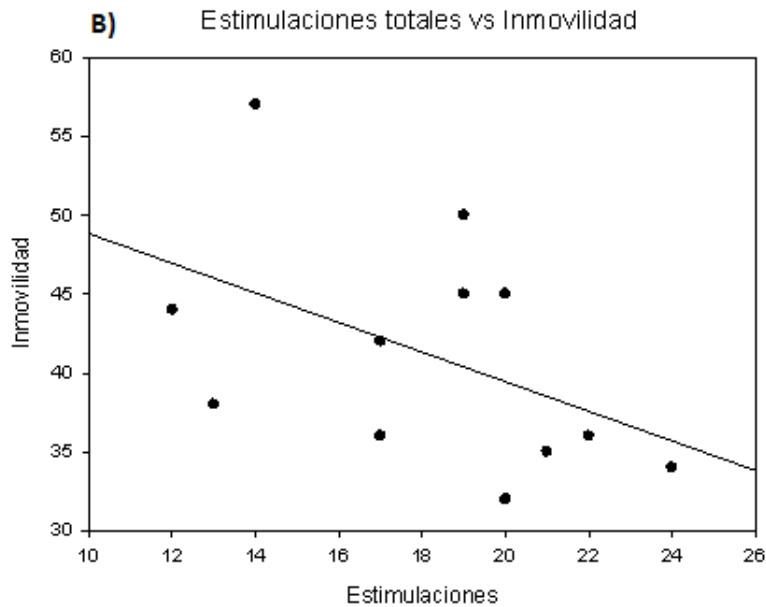


Figura 11. Análisis de correlación entre el número de estimulaciones y el tiempo de inmovilidad. **A)** Número de estimulaciones para la primera crisis generalizada y la inmovilidad. **B)** Número de estimulaciones totales y la inmovilidad. No existen correlaciones significativas.

### 7.6. Prueba post-kindling

Finalmente al comparar el promedio de la corriente necesaria para generar PD, obtenida al inicio del KE ( $222.5 \pm 13.9 \mu\text{A}$ ), con el promedio de la corriente necesaria para generar una crisis estadio V después de ser expuestos a la PNF, obtenida por medio de la prueba post-*kindling* ( $202.5 \pm 14.5 \mu\text{A}$ ), no se encontraron diferencias significativas entre ambos umbrales (figura 12).

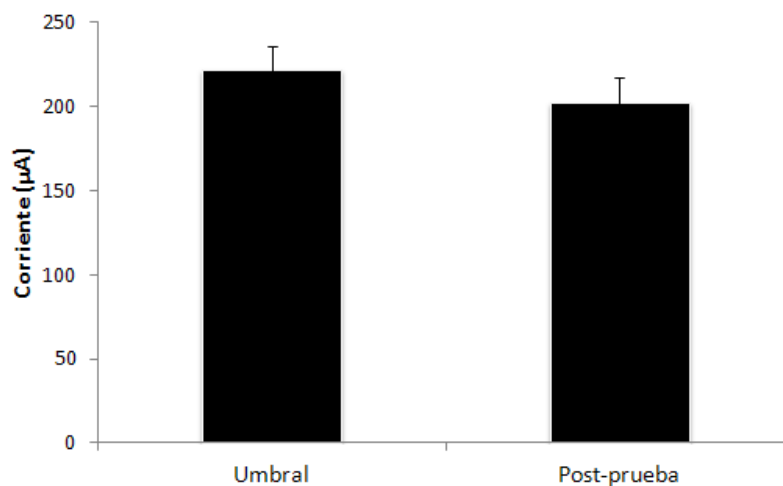


Figura 12. Comparación de promedios de la corriente necesaria para generar post-descargas (umbral) y la necesaria para generar una crisis tónico-clónica al finalizarse el procedimiento de *kindling* (post-prueba). No se encontraron diferencias significativas.

## **OCTAVO CÍRCULO: DISCUSIÓN**

As I close my eyes,  
I feel it all slipping away

**Left Behind, Slipknot**

La depresión es una de las comorbilidades más comunes en personas con ELT; en el presente estudio se investigó la relación de la epilepsia con la depresión utilizando la PNF y la prueba de PAA, para medir el posible efecto depresor que puedan experimentar las ratas al pasar por un proceso epileptogénico por medio del KE. Los resultados obtenidos en esta investigación indican que el grupo con KE tuvo un incremento en la conducta de desesperanza comparado con el grupo sham, sugiriendo una facilitación para el establecimiento de esta conducta de desesperanza.

### **8.1. Efecto del *kindling* sobre la prueba de nado forzado**

El uso de modelos experimentales para estudiar esta comorbilidad ha dado resultados controversiales. Esta aparente controversia podría deberse a las diferencias metodológicas que se han utilizado. En trabajos donde los días de estimulación o la cantidad de días que se presentan crisis es mayor, por ejemplo, Helfer et al. (1996) que estimularon hasta generar 15 crisis estadio V en las ratas; o Wintink et al. (2003) que dan entre 30 y 99 estimulaciones, no observaron un efecto sobre la conducta de desesperanza. Por el contrario, Mazarati et al. (2007), usando el *kindling* rápido en ratas inmaduras, produjeron aproximadamente 34 crisis generalizadas antes de realizar las PNF, reportando un aumento en la inmovilidad. Sin embargo, aún con un número de crisis tan elevado en el *kindling* rápido, las estimulaciones se dieron en intervalos de dos horas; en consecuencia, los días en los que presentan las crisis son tres o cuatro, además de presentar múltiples crisis en un solo día. Mientras en el presente trabajo sí se encontró un efecto sobre la conducta de desesperanza después de evocar cinco crisis generalizadas. Esto no representa una contradicción en sí, sino una expresión de diversas fenomenologías de ambos padecimientos, donde la evolución temporal de la epilepsia podría ser determinante para la manifestación de la conducta tipo depresiva, en particular con la PNF. Esto está de acuerdo con una reciente investigación donde se compararon los síntomas depresivos entre personas con epilepsia controlada y epilepsia no tratable a lo largo de varios años, encontrando diferencias significativas tan solo a los 10 años de haberse iniciado la epilepsia. Sus resultados indican diferencias en los síntomas de la depresión como una función de duración de la epilepsia (LaFrance, Lancman, Machan, Davis y Blum, 2012).

Considerando el desarrollo y características de la crisis, el presente trabajo aporta información en ambos sentidos. Por una parte, las ratas sometidas al KE presentaron una mayor cantidad de inmovilidad que el grupo sham; esto sólo se observa en la PNF y no en la prePNF sugiriendo que el proceso depresivo se instala a partir de la condición previa, es decir de la presencia de las crisis. A su vez, que sólo con cinco estadios V se presente la conducta tipo depresiva sugiere la posibilidad de una ventana crítica de tiempo para la manifestación de la comorbilidad, porque en los trabajos donde los días en que se presentaron crisis fue mucho mayor no se manifestó la conducta tipo depresiva.

Por otra parte, la diferencia entre el sham y control podría deberse al procedimiento quirúrgico, por la simple presencia del electrodo o como efecto por la anestesia utilizada. La anestesia que se ocupó para las cirugías fue una mezcla de ketamina y xilacina. La ketamina es conocida por los cambios que produce en la expresión de genes y su efecto neurotóxico (Liu, Paule, Ali, y Wang, 2011). También, el efecto de la ketamina sobre las conductas depresivas ha sido ampliamente reportado (Berton y Nestler, 2006); por ejemplo, Yilmaz y colaboradores reportaron que la administración aguda de ketamina a dosis anestésicas puede disminuir la inmovilidad en la PNF tres, siete y diez días después de la administración (Yilmaz, Schulz, Aksoy y Canbeyli, 2002); sin embargo, estos resultados no pudieron ser replicados (Popik, Kos, Sowa-Kucma y Nowak, 2008), por lo cual aún hacen falta más investigaciones para asegurar un efecto antidepresivo a largo plazo producido por la ketamina.

