

Artículo de revisión

Comorbilidad depresión-epilepsia: de la clínica a los modelos experimentales

Depression-epilepsy comorbidity: from clinical aspects to experimental models

Alejandro Valdés-Cruz*

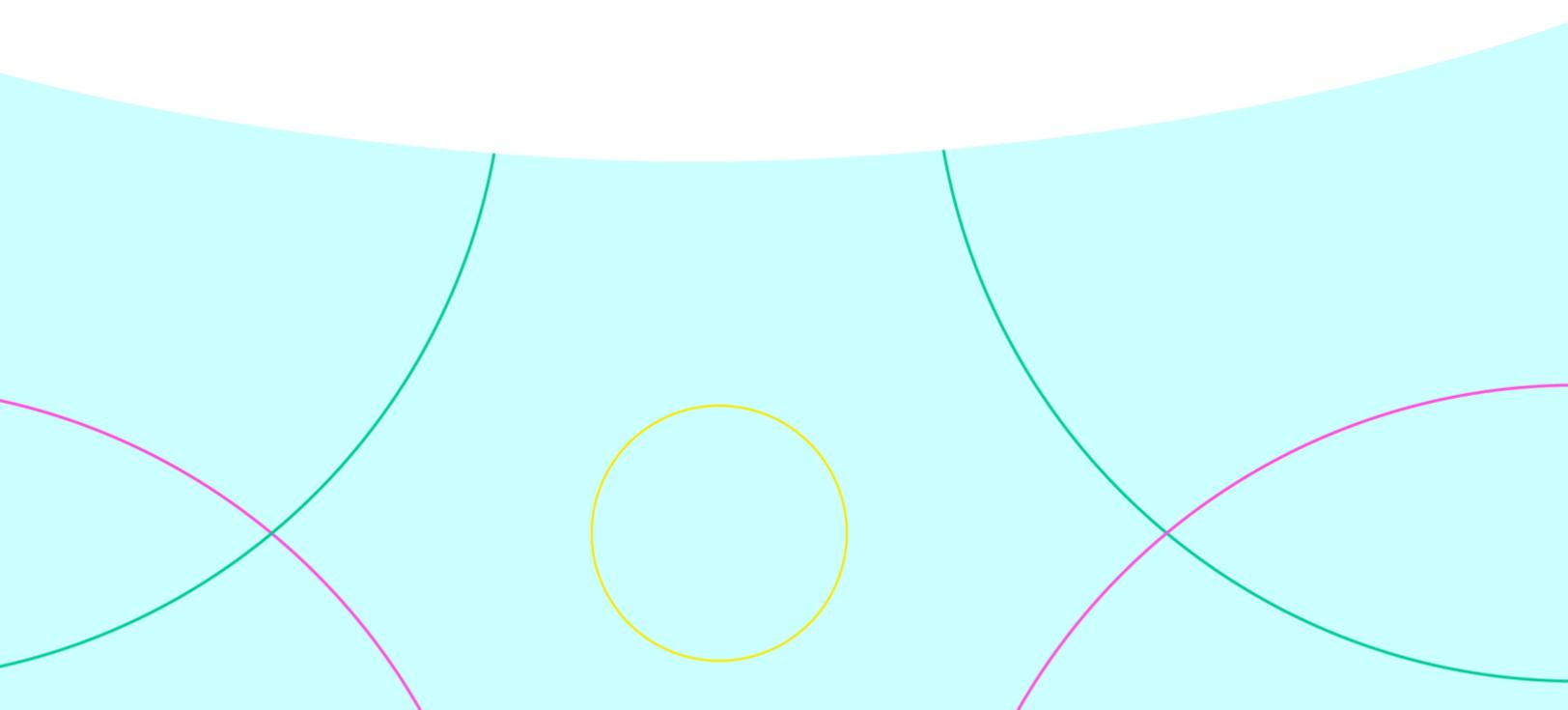
Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación de la Dirección de Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Este artículo está disponible en: <https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2644>

*Correspondencia: Alejandro Valdés-Cruz. Calzada México-Xochimilco #101, Colonia San Lorenzo Huipulco, Alcaldía Tlalpan, C. P. 14370, Ciudad de México. Teléfono 55 41 60 50 86. Correo electrónico: alevalc@inprf.gob.mx

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](#). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.



Resumen

La depresión es un desorden psiquiátrico que está altamente asociado a la epilepsia, las personas con un incidente depresivo tienen mayor riesgo de sufrir epilepsia, del mismo modo que existe un mayor riesgo de padecer depresión después de presentar una crisis epiléptica. No obstante, los mecanismos neurobiológicos de esta comorbilidad no han sido descritos del todo, lo que en la clínica compromete el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Por ejemplo, el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina que son fármacos seguros y de uso común en pacientes con depresión, son motivo de controversia en pacientes con la comorbilidad con epilepsia. Para abordar algunos aspectos neurobiológicos de esta comorbilidad se han utilizado modelos experimentales que, a su vez, tienen sus alcances y limitaciones. Así, el objetivo de la presente revisión es describir la relación recíproca entre la depresión y la epilepsia cuando se presentan como trastornos comórbidos, además de discutir acerca de los efectos positivos y negativos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como medicación contra la depresión, sobre ambas patologías. Así como los aportes y retos de los modelos experimentales de la comorbilidad depresión-epilepsia.