La conducta de nado ha sido relacionada con un efecto serotoninérgico al encontrarse que puede ser afectada por la administración de inhibidores selectivos a la recaptura de serotonina, mientras que el escalamiento es específico para las catecolaminas (Detke et al., 1995). Los resultados del presente trabajo sugieren un cambio en los niveles de serotonina por en las ratas sham y experimentales. Aunque se ha descrito que la ketamina puede tener un efecto inhibitor de la recaptura de serotonina (Martin, Bouchal y Smith, 1982), no se ha reportado si este efecto pueda ser duradero. Investigaciones con fármacos antagonistas o microdiálisis serían útiles para confirmar esto.

Para el caso de la PNF, se encontró que el grupo experimental expresa niveles de inmovilidad similares a los del grupo control, mientras que el grupo sham se mantiene en los mismos niveles de inmovilidad que en la prePNF.

La primera exposición al tanque con agua en la PNF (es decir, la prePNF) tiene como finalidad producir una desesperanza aprendida al no poder encontrar la rata una salida para esa situación altamente estresante; esta desesperanza se califica 24 horas después cuando tiene su máxima expresión (la prueba propiamente dicha); este efecto se puede apreciar claramente tanto en el grupo control como en el experimental.

De acuerdo con la literatura, la presencia de un electrodo en el cerebro puede afectar la memoria (Hirshler, Polat y Biegon, 2010) y ya que la PNF se ha relacionado con un proceso de aprendizaje y memoria, este deterioro cognitivo debido al electrodo podría explicar que el grupo sham no muestre cambio alguno en su tiempo de inmovilidad, ya que se ha sugerido un papel importante de la memoria en la PNF (West, 1990). Por lo tanto la diferencia entre sham y experimentales, puede ser atribuida en mayor grado a los cambios neuroquímicos y plásticos producidos por el KE.

Así como en la epilepsia, el KE está caracterizado por los cambios plásticos que se producen durante el procedimiento epileptogénico, como modificaciones en las respuestas excitatorias, reorganización de las fibras musgosas, neurogénesis y astrogliosis (Schubert, Siegmund, Pape y Albrecht, 2005; Saegusa, Mine, Iwasa, Murai, Seki, Yamaura et al., 2004; Fournier, Botterill, Marks, Guskjolen y Kalynchuk, 2012; revisado en Morimoto et al., 2004). Se ha sugerido que la disrupción de la función de estructuras relacionadas con la memoria y las emociones por el KE es la causante del déficit en el aprendizaje y memoria característicos del KE (McIntyre, McLeod y Anisman, 2004) y del incremento de la conducta de miedo en pruebas de conflicto (Thomas y Gunton, 2011). Estos cambios plásticos pueden ser de igual forma determinantes para facilitar la aparición de la conducta tipo depresiva. Este efecto prodepresor por parte del KE indicaría que las personas con ELT podrían tener dificultades para enfrentarse a situaciones estresantes.

Los cambios neuroquímicos reportados debido al KE son el desequilibrio de GABA y glutamato, cambios en la expresión de receptores de acetilcolina, cambios en los niveles de serotonina y sensibilidad a altos niveles de corticosterona (revisar capítulo uno). Como se comentó anteriormente, estos cambios neuroquímicos son similares a los ocurridos durante la depresión, lo cual explicaría el efecto facilitador de la conducta tipo depresiva en el grupo experimental.

Para determinar si los parámetros del KE son factores determinantes para los resultados obtenidos en la PNF, se realizaron análisis comparando el tiempo de inmovilidad con la frecuencia de las espigas, la duración de las PDs, el umbral para las PDs, el número de estimulaciones totales y las necesarias para alcanzar el primer estadio V. En dichos análisis no se encontraron correlaciones estadísticas, contradiciendo lo reportado por Thapar et al. (2005), quienes señalan una correlación entre la frecuencia de las crisis y la aparición de los síntomas depresivos en un tiempo determinado.

## **8.2. El papel de la amígdala**

La amígdala es una de las estructuras límbicas que presenta una gran facilidad para el establecimiento de las crisis epilépticas (Goddard et al., 1969), además de ser una estructura relacionada con la regulación emocional (Perlman, Simmons, Wu, Hahn, Tapert, Max et al., 2012) y una regulación emocional inefectiva puede estar asociada con la depresión.

Estudios recientes en humanos reportan que un incremento en el volumen y una sobre activación de la amígdala está correlacionada con dificultades en la regulación emocional, principalmente las memorias emocionales (Weniger, Lange e Irle, 2006; Perlman et al., 2012). Por otro lado, la actividad epileptiforme del KE es resultado de un incremento en la actividad excitatoria y un decremento de la inhibitoria (Rainnie, Asprodini y Shinnick-Gallagher, 1992). Esta reactividad aberrante producida por el KE sobre la amígdala puede facilitar la disregulación emocional por la disfunción en las redes neuronales de regiones cerebrales que ayudan a modular la actividad amigdalina sobre señales afectivas. Esto es apoyado por los resultados que se obtuvieron en la PNF en el presente trabajo, donde las ratas experimentales presentaron un incremento significativo en la conducta de inmovilidad en la prePNF.

Sin embargo, Almeida y colaboradores sugieren que la sobre activación amigdalina ante estímulos emocionales tristes es un rasgo más característico para pacientes con un desorden bipolar depresivo que para pacientes con un DDM (Almeida, Versace, Hassel, Kupfer y Philips, 2010). Si el KE facilita la aparición de un estado bipolar es algo que aún se debe de corroborar. Un estado de hiperactividad locomotora o posible estado de manía producido por el KE explicaría los bajos niveles de inmovilidad de las ratas experimentales comparadas con las controles en la prePNF; sin embargo, debido a que las ratas sham presentaron no presentaron cambios en la conducta de nado en las dos sesiones de la PNF se debe descartar esta posible explicación, indicando más bien un efecto facilitador por parte del KE para presentar conductas de tipo depresivas.

### **8.3. Efecto del *kindling* en la preferencia de agua azucarada**

En la PAA no se encontraron diferencias entre ninguno de los grupos, aunque se nota una tendencia por un consumo menor en las ratas del grupo experimental después de la PNF, no hubo diferencias significativas. Este resultado concuerda con el reportado por otros grupos de investigadores que utilizaron esta misma prueba (Adamec et al., 2004; Wintink et al., 2003 y Helfer et al., 1996), e incluso se ha reportado un incremento en el consumo de agua azucarada que puede llegar a ser significativo después de varios días (Wintink et al., 2003; Adamec et al, 2004). Por otro lado, Mazarati et al. (2007), encontraron que al darle a escoger a las ratas entre sacarosa y sacarina (libre de calorías), las ratas a las que se les generaron crisis presentaron una conducta de anhedonia hacia la sacarina. Debido a que el *kindling* se ha relacionado con una ganancia de peso en las ratas (Adamec et al., 2004), este incremento en el consumo de sacarosa que ha sido reportado (Wintink et al., 2003; Adamec et al, 2004), podría deberse a una búsqueda de calorías de los animales. Sin embargo, aún tiene que determinarse si la falta de preferencia por la sacarina o el incremento en el consumo de sacarosa sean resultado de algún tipo de depresión atípica o no; aunque estas diferencias entre los estudios podrían deberse a la variabilidad de resultados que muestra la prueba de PAA, como las diferencias entre especies (Moreau, 1997). También la metodología es un factor determinante. Para realizar la prueba de PAA se priva de alimento y agua a los animales por varias horas para poder realizar una medición de una hora. Debido al efecto que pueda



tener sobre el *kindling* la privación de alimentos, en la presente investigación se decidió usar la misma metodología que la de Mazarati et al. (2007) exponiendo las botellas por casi 24 horas. En conclusión, los datos presentados aquí, junto con los revisados en la literatura, sugieren que la prueba de PAA, bajo este protocolo, no presenta la suficiente sensibilidad para ser utilizada como modelo de medición de anhedonia en el modelo de ELT del KE. Un mayor control del tiempo de exposición al agua o una modificación en la concentración del endulzante se pueden sugerir para futuras investigaciones.

#### **8.4. Prueba post-*kindling***

La prueba post-*kindling* sirve para medir la hiperexcitabilidad neuronal sostenida. En la presente investigación no se encontraron diferencias en el umbral para la generación de crisis posterior a la PNF comparándolo con el respectivo umbral para las PD; esto contradice lo reportado por la literatura donde se describe una disminución en el umbral a las crisis debido a una sensibilidad de las redes neuronales al formarse un circuito excitante recurrente (Racine, 1972; Maru, Kanda y Ashida, 2002). Por consiguiente, el resultado obtenido en este trabajo sugiere que el establecimiento de una conducta tipo depresiva puede interferir con el circuito recurrente excitador del foco epiléptico. Este efecto podría ser similar al que se ha descrito en las epilepsias multifocales en donde un foco epiléptico puede reducir o dificultar la aparición de un segundo foco, probablemente al fortalecer los mecanismos homeostáticos encargados de suprimir o controlar las crisis (Bragin, Wilson y Engel, 2002). Los mecanismos subyacentes de este efecto desensibilizador aún son desconocidos. Es necesario investigar si el desequilibrio de neurotransmisores que se presenta en la depresión puede tener algún efecto, aunque tampoco se puede descartar que la exposición al agua por la PNF haya afectado el arreglo de los electrodos. Es importante determinar también si este efecto desensibilizador puede ocurrir desde fases tempranas del KE o si sólo es característico cuando ya se ha completado el KE.

En resumen, se encontró en este trabajo que el proceso epileptogénico del KE puede producir un efecto prodepresivo, presumiblemente por medio de los cambios bioquímicos y plásticos; de igual forma se encontró que la adquisición de la desesperanza aprendida puede desensibilizar la generación de crisis epilépticas. Sin

embargo, es necesario buscar estrategias que permitan esclarecer las controversias existentes. Por ejemplo, aclarar el efecto puntual de la cirugía estereotáxica en el desempeño en la PNF o el consumo de agua en la PAA, considerando que estas pruebas no se suelen hacer en animales implantados. También se debe considerar el uso del edulcorante adecuado para poder descartar los efectos secundarios sobre el KE. No obstante, los resultados orientan acerca del potencial para usar el KE para estudiar la ELT/DDM.

## **NOVENO CÍRCULO: CONCLUSIONES**

Insensato es el que espera que nuestra razón pueda recorrer las infinitas vías  
de que dispone el que es una substancia en tres personas.

**La Divina Comedia, Dante Alighieri**

Somewhere deep down in the subconscious wrapped in the riddles lies  
The meaning of this life we try to find out but only lose our minds.

**The War Inside, Mushroomhead**

Los resultados del presente trabajo sugieren que:

- El KE puede producir un efecto prodepresivo
- Los cambios neuroquímicos y plásticos producidos por el KE pueden ser los mecanismos que facilitan la aparición de conductas de desesperanza más que por las características de las crisis
- La manipulación quirúrgica puede ser determinante para modificar la aparición de conductas tipo depresivas
- El protocolo de la PAA usado aquí puede no ser el más adecuado para medir los niveles de anhedonia en este modelo de epilepsia.
- La adquisición de una desesperanza aprendida puede desensibilizar la generación de crisis epilépticas al interferir con el circuito recurrente excitador del foco epiléptico.

## Referencias

- Adamec, R. E. y Morgan, H. D. (1994). The effect of kindling of different nuclei in the left and right amygdala on anxiety in the rat. *Physiology & Behavior*, 55: 1-12.
- 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 Research*, 1024: 44-58.
- Almeida, J. R. C., Versace, A., Hassel, S., Kupfer, D. J. y Philips, M. L. (2010). Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 67: 414-421.
- American Psychiatric Association. (2002). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV TR*. Barcelona, Masson.
- Avoli, M., Barbaroise, M., Lucke, A., Nagao, T., Lopantsev, V. y Köhling, R. (1996). Synchronous GABA-mediated potentials and epileptiform discharges in the rat limbic system in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 16: 3912-3924.
- Avoli, M., D'Antuono, M., Louvel, J., Köhling, R., Biagini, G., Pumain, R., D'Arcangelo, G. y Tancredi, V. (2002). Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Progress in Neurobiology*, 68: 167-207.
- Ayala, G. F., Matsumoto, H. y Gumnit, R. J. (1970). Excitability changes and inhibitory mechanism in neocortical neurons during seizures. *Journal of Neurophysiology*, 33: 73-85.
- Babb, T. L., Pretorius, J. K., Kupfer, W. R. y Crandall, P. H. (1989). Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 9: 2562-2574.
- Barden, N. (2004). Implications of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29, 185-193.

- Barnes, N. M. y Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their functions. *Neuropharmacology*, 38: 1083-1152.
- Bartolomei, F., Khalil, M., Wendling, F., Sontheimer, A., Régis, J., Ranjeva, J. P., Guye, M. y Chauvel, Ch. (2005). Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe epilepsy: an electrophysiologic and volumetric study. *Epilepsia*, 46: 677-687.
- Bausch, S. B. y McNamara, J. O. (2004). Contributions of mossy fibers and CA1 pyramidal cell sprouting to dentate granule cell hyperexcitability in kainic acid-treated hippocampal slice cultures. *Journal of Neurophysiology*, 92: 3582-3595.
- Ben-Menachem, E. (2002). Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurology*, 1: 477-482.
- Berg, A. T. y Scheffer, I. E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21<sup>st</sup> century. *Epilepsia*, 52: 1058-1062.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde B. W., Engel J, French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P. y Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51: 676-685.
- Berrios, G. (1985). "Depressive pseudodementia" or "melancholic dementia": a 19th century review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 48: 393-400.
- Berton, O. y Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, 7: 137-151.
- Bewernick, B. H., Hurlmann, R., Matusch, A., Kayser, S., Grubert, C., Hadrysiewicz, B., Axmacher, N., Lemke, M., Cooper, Mahkorn, D., Cohen, M. X., Brockmann, H., Lenartz, D., Sturm, V. y Schlaepfer, T. E. (2010).

Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 67: 110-116.

- Blumer, D., Wakhlu, S., Davies, K y Hermann, B. (1998). Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia*, 39: 478-486.
- Bonilha, L., Martz, G. U., Glazier, S. S. y Edwards, J. C. (2012). Subtype of medial temporal lobe epilepsy: influence on temporal lobectomy outcomes? *Epilepsia*, 53: 1-6.
- Borges, G., Nock, M. K., Medina-Mora, M. E., Hwang, I. y Kessler, R. C. (2010). Psychiatric disorders, comorbidity, and suicidality in Mexico. *Journal of Affective Disorders*, 124: 98-107.
- Bough, K. J., Schwartzkroin, P. A. y Rho, J. M. (2003) Calorie restriction and ketogenic diet diminish neuronal excitability in rat dentate gyrus in vivo. *Epilepsia*, 44: 752-760.
- Bowley, M. P., Drevets, W. C., Ongur, D. y Price, J. L. (2002). Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 52: 404-412.
- Bragin, A., Wilson, C. L. y Engel, J. (2000). Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia*, 41: S144-S152.
- Bragin, A., Wilson, C. L. y Engel, J. Jr. (2002). Increased afterdischarge threshold during kindling in epileptic rats. *Experimental Brain research*, 144: 30-37.
- Brailowsky, S. (1999). Epilepsia: enfermedad sagrada del cerebro. Fondo de Cultura Económica, editor México.
- Bromfield, E. B., Cavazos, J. E. y Sirven, J. I., editores. An introduction to epilepsy [internet]. West Hartford (CT): American Epilepsy Society; 2006.