Palabras clave: Comorbilidad depresión-epilepsia; depresión; epilepsia; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; modelos experimentales depresión-epilepsia.

Abstract

Depression is a psychiatric disorder that is highly associated with epilepsy. People with depressive incidents have a higher risk of suffering epilepsy, in the same way that there is a higher risk of suffering depression after presenting an epileptic seizure. However, the neurobiological mechanisms of this comorbidity have not been described, which compromises the diagnosis and treatment of patients in clinical practice. For example, the use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, which are safe and commonly used in patients with depression. However, use in patients with depression-epilepsy comorbidity causes controversy. Experimental models have been used to address some neurobiological aspects of this comorbidity, which also have their scopes and limitations. Therefore, the present review aims to analyze the reciprocal relationship between depression and epilepsy when presented as comorbid disorders and the positive and negative effects that antidepressant medication with selective serotonin reuptake inhibitors have on the course of both pathologies. As well as the contributions and challenges of experimental models of depression-epilepsy comorbidity.

Keywords: Comorbidity depression-epilepsy; depression; epilepsy; selective serotonin reuptake inhibitors; experimental models depression-epilepsy.

I. Introducción

Una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial son los trastornos de estado de ánimo entre los que se encuentra la depresión que, según datos de la Organización Mundial de la Salud en el año 2023 afectó a más de 300 millones de personas, así mismo está vinculada como una de las principales comorbilidades en personas con epilepsia, afectando de manera sustancial la calidad de vida de los pacientes debido a un peor control de las crisis, problemas de memoria y aprendizaje, afectaciones en la socialización, una mayor probabilidad de desarrollar farmacoresistencia y de cometer suicidio, esto sumado a la mayor carga económica para el paciente y los servicios de salud.^{1,2}

Desde el inicio de la década de los dos mil se ha observado un incremento en la prevalencia de la depresión, la ansiedad y el estrés en pacientes con epilepsia. El aumento es de al rededor del 20% al 55%, afectando tanto a adultos como a niños. Estas condiciones presentan una relación compleja y bidireccional entre la epilepsia y las otras patologías.³

La epilepsia está asociada a la depresión debido a mecanismos biológicos intrínsecos, además de las consecuencias psicosociales inherentes a la epilepsia.⁴ La interacción entre la depresión y la epilepsia ha motivado la exploración de mecanismos fisiológicos compartidos, especialmente los relacionados con el estrés.⁵

El estrés aumenta la susceptibilidad a las crisis, debido a que el incremento de la producción y liberación de hormonas como el cortisol en humanos o la corticosterona en roedores tienen efectos pro-convulsivos. También hay otros mecanismos que asocian al estrés con la propensión a las crisis

epilépticas, como la pérdida de volumen en el hipocampo, la amígdala y la corteza orbitofrontal, la desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), la neuroinflamación y los cambios en los sistemas de neurotransmisores en especial el de la serotonina (5-HT1).⁶

Las comorbilidades psiquiátricas en la epilepsia se presentan en más de la mitad de los pacientes, lo que provoca que se afecte más la calidad de vida de las personas que las padecen.⁷ La depresión y la ansiedad son las comorbilidades más frecuentes, hasta un tercio de las personas con epilepsia presentan depresión y una cuarta parte ansiedad.⁸ Así mismo, la incidencia de la depresión es mayor en pacientes con epilepsia si se compara con otras enfermedades crónicas.⁹

En la atención clínica de la epilepsia se recomienda que desde el momento del diagnóstico y durante todo el tratamiento, se consideren también a los trastornos del estado de ánimo,⁶ con el fin de desarrollar mejores estrategias de tratamiento que aborden ambos factores. En el tratamiento de la depresión, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) son la opción principal en pacientes con depresión.¹⁰ Sin embargo, hay discrepancias en su uso en pacientes con epilepsia. Se ha descrito un efecto pro-epiléptico de los ISRS expresado con un aumento significativo en la gravedad de las convulsiones.¹¹ Además, se ha observado un efecto anticonvulsivo en dosis bajas de los ISRS,¹² por lo que su aplicación en pacientes con epilepsia sigue planteando desafíos y controversia. En la tabla 1 se observa el efecto de tres ISRS en personas con epilepsia: fluoxetina,¹³⁻¹⁵ citalopram,¹⁶⁻¹⁸ y sertralina.^{14,19,20}