- Busch, R. M., Frazier, T., Chapin, J. S., Hamrahian, A. H., Diehl, B., Alexopoulos, A., Unnwongse, K., Naugle, R. I., Kubu, C. S., Tesar, G. E. y Najm, I. M. (2012). Role of cortisol in mood and memory in patients with intractable temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 78: 1064-1068.
- Butler, T., Blackmon, K., McDonald, C. R., Carlson, C., Barr, W. B., Devinsky, O., Kuzniecky, R., DuBois, J., French, J., Halgren, E. y Thesen, T. (2012). Cortical thickness abnormalities associated with depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 23: 64-67.
- Bylund, D. B. y Reed, A. L. (2007). Childhood and depression: why do children and adults respond differently to antidepressant drugs? *Neurochemistry International*, 51: 246-253.
- Cavus, I., Kasoff, W. S., Cassaday, M. P., Jacob, R., Gueorguieva, R., Sherwin, R. S., Krystal, J. H., Spencer, D. D. y Abi-Saab, W. M. (2005). Extracellular metabolites in the cortex and hippocampus of epileptic patients. *Annals of Neurology*, 57: 226-235.
- 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.
- Chen, S. W. X., Lui, S., Wu, Q., Yao, Z., Li, Q., Liang, D., An, D., Zhang, X., Fang, J., Huang, X., Zhou, D. y Gong, Q. Y. (2012). Resting-state fMRI study of treatment-naïve temporal lobe epilepsy patients with depressive symptoms. *Neuroimage*, 60: 299-304.
- Colder, B. W., Wilson, C. L., Frysinger, R. C., Chao, C., Harper, R. M. y Engel, J. (1996). Neuronal synchrony in relation to burst discharge in epileptic human temporal lobes. *Journal of Neurophysiology*, 75: 2496-2508.
- Cotter, D., Mackay, D., Landau, S., Kerwin, R. y Everall, I. (2001). Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58: 545-553.



- Coulter, D. A., McIntyre, D. C. y Löscher, W. (2002). Animal models of limbic epilepsies: what can they tell us? *Brain Pathology*, 12: 240-256.
- de Lanerolle, N. C., Kim, J. H., Williamson, A., Spencer, S. S., Zaveri, H. P., Eid, T. y Spencer, D. D. (2003). A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories. *Epilepsia*, 44: 677-687.
- Detke, M. J., Rickels, M. y Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology (Berlin)*, 121: 66-72.
- Devinsky, O., Barr, W. B., Vickrey, B. G., Berg, A. T., Bazil, C. W., Pacia, S. V., Langfitt, J. T., Walczak, T. S., Sperling, M. R., Shinnar, S. y Spencer, S. S. (2005). Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology*, 65: 1744-1749.
- Dominian, J., Serafetinides, E. A. y Dewhurst, M. (1963). A follow-up study of late-onset epilepsy. II. Psychiatric and social findings. *British Medical Journal*, 1:431-435.
- Duvarci, S. Paré, D. (2007). Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons. *The Journal of Neuroscience*, 27: 4482-4491.
- Eid, T., Thomas, M. J., Spencer, D. D., Runden-Pran, E., Lai, J. C., Malthankar, G. V., Kim, J. H., Danbolt, N. C., Ottersen, O. P. y de Lanerolle, N. C. (2004). Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus: possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *Lancet*, 363: 28-37.
- Eid, T., Williamson, A., Lee, T. S., Petroff, O. A. y de Lanerolle, N. C. (2008). Glutamate and astrocytes--key players in human mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*, 49: S42-S52.
- Elferink, J. G. R. (1999) Epilepsy and its treatment in the ancient cultures of America. *Epilepsia*, 40: 1041-1046.

- Elger, C. E. y Speckmann, E. J. (1983). Penicillin-induced epileptic foci in the motor cortex: vertical inhibition. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 56: 604-622.
- Engel, J. (1996). Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 26: 141-150.
- Engel, J. (2001) Intractable Epilepsy: definition and neurobiology. *Epilepsia*, 42: S3.
- Engel, J. (2006). ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Research*, 70: S5-S10.
- Engel, J. y Williamson, P. D. (2008). *Limbic seizures*. En: Engel, J., Pedley, T. A., editores. *Epilepsy a comprehensive textbook*. Filadelfia, EU: Lippincott Williams & Wilkins, cap. 46.
- Engel, J., Wiebe, S., French, J., Sperling, M., Williamson, P., Spencer, D., Gumnit, R., Zahn, C., Westbrook, E. y Enos, B. (2003). Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*, 60: 538-547.
- Eskazan, E., Aker, R., Onat, F., Köseoglu, S., Gören, M. Z. y Hasanoglu, A. (1999). Effect of pirenzepine, a muscarinic M<sub>1</sub> receptor antagonist, on amygdala kindling in rat. *Epilepsy Research*, 37: 133-140.
- Fava, M. y Kendler, K. S. (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28: 335-341.
- Feria-Velasco, A., Martínez de Muñoz, D. y Donnadieu, F. (1989) *Generalidades y clasificación de la epilepsia*. En: *Epilepsia, un enfoque multidisciplinario*. Trillas, editor México, cap. 1.
- Fernández-Guardiola, A., Martínez, A., Valdés-Cruz, A., Magdaleno-Madrigal, V. M., Martínez, D. y Fernández-Mas, R. (1999). Vagus nerve prolonged stimulation in cats: effects on epileptogenesis (amygdala

electrical kindling): behavioral and electrographic changes. *Epilepsia*, 40: 822-829.

- Fisher R. S., van Emde B. W., Blume W, Elger C, Genton P, Lee P y Engel J, Jr. (2005). Epileptic Seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46: 470-472.
- Fitzgerald, P. J. (2010) Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of epilepsy? *Seizure*, 19: 311-318.
- Fornai, F., Ruffoli, R., Giorgi, F. S. y Paparelli, A. (2011). The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 33: 2169-2178.
- Forsgren, L. y Nyström, L. (1990). An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Research*, 6: 66-81.
- Forster, G. R., Pringle, L. B., Mouw, N. J., Vuong, Sh. M., Watt, M. J., Burke, A. R., Lowry, Ch. A., Summers, C. H. y Renner, K. J. (2008). Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus increases medial prefrontal cortical serotonin via type 2 receptors and median raphe nucleus activity. *European Journal of Neuroscience*, 28: 299-310.
- Fournier, N. M., Botterill, J. J., Marks, W. N., Guskjolen, A. J. y Kalynchuk, L. E. (2012). Impaired recruitment of seizure-generated neurons into functional memory networks of the adult dentate gyrus following long-term amygdala kindling. *Experimental Neurology*, doi: 10.1016/j.expneurol.2012.11.031.
- Freitas, R. M., Aguiar, L. M. V., Vasconcelos, S. M. M., Sousa, F. C. F., Viana, G. S. B. y Fonteles, M. M. F. (2005) Modifications in muscarinic, dopaminergic and serotonergic receptors concentrations in the hippocampus and striatum of epileptic rats. *Life Sciences*, 78: 253-258.
- Freud, S. (1895). Manuscrito G. Melancolía. En: J. Strachey y A. Freud (Eds.), *Obras completas. Publicaciones prepsicoanalíticas y manuscritos*

*inéditos en vida de Freud (1886-1899). Vol. 1* Buenos Aires: Amorrortu.

- Freud, S. (1915). Duelo y melancolía. En: J. Strachey y A. Freud (Eds.), *Obras completas. Contribución a la historia del movimiento psicoanalítico y otras obras (1914-1916). Vol. 14.* Buenos Aires: Amorrortu.
- Geyer J. D., Bilir, E., Faught, R. E., Kuzniecky, R. y Gilliam, F. (1999). Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region. *Neurology*, 52: 202-205.
- Gibbons, A. S., Scarr, E., McLean, C., Sundram, S. y Dean, B. (2009). Decreased muscarinic receptor binding in the frontal cortex of bipolar disorder and major depressive disorder subjects. *Journal of Affective Disorders*, 116: 184-191.
- Giblin, K. A. y Blumenfeld, H. (2010). Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. *Neuroscientist*, 16: 253-275, doi: 10.1177/1073858409354385.
- Giovacchini, G., Toczek, M. T., Bonwetsch, R., Bagic, A., Lang, L., Fraser, C., Reeves-Tyer, P., Herscovitch, P., Eckelman, W. C., Carson, R. E. y Theodore, W. H. (2005). 5-HT 1A receptors are reduced in temporal lobe epilepsy after partial-volume correction. *Journal of Nuclear Medicine*, 46: 1128-1135.
- Goddard, G. V., McIntyre, D. C. y Leech, C. K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology*, 25: 295-330.
- Gold, S. M., Kern, K. C., O'Connor, M. F., Montag, M. J., Kim, A., Yoo, Y. S., Giesser, B. S. y Sicotte, N. L. (2010). Smaller cornu ammonis 2-3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. *Biological Psychiatry*, 68:553-559.
- Gronli, J., Murison, R., Bjorvatn, B., Sorensen, E., Portas, C. M. y Ursin, R. (2004). Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats. *Behavioural Brain Research*, 150: 139-147.

- Gröticke, I., Hoffmann, K. y Löscher, W. (2007). Behavioral alterations in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in mice. *Experimental Neurology*, 207: 329-349.
- Grünschlag, C. R., Haas, H. L. y Stevens D. R. (1997). 5-HT inhibits lateral entorhinal cortical neurons of the rat in vitro by activation of potassium channel-coupled 5-HT1A receptors. *Brain Research*, 770: 10-17.
- Hansen, S. L., Sperling, B. B. y Sánchez, C. (2004). Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylenetetrazol-kindled mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28: 105-113.
- Hasler, G., Bonweetsch, R., Giovacchini, G., Toczek, M. T., Bagic, A., Luckenbaugh, D. A., Drevets, W. C. y Theodore, W. H. (2007). 5-HT1A receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biological Psychiatry*, 62: 1258-1264.
- Helfer, V., Deransart, C., Marescaux, C. y Depaulis, A. (1996). Amygdala kindling in the rat: anxiogenic-like consequences. *Neuroscience*, 73: 971-978.
- Helmstaedter, C., Sonntag-Dillender, M., Hoppe, C. y Elger, C. E. (2004). Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization. *Epilepsy & Behavior*, 5: 696-701.
- Herrera-Pérez, J. J., Martínez-Mota, L. y Fernández-Guasti, A. (2010). Aging impairs the antidepressant-like response to citalopram in male rats. *European Journal of Pharmacology*, 633: 39-43.
- 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. *Annals of Neurology*, 59: 35-41.

- Hirshler, Y. K., Polat, U. y Biegon, A. (2010). Intracranial electrode implantation produces regional neuroinflammation and memory deficits in rats. *Experimental Neurology*, 222: 42-50.
- Indaco, A., Carrieri, P. B., Nappi, C., Gentile, S. y Striano, S. (1992). Interictal depression in epilepsy. *Epilepsy Research*, 12: 45-50.
- Jenkins, J. A., Williams, P., Kramer, G. L., Davis, L. L. y Petty, F. (2001). The influence of gender and the estrous cycle on learned helplessness in the rat. *Biological psychology*, 58: 147-158.
- Jiang, Y., Yang, Y., Wang, S., Ding, Y., Guo, Y., Zhang, M. M., Wen, S. Q. y Ding, M. P. (2012) Ketogenic diet protects against epileptogenesis as well as neuronal loss in amygdaloid-kindling seizures. *Neuroscience Letters*, doi: 10.1016/j.neulet.2011.12.002.
- Jöels, M. y Kloet, R. (1992). Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends in Neurosciences*, 15: 25-30.
- Joo, E. Y., Han, S. J., Chung, S. H., Cho, J. W., Seo, D. W. y Hong, S. B. (2007). Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clinical Neurophysiology*, 118: 702-708.
- Kalinin, V. V. (2007). Suicidality and antiepileptic drugs. *Drug Safety*, 30: 123-142.
- Kalynchuck, L. E. (2000). Long-term amygdala kindling in rats as a model for the study of interictal emotionality in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24: 691-704.
- Kanner, A. M. (2009). Depression and epilepsy: a review of multiple facets of their close relation. *Neurologic Clinics*, 27: 865-880.
- Kanner, A. M., Barry, J. J., Gilliam, F., Hermann, B. y Meador, K. J. (2012). Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*, doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03488.x.

- Kanner, A. M., Byrne, R., Chicharro, A., Wu, J. y Frey, M. (2009). A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology*, 72: 793-799.
- Karst, H., Kloet, E. R. y Jöels, M. (1999). Episodic corticosterone treatment accelerates kindling epileptogenesis and triggers long-term changes in hippocampal CA1 cells, in the fully kindled state. *European Journal of Neuroscience*, 11: 889-898.
- Keller, J., Shen, L., Gomez, R. G., Garrett, A., Solvason, H. B., Reiss, A. y Schatzberg, A. F. (2008). Hippocampal and amygdalar volumes in psychotic and nonpsychotic unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 165: 872-880.
- Kellner, C. H. y Fink, M. (2009). Electroconvulsive therapy in the treatment of intractable status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*, 16: 189-190.
- Kirby, L. G., Allen, A. R. y Lucki, I. (1995). Regional differences in the effects of forced swimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid. *Brain Research*, 682: 189-196.
- Kobayashi, H., Iwata, M., Mitani, H., Yamada, T., Nakagome, K. y Kaneko, K. (2012). Valproic acid improves the tolerance for the stress in learned helplessness rats. *Neuroscience Research*, 72: 355-363.
- Kondziella, D. y Asztely, F. (2009). Don't be afraid to treat depression in patients with epilepsy! *Acta Neurologica Scandinavica*, 119: 75-80.
- Koutroumanidis, M., Martin-Miguel, C., Hennessy, M. J. Akanuma, N., Valentin, A., Alarcón, G., Jarosz, J. M. y Polkey, Ch. E. (2004). Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome. *Epilepsia*, 45: 1351-1367.
- Krishnan, V. y Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455: 894-902.
- Krystal, J. H., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D. S., Marek, G., Epperson, C. N., Goddard, A. y Mason, G. F. (2002). Glutamate

and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Molecular Psychiatry*, 7: S71-S80.

- Kuhn, J. y Huff, W. (2010) Will deep-brain stimulation be as successful in major depression as it has been in Parkinson's disease? *Expert Review Neurotherapeutics*, 10: 1363-1365.
- LaFrance Jr., W. C., Lancman, G., Machan, J. T., Davis, J. D. y Blum. (2012). Depression symptoms as a function of duration of intractable or controlled epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 24: 116-119.
- Le Gal La Salle, G. y Feldblum, S. (1983). Role of the amygdala in development of hippocampal kindling in the rat. *Experimental Neurology*, 82: 447-455.
- Lee, P. R. y Kossof, E. H. (2011) Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy & Behavior*, 21: 115-121.
- Lemos, T. y Cavalheiro, E. A. (1995). Suppression of pilocarpine-induced status epilepticus and the late development of epilepsy in rats. *Experimental Brain Research*, 102: 423-428.
- Levine, J., Panchalingam, K., Rapoport, A., Gershon, S., McClure, R. J. y Pettegrew, J.W. (2000). Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47: 586-593.
- Li, C. L. (1959). Cortical intracellular potentials and their responses to strychnine. *Journal of Neurophysiology*, 22: 436-450.
- Li, Y., Ji, Y. J., Jiang, H., Liu, D. X., Zhang, Q., Fan, S. J. y Pan F. (2009). Effects of unpredictable chronic stress on behavior and brain-derived neurotrophic factor expression in CA3 subfield and dentate gyrus of the hippocampus in different aged rats. *Chinese Medical Journal*, 122: 1564-1569.