ANTI-DEPRESIVO ISRS	PERSONAS CON EPILEPSIA	TIPO DE CRISIS	SEGUIMIENTO	EFFECTO SOBRE LAS CRISIS
FLUOXETINA	N= 17, 8 Mujeres y 9 Hombres Edad: 18-56. ¹³	Crisis parcial compleja de generalización secundaria.	15 meses	Disminución en 11 y 6 sin presentación de crisis.
	N= 8, niños y adolescentes 4 Mujeres y 4 Hombres Edad: 5-18. ¹⁴	Epilepsia parcial criptogénica y epilepsia parcial sintomática.	26 meses	Agravamiento de las crisis con ajuste de fármaco antiepiléptico.
	N= 9, 5 Mujeres y 4 Hombres Edad: 18-40. ¹⁵	Epilepsia frontal, epilepsia del lóbulo temporal, Síndrome de Lennox-Gastaut.	12 semanas	Agravamiento de las crisis en 6 pacientes.
CITALOPRAM	N= 33, 16 Mujeres y 17 Hombres Edad: 19-68. ¹⁶	Epilepsia del lóbulo temporal.	20-30 semanas	Sin cambios significativos en los parámetros de las crisis.
	N=45, 31 Mujeres y 14 Hombres Edad: 42.7 (promedio). ¹⁷	Crisis parciales simples, crisis parciales complejas, crisis parciales con generalización secundaria.	4 meses	Disminución significativa de las Crisis parciales complejas y en las Crisis parciales con generalización secundaria.
	N=43, 35 mujeres y 8 hombres Edad: 21-49. ¹⁸	Crisis parciales sin generalización secundaria, crisis parciales con generalización secundaria y crisis tónico-clónicas generalizadas.	20 semanas	Sin cambios significativos en los parámetros de las crisis.
SERTRALINA	N=100, 49 Mujeres y 52 Hombres Edad: 6-62. ¹⁹	Crisis parciales sin generalización secundaria, crisis parciales con generalización secundaria.	12 meses	La mayoría de los pacientes (94) tuvieron agravamiento de la crisis, por actividad epiléptica de <i>novo</i> , incremento de las crisis y ajuste de fármaco antiepiléptico.
	N= 26, niños y adolescentes 13 Mujeres y 13 Hombres Edad: 8-18. ¹⁴	Epilepsia parcial criptogénica y epilepsia parcial sintomática.	26 meses	La mayoría no presentó cambios significativos en los parámetros de las crisis.
	N=72, 36 Mujeres y 36 Hombres Edad: 21-75. ²⁰	Crisis focales, crisis de ausencia y crisis convulsivas generalizadas.	16 semanas	Sin cambios significativos en los parámetros de las crisis.

Tabla 1. Estudios donde se utilizaron ISRS para pacientes con la comorbilidad Depresión-Epilepsia. En la tabla se destaca el efecto sobre las crisis epilépticas. En los nueve estudios los antidepresivos tuvieron el efecto esperado de disminuir la sintomatología de la depresión. Los efectos diferenciales no se le pueden atribuir solamente a los fármacos ISRS, ya que hay una gran variabilidad entre las características de la epilepsia de los pacientes.

2. Aspectos generales de la comorbilidad depresión-epilepsia

En el transcurso de la vida cotidiana se podría asumir que los estados depresivos presentes en los pacientes con epilepsia no tienen una base neurobiológica, sino que son a causa de que estas personas tienen más obstáculos cotidianos que las personas sanas. Sin embargo, se ha demostrado que las dos enfermedades comparten mecanismos biológicos, neuroanatómicos, neuroquímicos y de conectividad neuronal en su etiología, que tienen mayor peso que el entorno social de las personas.²¹

La depresión presente en personas con epilepsia no es un epifenómeno de los estados patológicos crónicos, es una comorbilidad, es decir, una condición médica que se presenta junto con otra pero que no necesariamente es consecuencia de esa condición.²² Existen mecanismos patológicos compartidos que contribuyen al surgimiento de ambas afecciones. Los mecanismos compartidos incluyen cambios en los neurotransmisores y neuromoduladores (entre los que se encuentran GABA y serotonina), disfunción del eje HPA, disfunción de las redes neuronales de las cortezas prefrontal orbital y medial, así como de estructuras límbicas, estriatales, talámicas y basales del prosencéfalo; neurogénesis aberrante, y sobreexpresión del factor de necrosis tumoral alfa y del factor inflamatorio Interleucina 1 Beta (IL-1beta).²³

Así mismo, estudios epidemiológicos han mostrado que la depresión es más prevalente en los pacientes que son diagnosticados con epilepsia en comparación con la población en general.²⁴ La epilepsia es la ocurrencia temporal de signos y/o síntomas debida a una actividad neuronal anormal, excesiva y sincrónica en el cerebro. La epilepsia se diagnostica si hay al menos dos convulsiones no provocadas con más de 24 horas de diferencia y hay

evidencia de actividad epileptiforme en el electroencefalograma (EEG) o anomalías en las imágenes cerebrales.²⁵ La forma más común de epilepsia en adultos es la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), abarcando aproximadamente entre el 25% y el 35% de todos los casos.²⁶

De acuerdo con la ILAE (Liga Internacional Contra la Epilepsia, por sus siglas en inglés), la ELT se caracteriza por convulsiones originadas en estructuras como el hipocampo, la amígdala y el surco parahipocampal. También involucra el neocórtex temporal, las circunvoluciones temporal superior, media e inferior, las uniones temporal-occipital y temporal-parietal, así como áreas sensoriales.²⁷

Estas regiones cerebrales también se ven afectadas en la depresión. En ambas patologías se presentan la neuroinflamación y la alteración de neurotransmisores; por ejemplo, la disminución de la síntesis de serotonina y el incremento de la liberación de glutamato,²⁴ lo que sugiere mecanismos patogénicos compartidos, validando la relación entre los trastornos depresivos y la epilepsia.⁴

Los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios involucrados principalmente son el glutamato y el ácido γ -aminobutírico (GABA), respectivamente, los cuales desempeñan funciones cruciales en la regulación de la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica en el cerebro.²⁸ El GABA desempeña un papel crucial en mantener un equilibrio inhibitorio que contrarresta la excitación neuronal, cuya desregulación puede resultar en crisis. Los receptores GABA_A y GABA_B, que presentan diversas subunidades, están presentes tanto en terminales excitatorias como inhibitorias, de ahí su efecto a gran escala.²⁹ El metabolismo del glutamato en el cerebro inicia con la recaptación por medio de proteínas transportadoras localizadas en la

glía y neuronas, presentes en el hipocampo y la corteza cerebral, regulando los niveles extracelulares de glutamato y la protección de las neuronas del daño excito-tóxico. En individuos con trastornos depresivos mayores y trastornos del estado de ánimo se han encontrado concentraciones elevadas de glutamato sináptico en regiones cerebrales frontales y una disminución en la síntesis de GABA, lo que sugiere una posible disfunción en la regulación del glutamato, asociado con la aparición de crisis en múltiples ocasiones.²⁹

Otro mecanismo común es la desregulación del eje HPA, el cual juega un papel crucial en el estrés (respuesta del organismo ante situaciones percibidas como amenazantes). Esta respuesta activa una serie de mecanismos fisiológicos y psicológicos para adaptarse y enfrentar las situaciones estresantes.³⁰ Esta respuesta es normal, aunque la exposición constante a estresores puede causar una desregulación en el eje HPA, generando neurotoxicidad en el hipocampo y aumentando la producción de cortisol. Cuando se percibe la situación estresante, se inicia la liberación de CRH (hormona liberadora de corticotropina) y ACTH (hormona adenocorticotrópica) a través del eje HPA, lo que desencadena la producción de glucocorticoides y catecolaminas.³⁰

Durante el estado de estrés los niveles de cortisol alteran el control de la liberación de glucocorticoides en varios puntos del HPA. El estrés agudo o crónico aumentan los niveles de corticosterona en plasma en ratas, similar a la respuesta de cortisol en humanos. El cambio a largo plazo en el eje HPA, es un mecanismo subyacente tanto de las crisis como de la respuesta al estrés.³¹ Estos niveles altos de glucocorticoides antes de la pubertad afectan la expresión genética de los receptores NMDA en el hipocampo, asociado con el aumento en la señalización de la IL-1beta en la misma

estructura. La IL-1beta se asocia con una desregulación en el eje HPA, afectando la transmisión serotoninérgica rafe-hipocampal vinculada a síntomas depresivos.³²

Los niveles basales de cortisol están elevados en pacientes con epilepsia y se incrementan aún más después de las convulsiones, lo que potencialmente impacta la susceptibilidad para presentar episodios convulsivos. También la subunidad δ del receptor GABA_A influye en las neuronas CRH durante el estrés y las crisis. En ratones en los que se modificó el receptor GABA quitándole la subunidad δ , se observa una reducción en los niveles de corticosterona, menor susceptibilidad a las crisis y a comportamientos depresivos. Esto indica que la activación de las neuronas CRH aumenta las crisis, mientras que su inhibición las reduce, junto con la conducta depresiva.³³

En pacientes con epilepsia, la neuroinflamación está caracterizada por la liberación aumentada de mediadores inflamatorios, se evidencia con los niveles elevados de citocinas inflamatorias en el cerebro y el plasma. En modelos animales de depresión, el estrés crónico induce una respuesta inflamatoria con un aumento de las citocinas proinflamatorias en regiones cerebrales relevantes para la regulación del estado de ánimo; además, se han identificado niveles elevados de citocinas proinflamatorias en personas con depresión.¹¹

La relación bidireccional entre la depresión y la epilepsia no tiene una expresión homogénea, por consiguiente, hay diferencia entre las comorbilidades depresión-epilepsia con epilepsia-depresión, por ejemplo, cuando la depresión surge como un síntoma prodrómico a la epilepsia, tiene un peor pronóstico para el control de las crisis y los síntomas depresivos.³⁴

Es menor el número de investigaciones acerca de cómo la depresión incrementa la incidencia de la epilepsia en modelos preclínicos. El estrés en etapas tempranas de la vida es un factor de riesgo para la depresión e incrementa la probabilidad de padecer epilepsia. En modelos animales, el estrés en la edad temprana como la separación temprana o crianza cruzada puede acelerar la epileptogénesis.³⁵ Los factores de riesgo compartidos aumentan la vulnerabilidad a ambas patologías.