- Liu, F., Paule, M. G., Ali, S. y Wang, C. (2011) Ketamine-induced neurotoxicity and changes in gene expression in the developing rat brain. *Current Neuropharmacology*, 9: 256-261.
- Liu, X. y Leung, L. S. (2003) Partial hippocampal kindling increases GABA<sub>B</sub> receptor-mediated postsynaptic currents in CA1 pyramidal cells. *Epilepsy Research*, 57: 33-47.
- López-Meraz, M. L., González-Trujano, M. E., Neri-Bazán, L., Hong E. y Rocha, L. L. (2005). 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists modify epileptic seizures in three experimental models in rats. *Neuropharmacology*, 49: 367-375.
- Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A. y Yücel, M. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders*, 117:1-17.
- Löscher, W. (1997). Animal models of intractable epilepsy. *Progress in Neurobiology*, 53: 239-258.
- Löscher, W. (2002). Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 50: 105-123.
- Löscher, W. y Schwark, W. S. (1987). Further evidence for abnormal GABAergic circuits in amygdala-kindled rats. *Brain Research*, 420: 385-390.
- Magdaleno-Madrigal, V. M., Valdés-Cruz, A., Martínez-Vargas, D. Martínez, A., Almazán, S., Fernández-Mas, R. y Fernández-Guardiola, A. (2002). Effect of electrical stimulation of the nucleus of the solitary tract on the development of electrical amygdaloid kindling in the cat. *Epilepsia*, 43: 964-969.
- Maier, S. F. (2001). Exposure to the stressor environment prevents the temporal dissipation of behavioral depression/learned helplessness. *Biological Psychiatry*, 49: 763-773.
- Malone, D. A., Dougherty, D. D., Rezai, A. R., Carpenter, L. L., Friehs, G.

M., Eskandar, E. N., Rauch, S. L., Rasmussen, S. A., Machado, A. G., Kubu, C. S., Tyrka, A. R., Price, L. H., Stypulkowski, P. H., Giffakis, J. E., Rise, M. T., Malloy, P. F., Salloway, S. P. y Greenberg, B. D. (2009). Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 65: 267-275.

- Malykhin, N. V., Carter, R., Seres, P. y Coupland, N. J. (2010). Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35: 337-343.
- Man, M. S., Mikheenko, Y., Braesicke, K., Cockcroft, G. y Roberts, A. C. (2012). Serotonin at the level of the amygdala and orbitofrontal cortex modulates distinct aspects of positive emotion in primates. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15: 91-105.
- Martin, L. L., Bouchal, R. L. y Smith, D. J. (1982). Ketamine inhibits serotonin uptake *in vivo*. *Neuropharmacology*, 21: 113-118.
- Martínez de Muñoz, D. (1989) *Modo de acción de algunos fármacos antiepilépticos*. En Feria-Velasco, A., Martínez de Muñoz, D. y Donnadiou, F., editores. *Epilepsia, un enfoque multidisciplinario*. México: Trillas, cap. 5.
- Martinez-Mota, L., Ulloa, R. E., Herrera-Pérez, J., Chavira, R. y Fernández-Guasti, A. (2011). Sex and age differences in the impact of the forced swimming test on the levels of steroid hormones. *Physiology & Behavior*, 104: 900-905.
- Maru, E., Kanda, M. y Ashida, H. (2002). Functional and morphological changes in the hippocampal neuronal circuits associated with epileptic seizures. *Epilepsia*, 43: S44-S49.
- Mayberg, H. S. (1997). Limbic-Cortical dysregulation: a proposed model of depression. *Journal of Neuropsychiatry*, 9: 471-481.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P., A., Silva, J. A., Tekell, J. L., Martin, C. C., Lancaster, J. L. y

Fox, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156: 675-682.

- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J. M. y Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45: 651-660.
- Mazarati, A. M., Pineda, E., Shin, D., Tio, D., Taylor, A. N. y Sankar, R. (2010). Comorbidity between epilepsy and depression: role of hippocampal interleukin-1 $\beta$ . *Neurobiology of Disease*, 37: 461-467.
- Mazarati, A. M., Shin, D., Auvin, S., Caplan, R. y Sankar, R. (2007). Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. *Epilepsy & Behavior*, 10: 377-383.
- 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. *Neurobiology of Disease*, 34: 457-461.
- Mazarati, A., Siddarth, P., Baldwin, R. A., Shin, D., Caplan, R. y Sankar, R. (2008). Depression after status epilepticus: behavioral and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain*, 131: 2071-2083.
- McEwen, B. S., Chattarji, S., Diamond, D. M., Jay, T. M., Reagan, L. P., Svenningsson, P. y Fuchs, E. (2010). The neurobiological properties of Tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Molecular Psychiatry*, 15: 237-249. doi:10.1038/mp.2009.80.
- McIntyre, D. A. y Schwartzkroin, P. A. (2008). *Limbic anatomy and physiology*. En: Engel, J., Pedley, T. A., editores. *Epilepsy a comprehensive textbook*. Filadelfia, EU: Lippincott Williams & Wilkins, cap. 30.
- McIntyre, D. C., Kelly, M. E. y Armstrong, J. N. (1993) Kindling in the perirhinal cortex. *Brain Research*, 615: 1-6.

- McIntyre, D. C., McLeod, W. S. y Anisman, H. (2004). Working and reference memory in seizure-prone and seizure-resistant rats: impact of amygdala kindling. *Behavioral Neuroscience*, 118: 314-323.
- Merkl, A., Heuser, I. y Bajbouj, M. (2009). Antidepressant electroconvulsive therapy: mechanism of action, recent advances and limitations. *Experimental Neurology*, 219: 20-26.
- Merlet, I., Ostrowsky, K., Costes, N., Ryvlin, P., Isnard, J., Faillenot, I., Lavenne, F., Dufournel, D., Le Bars, D. y Mauquière, F. (2004). 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F] MPPF-PET study. *Brain*, 127: 900-913.
- Mikkelsen, J. D., Bundzikova, J., Larsen, M. H., Hansen, H. H. y Kiss, A. (2008). GABA regulates the rat hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis via different GABA-A receptor  $\alpha$ -subtypes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1148: 384-392.
- Miller, J. M., Brennan, K. G., Ogden, T. R., Oquendo, M. A., Sullivan, G. M., Mann, J. J. y Parsey, R. V. (2009) Elevated serotonin 1A binding in remitted major depressive disorder: evidence for a trait biological abnormality. *Neuropsychopharmacology*, 34: 2275-2284.
- Mineur, Y. S., Somenzi, O. y Picciotto, M. R. (2007). Cytisine, a partial agonist of high-affinity nicotinic acetylcholine receptors, has antidepressant-like properties in male C57BL/6J mice. *Neuropharmacology*, 52:1256-1262.
- Mingo, N. S., Cottrell, G. A., Mendonça, A., Gombos, Z., Eubanks, J. H. y Burnham, W. M. (1998). Amygdala-kindled and electroconvulsive seizures alter hippocampal expression of the m1 and m3 muscarinic cholinergic receptor genes.
- Mohammed, M. J., Sadler, M y Rahey, S. R (2010). Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 37: 439-448.
- Molina-Hernández, M., Téllez-Alcántara, N. P., Olivera-López, J. I. y

- Jaramillo, M. T. (2011). The folic acid combined with 17- $\beta$  estradiol produces antidepressant-like actions in ovariectomized rats forced to swim. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35: 60-66.
- Moreau, J. L. (1997). Reliable monitoring of hedonic deficits in the chronic mild stress model of depression. *Psychopharmacology (Berlin)*, 134: 357-358.
  - Morimoto, K., Fahnestock, M. y Racine, R. J. (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progress in Neurobiology*, 73: 1-60.
  - 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 & Behavior*, 7: 629-638.
  - Munn, M. A., Alexopoulos, A., Nishino, T., Babb C. M., Flake, L. A., Singer, T., Ratnanather, J. T., Huang, H., Todd, R. D., Miller, M. I. y Botteron, K. N. (2007). Amygdala volume analysis in female twins with major depression. *Biological Psychiatry*, 62: 415-422.
  - Naylor, D. E. (2010). Glutamate and GABA in the balance: convergent pathways sustain seizures during status epilepticus. *Epilepsia*, 51: S106-S109.
  - Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J. y Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34: 13-25.
  - Niebauer, M. y Gruenthal, M. (1999). Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *Brain Research*, 837: 263-269.
  - Nock, M. K., Hwang, I., Sampson, N., Kessler, R. C., Angermeyer, M., Beautrais, A., Borges, G., Bromet, E., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., de Graaf, R., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Huang, Y., Karam, E. G., Kawakami, N., Kovess, V., Levinson, D., Posada-Villa, J., Sagar, R., Tomov, T., Viana, M. C. y Williams, D. R. (2009). Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings

from the WHO world mental health surveys. *PLoS Medicine*, 6: e1000123.