Los factores de riesgo de la depresión también pueden agravar las convulsiones en pacientes con epilepsia. La mayoría de las personas con epilepsia reporta factores desencadenantes de las crisis, los detonantes más comunes son el estrés, la privación de sueño, la fiebre, el consumo de alcohol, el ciclo menstrual (en el caso de la epilepsia catamenial) y la fatiga.³⁶ Estos factores también impactan en el estado de ánimo, lo que implica mecanismos biológicos subyacentes compartidos.

En la clínica de la epilepsia se ha propuesto que desde el momento del diagnóstico y durante todo el tratamiento de la epilepsia se consideren también a los trastornos del ánimo, esto con el fin de desarrollar mejores estrategias de tratamiento que aborden ambos factores. En animales y humanos se ha demostrado que en la infancia temprana y en la vejez el cerebro es altamente susceptible al estrés debido a los cambios significativos que se experimenta en estos períodos; por ejemplo, en la infancia los procesos de maduración como la sinaptogénesis y la poda neuronal, y en la edad avanzada la pérdida de volumen neuronal.³⁰ El estrés durante la infancia afecta el desarrollo de regiones cerebrales sensibles al estrés, especialmente las estructuras del lóbulo temporal como la amígdala y el hipocampo.³⁷ Las experiencias estresantes durante la infancia son comunes en todos

los estratos sociales y en todas las regiones del planeta, y se pueden categorizar en formas como abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física. Estos factores no solo desencadenan trastornos del ánimo, sino también en la probabilidad de presentar crisis, siendo más intensas en su gravedad y frecuencia.³¹

Condiciones psiquiátricas como la ansiedad, la depresión, la esquizofrenia y trastorno del espectro autista están asociados con estrés en la infancia, lo que representa un problema de salud debido a que cerca del 40% de niños han sufrido adversidades en las etapas tempranas.³⁸ Los modelos animales permiten caracterizar las alteraciones neurobiológicas inducidas por el estrés temprano, ya sea en la infancia o en la adolescencia, cuya determinación no es muy accesible mediante estudios en humanos. Además, permiten delinear el mecanismo por el cual una determinada intervención ejerce su efecto sobre un cambio neurobiológico específico. Se han desarrollado varios modelos animales de estrés temprano que, aunque difieren en detalles, se centran en la importancia de las condiciones de crianza.

3. Efecto de los ISRS en la comorbilidad depresión- epilepsia

En el tratamiento de la depresión, se han utilizado de primera línea los fármacos ISRS. El mecanismo serotoninérgico de la depresión sugiere una disminución en su actividad; por lo tanto, cuando el fármaco induce la inhibición de su recaptura por la reducción de la actividad de los receptores presinápticos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{3C}, se presenta un incremento de la actividad de la serotonina que se relaciona con la disminución de la sintomatología depresiva. Se ha considerado que su mecanismo de acción involucra tres sistemas: el serotoninérgico, las hormonas sexuales y el

factor neurotrófico cerebral (BDNF, por sus siglas en inglés).³⁹

El BDNF es vital para la supervivencia neuronal y la plasticidad cerebral, se ve afectado por el estrés y los niveles de cortisol, y se ve reducido en pacientes con depresión. También hay evidencia que sugiere el papel perjudicial de los glucocorticoides en el desarrollo de la epilepsia; por lo tanto, el eje HPA es un posible punto de interacción donde los antidepresivos podrían afectar la epileptogénesis y la susceptibilidad a las convulsiones. Además, las alteraciones en los sistemas monoaminérgicos, presentes tanto en la epilepsia como en la depresión, que a través de las reducciones de la unión receptor 5-HTA1 podrían mediar la influencia de los antidepresivos en las convulsiones y la evolución de la epilepsia.¹²

Aunque todos los antidepresivos de este grupo actúan inhibiendo la recaptura de serotonina, tienen perfiles clínicos diferentes. Por ejemplo, el tratamiento crónico con fluoxetina reduce la liberación de glutamato inducida por la despolarización, lo que sugiere una interacción entre los sistemas serotoninérgicos y glutamatérgicos, así los agentes serotoninérgicos pueden influir en la neurotransmisión del glutamato. Mientras que otro ISRS, el citalopram, tiene una mayor afinidad por el transportador de serotonina y no afecta significativamente la recaptación de noradrenalina, dopamina, ni de GABA.⁴⁰

El efecto pro-convulsivo de los antidepresivos ha generado controversia cuando estos fármacos son utilizados por personas con epilepsia debido a las posibles consecuencias negativas.¹⁰ Los antidepresivos pueden influir en la incidencia de convulsiones de una manera dosis-dependiente en modelos animales de epilepsia.¹² Estudios en animales han mostrado efectos mixtos de los ISRS sobre la epilepsia. Por ejemplo, el tratamiento con

fluoxetina redujo las crisis en algunos modelos, pero no en otros. Se ha demostrado que el tratamiento con citalopram puede normalizar las concentraciones de GABA, con un efecto anticonvulsivo en dosis bajas, pero a medida que aumenta la dosis, este efecto se revierte. Así mismo, han sugerido que los ISRS pueden exacerbar la frecuencia de las convulsiones, pero también se han asociado con una posible reducción en la frecuencia de las crisis.^{11,12,28}

4. Comorbilidad depresión-epilepsia: de la clínica a lo experimental

La relación de la depresión y su comorbilidad con la epilepsia es compleja, debido a que los mecanismos patofisiológicos presentan una relación bidireccional afectándose entre sí. Las alteraciones estructurales y en la expresión de los neurotransmisores impacta de manera diferencial a cada una de las enfermedades. Sin embargo, muchos de los procesos patológicos aún no son entendidos del todo. Así los modelos animales, que permiten un control discreto de las variables, aportan datos que permiten ampliar la base de conocimiento de esta comorbilidad.

Modelos genéticos de epilepsia en Ratas GAERS (por sus siglas en inglés, *Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg*) y ratas GEPR (por sus siglas en inglés, *Genetically Epilepsy-Prone Rat*),⁴¹ presentan comorbilidad con depresión y ansiedad. Las anomalías conductuales asociadas a la ansiedad y/o la depresión se presentan antes del inicio de las crisis, lo que indica que no se deben a un epifenómeno de la epilepsia. En los modelos de epilepsia crónica adquirida como el de litio-pilocarpina o el de ácido kaínico intra hipocámpal, las comorbilidades sólo se expresan a partir del establecimiento de las crisis recurrentes y espontáneas.⁴²

El estrés en etapas tempranas de la vida es un factor de riesgo implicado en muchos desórdenes psiquiátricos, puede ser una causa común que contribuye a que la depresión y la epilepsia aparezcan de manera comórbida.³ Los niños que sufren abuso temprano no presentan reducción del hipocampo en la adolescencia, pero algunos tienen menor volumen cerebral. Los adolescentes expuestos a adversidades tempranas muestran cambios en la corteza frontal y un tamaño reducido de la corteza cingulado anterior, lo que sugiere una vulnerabilidad de esta región cerebral al estrés durante la adolescencia.³⁰

La utilización de modelos animales ayuda a comprender los mecanismos neurales que subyacen a vulnerabilidades compartidas y ofrece una vía para evaluar tratamientos farmacológicos innovadores destinados a abordar estos problemas.³¹ Sin embargo, los hallazgos no son uniformes, las experiencias tardías y el tipo de estresor, pueden tener un impacto diferencial en la actividad del eje HPA. En la tabla 2 se muestra el efecto de diferentes formas de estrés: agudo con inmersiones en agua,^{43,44} o restricción,⁴⁵ crónico con restricción de movimiento media hora de 7 a 30 días,^{46,47} separación materna temprana con variaciones.^{35,48-51}

MÉTODO DE INDUCCIÓN DE ESTRÉS	MÉTODO DE INDUCCIÓN DE CRISIS	EFECTO SOBRE LAS CRISIS
Restricción a 4 °C durante 30 minutos o natación con el agua a 20 °C durante 3 minutos. ⁴³	PTZ (100 mg/kg, IP) o electrochoque transcorneal máximo.	Ambos tipos de estrés aumentaron la latencia de las crisis causadas por PTZ y agravaron las convulsiones inducidas por electroshock y PTZ.
Inmersión en agua a 27 ± 1 °C. durante 10 o 20 minutos. ⁴⁴	PTZ (25 mg/kg, IP).	Los animales sometidos a estrés presentaron menos crisis clónicas y no presentaron crisis tónicas.
Episodios repetidos de 30 minutos de estrés por restricción, y estrés agudo de restricción una vez. ⁴⁵	Ácido kaínico (20 mg/kg, IP).	Incremento de susceptibilidad a las crisis con el estrés crónico.
Estrés por restricción 30 minutos 3, 7 y 14 días. ⁴⁶	PTZ (60 mg/kg, IP).	Acorta la latencia a las crisis convulsivas generalizadas y aumento de la severidad.
Separación materna temprana. ³⁵	<i>Kindling</i> eléctrico amigdalino.	Aumenta la susceptibilidad a las crisis límbicas convulsiones eléctricas y la duración de las crisis.
Nido y aposento limitado. ⁵⁰	Estado epiléptico inducido por ácido kaínico (5 mg/kg, IP con dosis posteriores de 2,5-5 mg/kg cada 30-45 min si es necesario).	Epileptogénesis significativamente acelerada y mayor gravedad de las crisis.
Separación materna en la vida temprana. ⁴⁹	<i>Kindling</i> eléctrico amigdalino.	Se acelera la epileptogénesis en la edad adulta.
Separación materna en la vida temprana. ⁵¹	<i>Kindling</i> eléctrico amigdalino rápido.	Sin cambios en la epileptogénesis.
Episodios repetidos de 30 minutos de estrés por restricción. ⁴⁷	<i>Kindling</i> eléctrico amigdalino 2 veces al día.	Acelera la progresión de la epileptogénesis, y aumento de la duración de las crisis.
Separación materna en la vida temprana. ⁴⁸	Ácido kaínico intrahipocampal ventral.	Aumenta la susceptibilidad a las convulsiones en incrementa el porcentaje de actividad epileptiforme en machos.