- O'Dell, C. M., Das, A., Wallace, G., Ray, S. K. y Banik, N. L. (2012). Understanding the basic mechanisms underlying seizures in mesial temporal epilepsy and possible therapeutic targets: a review. *Journal of Neuroscience Research*, doi: 10.1002/jnr.22829
- Okada, R., Negishi, N. y Nagaya, H. (1989). The role of nigrothalamic GABAergic pathway in the propagation of pentylentetrazol-induced seizures. *Brain Research*, 480: 383-387.
- O'Reardon, J. P., Peshek, A. D., Romero, R. y Cristancho, P. (2006). Neuromodulation and transcranial magnetic stimulation (TMS): a 21<sup>st</sup> century paradigm for therapeutics in psychiatry. *Psychiatry*, 3: 30-40.
- Pacia, S. V. y Ebersole, J. S. (1997). Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci. *Epilepsia*, 38: 642-654.
- Pariante, C. M. y Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31, 464-468.
- Perlman, G., Simmons, A. L., Wu, J., Hahn, K. S., Tapert, S. F., Max, J. E., Paulus, M. P., Brown, G. G., Frank, G. K., Campbell-Sills, L. y Yang, T. T. (2012). Amygdala response and functional connectivity during emotion regulation: a study of 14 depressed adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 139: 75-84.
- Petroff, O. A., Cavus, I., Kim, J. H. y Spencer, D. D. (2004). Interictal extracellular glutamate concentrations are increased in hippocampal sclerosis. *Annals of Neurology*, 56: S43.
- Philip, N. Carpenter, L. L., Tyrka, A. R. y Price, L. H. (2010) Nicotinic acetylcholine receptors and depression: a review of the preclinical and clinical literature. *Psychopharmacology*, 212: 1-12.
- Pineda, E. A., Hensler, J. G., Sankar, R., Shin, D., Burke, T. F. y Mazarati, A. M. (2011). Plasticity of presynaptic and postsynaptic serotonin 1A

receptors in animal model of epilepsy-associated depression. *Neuropsychopharmacology*, 36: 1305-1316.

- Pineda, E., Shin, D., Shankar, R. y Mazarati, A. M. (2010). Comorbidity between epilepsy and depression: experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanism. *Epilepsia*, 51: S110-S114.
- Pitkänen, A., Tuunanen, J., Kälviäinen, R., Partanen, K. y Salmenperä, T. (1998). Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 32: 233-253.
- Polaino-Lorente, A., (1985) *La depresión*. Barcelona, Ediciones Martínez Roca.
- Popik, P., Kos, T., Sowa-Kucma, M. y Nowak, G. (2008). Lack of persistent effects of ketamine in rodent models of depression. *Pharmacology (Berl)*, 198: 421-430.
- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N. y Jalfre, M. (1978). Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47: 379-391.
- Pruefer, C. y Norra, C. (2005). Mood disorders and their treatment in patients with epilepsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 17: 20-28.
- Racine, R. J. (1972a) Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. After-discharge threshold. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32: 269-279.
- Racine, R. J. (1972b). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32: 281-294.
- Radley, J. J., Williams, B. y Sawchenko, P. E. (2008). Noradrenergic innervation in the dorsal medial prefrontal cortex modulates hypothalamo-pituitary-adrenal responses to acute emotional stress. *The Journal of*

*Neuroscience*, 28: 5806-5816.

- Raedt, R., Clinckers, R., Mollet, L., Vonck, K., El Tahry, R., Wyckhuys, T., De Herdt, V., Carrette, E., Wadman, W., Michotte, Y., Smolders, I., Boon, P. y Meurs, A. (2011). Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. *Journal of Neurochemistry*, 117: 461-469.
- Rainnie, D. G., Asprodini, E. K. y Shinnick-Gallagher, P. (1992). Kindling-induced long-lasting changes in synaptic transmission in the basolateral amygdale. *Journal of Neurophysiology*, 67: 443-453.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y., Overholser, J. C., Roth, B. L. y Stockmeier, C. A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, 45: 1085-1098.
- Reynolds, E. H y Kinnier-Wilson, J. V. (2008) Psychoses of epilepsy in Babylon: The oldest account of the disorder. *Epilepsia*, 49: 1488-1490.
- Reynolds, E. H. y Rodin, E. (2009). The clinical concept of epilepsy. *Epilepsia*, 50: S2-S7.
- Reynolds, E. H. y Trimble, M. R. (2009). Epilepsy, psychiatry, and neurology. *Epilepsia*, 50: S50-S55.
- Richardson, E. J., Griffith, H. R., Martin, R. C., Paige, A. L., Stewart, C. C., Jones, J., Hermann, B. P. y Seidenberg, M. (2007). Structural and functional neuroimaging correlates of depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 10: 242-249.
- Robertson, M. M., Trimble, M. R. Y Townsend, H. R. A. (1987). Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*, 28: 364-372.
- Rocha, L, Alonso-Vanegas, M., Villeda-Hernández, J., Mújica, M., Cisneros-Franco, J. M., López-Gómez, M., Zavala-Tecuapetla, C., Frías-Soria, C. L., Segovia-Vila, J. y Borsodi, A. (2012). Dopamine abnormalities in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*,



45: 499-507.

- Rocha, L., Lorigados-Pedre, L., Orozco-Suárez, S., Morales-Chacón, L., Alonso-Vanegas, M., García-Maeso, I., Villeda-Hernández, J., Osorio-Rico, L., Estupiñán, B. y Quintana, C. (2007). Autoradiography reveals selective changes in serotonin binding in neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31: 1208-1218.
- Saegusa, T., Mine, S., Iwasa, H., Murai, H., Seki, T., Yamaura, A. y Yuasa, S. (2004). Involvement of highly polysialylated neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM)-positive granule cells in the amygdaloid-kindling-induced sprouting of a hippocampal mossy fiber trajectory. *Neuroscience research*, 48: 185-194.
- SAILLET, S., LANGLOIS, M., FEDDERSEN, B., MINOTTI, L., VERCUEIL, L., CHABARDÈS, S., DAVID, O., DEPAULIS, A., DERANSART, C. y KAHANE, P., (2009) Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies. *Epileptic Disorders*, 11: 100-112.
- Sanchez-Gistau, V., Sugranyes, G., Baillés, E., Carreño, M., Donaire, A., Bargalló, N. y Pintor, L. (2012). Is major depressive disorder specifically associated with mesial temporal sclerosis? *Epilepsia*, 53: 386-392.
- Sapolsky R. M. (2001). Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98: 12320-12322.
- Sato, T., Yamada, N., Morimoto, K., Uemura, S. y Kuroda, S. (1998). A behavioral and immunohistochemical study on the development of perirhinal cortical kindling: a comparison with other types of limbic kindling. *Brain Research*, 811: 122-132.
- Savic, I., Lindström, P., Gulyás, B., Halldin, C., Andrée, B. y Farde, L. (2004). Limbic reductions of 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 62: 1343-1351.