Tabla 2. Se muestran los efectos de distintos tipos de estrés tanto agudo como crónico sobre varios modelos de epilepsia experimental. Los 10 estudios usan más variables como aplicación de antidepresivos y análisis moleculares. En la tabla sólo se exponen los datos específicos de la relación del tipo de estrés sobre las crisis.

Las ratas jóvenes muestran respuestas hormonales más intensas al estrés crónico que las adultas. Tanto el estrés en la juventud como en la adultez aumentan la ansiedad en la edad adulta; además, el estrés juvenil causa una mayor activación hormonal que el estrés repetido en adultos, con efectos duraderos. En la adolescencia, el estrés reduce el volumen del hipocampo en la edad adulta, lo que se traduce en una menor exploración y dificultades en el aprendizaje en ratas adultas. La exposición a estresantes en etapas tempranas de la vida provoca que en la adultez temprana ante el estrés se produzca una exacerbada activación del eje HPA.⁵²

Se han desarrollado modelos animales para estudiar la influencia bidireccional de ambas patologías entre los que está el modelo de estrés crónico impredecible (ECI) y el de aislamiento social (AS). El primero, induce conductas tipo depresivas a través de estímulos leves crónicos e impredecibles que incluyen una variedad de estresores físicos y psicosociales;⁵³ mientras que el segundo, induce las conductas tipo depresivas por la nula interacción social a largo plazo de los roedores con otros individuos.⁵⁴

El modelo de AS está basado en el estrés social, utiliza principalmente factores estresantes psicosociales,⁵⁴ en ratas macho se ha observado que este modelo incrementa el comportamiento ansioso, además de reducir la extinción de la memoria del miedo, por lo que se puede usar como un modelo preclínico que recapitula muchos de los resultados conductuales perjudiciales asociados al estrés crónico durante las primeras etapas de desarrollo en los seres humanos.⁵⁵ Al buscar la replicación

de experiencias adversas mediante la exposición a la privación social temprana, como el abuso infantil, el abandono y la negligencia, se pretende explorar las repercusiones a largo plazo del estrés experimentado durante los primeros años de vida. El cerebro en desarrollo es sensible a eventos ambientales, por lo que estas experiencias provocan alteraciones en el sistema neurobiológico, aumentando el riesgo de desarrollar psicopatologías como depresión mayor.⁵⁶

El AS en roedores se ha asociado con cambios en el metabolismo de la serotonina alterando su recambio. Roedores sometidos a AS mostraron una reducción en la transcripción genética de los receptores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3A, 5-HT6 y 5-HT7 en la corteza prefrontal, una reducción en la expresión de los receptores 5-HT1B, 5-HT2A y 5-HT2C en el hipotálamo y el mesencéfalo, un aumento de la expresión del receptor 5-HT6 en el hipocampo y reducción de los niveles de 5-HT en la amígdala.⁵⁷ Los cambios en la disponibilidad de 5-HT en regiones específicas pueden estar asociados con diferencias en la capacidad de respuesta de los receptores serotoninérgicos cerebrales proceso que está asociado a las conductas tipo depresivas.⁵⁸

El ECI es un modelo ecológico desarrollado a partir de observar que la exposición de roedores a estresores de pequeña y mediana intensidad durante un periodo de 10 a 32 días provoca cambios neurobiológicos y conductuales. Se caracteriza por una exposición constante a estresores que varían cada día,⁵³ que incorpora una variedad de factores estresantes, tanto físicos como

psicosociales.⁵⁴ Este modelo provoca un conjunto de síntomas conductuales, motivacionales y neuroendocrinos que se asemeja significativamente a la manifestación de la depresión en los seres humanos. Cuando son sometidos a estos estresores impredecibles se obtienen un impacto negativo tanto en humanos como en roedores, debido a la incertidumbre e impotencia de anticipación.⁵⁹ La exposición a estos estresores en periodos impredecibles permite replicar de manera análoga las condiciones estresantes del medio ambiente. Normalmente, el ECI en roedores produce conductas tipo ansiosas en 14 días, y en 21 días provoca síntomas de trastornos depresivos mayores como anhedonia, síntoma de la depresión clínica, definida como la falta de o ausencia de sensación de placer y desesperanza.⁶⁰

El ECI induce un incremento de la CRH y de la vasopresina en el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal, que se asocia con la disminución de los receptores a glucocorticoides. Esta desregulación del eje HPA trae como una de sus consecuencias la muerte neuronal por neurotoxicidad en regiones cerebrales que participan en el control emocional y la memoria. También trae consigo una disminución en los niveles de BDNF.⁶¹ Además, se disminuyen las concentraciones de dopamina, norepinefrina y serotonina, y aumenta las de glutamato, lo que en conjunto se asocia con un aumento en los niveles células proinflamatorias. Este estado de la bioquímica cerebral es parte de la causa de la sintomatología depresiva que provoca un estado de hiperexcitabilidad neuronal que se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a desarrollar sintomatología de la epilepsia.⁶²