- Schubert, M., Siegmund, H., Pape, H. C. y Albrecht, D. (2005). Kindling-induced changes in plasticity of the rat amygdala and hippocampus. *Learning & Memory*, 12: 520-526.
- Shamim, S., Hasler, G., Liew, C., Sato, S. y Theodore, W. H. (2009) Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume. *Epilepsia*, 50: 1067-1071.
- Shehab, S., Simkins, M., Dean, P. y Redgrave, P. (1995). The dorsal midbrain anticonvulsant zone—I. Effects of locally administered excitatory amino acids or bicuculline on maximal electroshock seizures. *Neuroscience*, 65: 671-679.
- Shi, L. H., Luo, F., Woodward, D. y Chang, J. Y. (2006). Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata exerts long lasting suppression of amygdala-kindled seizures. *Brain Research*, 1090: 202-207.
- Silveira, D. C., Liu, Z., de LaCalle, S., Lu, J., Klein, P., Holmes, G. L. y Herzog, A. G. (1998). Activation of the locus coeruleus after amygdaloid kindling. *Epilepsia*, 39: 1261-1264.
- Spannuth, B. M., Hale, M. W., Evans, A. K., Lukkes, J. L., Campeau, S. y Lowry, C. A. (2011). Investigation of a central nucleus of the amygdala/dorsal raphe nucleus serotonergic circuit implicated in fear-potentiated startle. *Neuroscience*, 179: 104-119.
- Stahl, S. M. (2000). *Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder*. Cambridge University Press. Cambridge: UK.
- Starkstein, S. E., Robinson, R. G., Berthier, M. L., Parikh, R. M. y Price, T. R. (1988). Differential mood change following basal ganglia vs thalamic lesions. *Archives of Neurology*, 45: 725-730.
- Steele, J. D., Christmas, D., Eljamel, M. S. y Matthews, K. (2008). Anterior cingulotomy for major depression: clinical outcome and relationship to lesion characteristics. *Biological Psychiatry*, 63: 670-677.
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus,

G. J., Meltzer, H. Y., Uylings, H. B. M., Friedman, L. y Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry*, 56:640-650.

- Taher, T. R., Salzberg, M., Morris, M. J., Rees, S. Y O'Brien, T. J. (2005). Chronic low-dose corticosterone supplementation enhances acquired epileptogenesis in the rat amygdala kindling model of TLE. *Neuropsychopharmacology*, 30: 1610-1616.
- Takaya, S., Ikeda, A., Mitsueda-Ono, T., Matsumoto, R., Inouchi, M., Namiki, Ch., Oishi, N., Mikuni, N., Ishizu, K., Takahashi, R. y Fukuyama, H. (2012). Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a morphologic and functional study. *Journal of Neuroimaging*, doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00694.x
- Takechi, K., Suemaru, K., Kawasaki H. y Araki, H. (2011). Regulatory role of the dopamine and norepinephrine transporters in pentylenetetrazol-kindled mice: association with effect of antidepressants. *European Journal of Pharmacology*, 673: 33-39.
- Tassinari, C. A., Cincotta, M., Zaccara, G. y Michelucci, R. (2003). Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 114: 777-798.
- Temkin, N. R. y Davis, G. R. (1984) Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. *Epilepsia*, 25: 450-456.
- Thapar, A., Roland, M. y Harold, G. (2005). Do depression symptoms predict seizure frequency—or vice versa? *Journal of Psychosomatic Research*, 59: 269-274.
- Theodore, W. H., Wiggs, E. A., Martinez, A. R., Dustin, I. H., Khan, O. I., Appel, S., Reeves-Tyer, P. y Sato, S. (2012). Serotonin 1A receptors, depression, and memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 53: 129-133.
- Thomas, E. y Gunton, D. J. (2011). Kindling of the lateral septum and the amygdala: effects on anxiety in rats. *Physiology & Behavior*, 104: 653-658.

- Tizabi, Y., Hauser, S. R., Tyler, K. Y., Getachew, B., Madani, R., Sharma, Y. y Manaye, K. F. (2010). Effects of nicotine on depressive-like behavior and hippocampal volume of female WKY rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34:62-69.
- Tyrand, R., Seeck, M., Spinelli, L., Pralong, E., Vulliémoz, S., Foletti, G., Rossetti, A. O., Allali, G., Lantz, G., Pollo, C. y Boëx, C. (2012). Effects of amygdala-hippocampal stimulation on interictal epileptic discharges. *Epilepsy Research*, 99: 87-93.
- Uzbekov, M. G. (2009). Antidepressant action of tianeptine is connected with acceleration of serotonin turnover in the synapse: a hypothesis. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 11: 83-87.
- Vale, F. L., Pollock, G. y Benbadis, S. R. (2012) Failed epilepsy surgery for mesial temporal lobe sclerosis: a review of the pathophysiology. *Neurosurgical Focus*, 32: E9.
- van Elst, L. T., Groffmann, M., Ebert, D. y Schulze-Bonhage, A. (2009). Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 16: 105-112.
- van Riel, E., Meijer, O. C., Steenbergen, P. J. y Joëls, M. (2003). Chronic unpredictable stress causes attenuation of serotonin responses in cornu ammonis 1 pyramidal neurons. *Neuroscience*, 120: 649-658.
- Velíšek, L. (2005) *Models of chemically-induced acute seizures*. En: Pitkänen, A., Schwartzkroin, P. A. y Moshé, S. L., editores. *Models of seizures and epilepsy*. Oxford, UK: Academic Press, cap. 11.
- Vicente-Hernández, M., García-García, P., Gil-Nagel, A., López-Muñoz, F. y Álamo, C. (2007) Abordaje terapéutico de la epilepsia desde la perspectiva nutricional: situación actual del tratamiento dietético. *Neurología*, 22: 517-525.
- Vollenweider, I., Smith, K. S., Keist, R. y Rudolph, U. (2010). Antidepressant-like properties of  $\alpha 2$ -containing GABA<sub>A</sub> receptors.

*Behavioural Brain Research*, 217: 77-80.

- Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., Brummer, M., Staib, L., Vermetten, E., Charney, D. S., Nemeroff, C. B. y Bremner, J. D. (2002) Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156: 2072-2080.
- Wada, Y., Shiraishi, J., Nakamura, M. y Koshino, Y. (1997). Role of serotonin receptor subtypes in the development of amigdaloïd kindling in rats. *Brain Research*, 747: 338-342.
- Weiss, S. R. B., Post, R. M., Gold, P. W., Chrousos, G., Sullivan, T. L., Walker D. y Pert, A. (1986). CRF-Induced seizures and behavior: interaction with amygdala kindling. *Brain Research*, 372: 345-351.
- Weniger, G., Lange, C. e Irle, E. (2006). Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 94: 219-229.
- Werhahn, K. J., Landvogt, C., Klimpe, S., Buchholz, H. G., Yakushev, I., Siessmeire, T., Müller-Forell, W., Piel, M., Rösch, F., Glaser, M., Schreckenberger, M. y Bartenstein, P. (2006). Decreased dopamine D2/D3-receptor binding in temporal lobe epilepsy: an [<sup>18</sup>F] fallypride PET study. *Epilepsia*, 47: 1392-1396.
- West, A. P. (1990). Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 14: 863-877.
- White, H. S. (1999) Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 40: S2-S10.
- Wichmann, T. y DeLong, M. R. (2006). Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron*, 52: 197-204.
- Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berlin)*, 83: 1-16.

- 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 (Berlin)*, 93: 358-364.
- Wintink, A. J., Young, N. A., Davis, A. C., Gregus, A. y Kalynchuk, L. E. (2003). Kindling-induces emotional behavior in male and female rats. *Behavioral Neuroscience*, 117: 632-640.
- Witte, O. W. (2000). Physiological basis of pathophysiological brain rhythms. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 60: 289-297.
- Wlaż, P., Kasperek, R., Wlaż, A., Szumiło, M., Wróbel, A., Nowak, G. y Poleszak, E. (2011). NMDA and AMPA receptors are involved in the antidepressant-like activity of tianeptine in the forced swim test in mice. *Pharmacological Reports*, 63: 1526-1532.
- Wu, H. H. y Wang, S. (2010). Strain differences in the chronic mild stress animal model of depression. *Behavioural Brain Research*, 213: 94-102.
- Xie, C., Sun, J., Qiao, W., Lu, D., Wei, L., Na, M., Song, Y., Hou, X. y Lin, Z. (2011). Administration of simvastatin after kainic acid-induced status epilepticus restrains chronic temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 6: e24966.
- Yilmaz, A., Schulz, D., Aksoy, A. y Canbeyli, R. (2002). Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 71: 341-344.
- Zhong, X. L., Yu, J. T., Zhang, Q., Wang, N. D. y Tan, L. (2011). Deep brain stimulation for epilepsy in clinical practice and in animal models. *Brain Research Bulletin*, 85: 81-88.
- Zobel, A., Wellmer, J., Schulze-Rauschenbach, S., Pfeiffer, U., Schnell, S., Elger, C. y Maier, W. (2004). Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254: 303-311.