La epileptogénesis es el proceso de adquisición y/o propagación de tejido susceptible a presentar actividad epiléptica,⁶³ que va induciendo un

reordenamiento continuo y progresivo de la red neuronal que provoca el desbalance entre los sistemas excitatorios e inhibitorios del sistema nervioso central, aumentando la susceptibilidad a presentar actividad epileptiforme.⁶⁴

El modelo de *kindling* eléctrico amigdalino (KEA) es un modelo de epileptogénesis inducida por estimulación eléctrica. Este modelo involucra cambios neuronales permanentes que resultan en un estado de hiperexcitabilidad. El KEA se caracteriza por la progresión de las crisis focales a crisis focales secundariamente generalizadas. La progresión del KEA se asocia al reclutamiento de diversas estructuras cerebrales a la red aberrante durante la propagación de la actividad epileptiforme.⁶⁵

En ratas, el KEA se divide en 5 fases de acuerdo con la escala de Racine.⁶⁶ Los cambios progresivos y permanentes que se desarrollan con el *kindling* afectan estructuras y procesos asociados a la depresión. Las crisis de inicio son focales y de corta duración donde la actividad epileptiforme propaga de la amígdala ipsilateral al hipocampo ventral ipsilateral.⁶⁵ Después, las crisis son focales secundariamente generalizadas, es decir, aquellas donde la actividad epileptiforme se propaga fuera de las estructuras límbicas ipsilaterales, hasta presentar actividad epileptiforme en el hipocampo de manera bilateral.⁶⁷ Con las crisis convulsivas generalizadas se alcanza un estado irreversible, los animales pueden permanecer sin estimulación durante largos periodos y no hay cambios en la susceptibilidad a las crisis.⁶⁸ Además, a diferencia de otros modelos, permite el control espacial y temporal de las crisis convulsivas.

Otro modelo que presenta características adecuadas para estudiar diferentes características de la epilepsia es la

administración, gradual y con intervalos cortos de tiempo de Pentilentetrazol (PTZ) con el cual aparecen en un periodo de tiempo corto la aparición de crisis no convulsivas, convulsivas e incluso estado epiléptico, la ventaja de este protocolo reside a la aparición de distintos tipos de crisis con cierto grado de control.⁶⁹

El PTZ es un fármaco que disminuye la actividad del GABA en el sistema nervioso, es un antagonista no competitivo del receptor GABA_A que al interactuar con el sitio de unión a provoca una disminución en la conductividad de los canales Cloruro (Cl⁻); en consecuencia, hay un aumento en la excitabilidad del sistema nervioso que permite recrear crisis epilépticas que pueden ser convulsivas o no convulsivas, dependiendo la dosificación. Este modelo permite correlacionar la conducta observada con la actividad electroencefalográfica y establecer una escala de evaluación que es similar a la utilizada para el KEA, que va desde espigas aisladas acompañadas con detenimientos suaves y/o detenimientos sin respuesta a estímulos externos; pasando por crisis de ausencia con componentes espiga-onda y paroxismos, hasta convulsiones con crisis tónicas o tónico-clónicas con pérdida de la postura con o sin brincos salvajes.⁷⁰

En el estudio de la epilepsia el uso del EEG es el estándar de oro para su diagnóstico. El registro de las crisis permite analizar su severidad y duración. Utilizando técnicas de análisis espectral se puede conocer mejor la dinámica cerebral de la patología. Así mismo, en el estudio de la depresión se han utilizado técnicas de actividad espectral y coherencia con los que se han observado alteraciones en las regiones frontotemporales y límbicas que podrían representar un biomarcador común en pacientes con depresión.⁷¹

La coherencia de la actividad del EEG permite conocer el grado de asociación

funcional entre una estructura y otra. Sin embargo, conocer la coherencia no es un dato suficiente por sí mismo, es necesario asociar la coherencia a una patología para poder comparar las variaciones de actividad en cada estado entre sujetos con distintas características o que hayan sido sometidos a condiciones diferentes.⁷² La conectividad funcional se define como la correlación temporal entre eventos neurofisiológicos distintos, donde se puede analizar la segregación funcional, que se refiere a la actividad funcional de un área anatómica cerebral específica y la integración funcional que se refiere a la interacción funcional entre dos o más áreas cerebrales.⁷³

En el estudio de la relación funcional en la comorbilidad depresión-epilepsia se ha descrito un decremento en la actividad de las redes asociadas con el control ejecutivo (procesos perceptivo-motores, atención, memoria, resolución de problemas) en comparación con sujetos control. Así mismo, se ha reportado que las oscilaciones theta (5 a 7 Hz) están envueltas en la actividad de redes entre el lóbulo temporal y la corteza prefrontal. La interacción de esta banda participa en la memoria y funciones ejecutivas, lo que está asociado a los déficits cognitivos que se presentan en pacientes con la comorbilidad, además de que en estudios de conectividad funcional se ha reportado que la disminución de la coherencia de la banda theta es un predictor de depresión en pacientes con epilepsia.⁷⁴

Comparando la conectividad funcional de pacientes con la comorbilidad epilepsia y depresión, sólo con epilepsia y sujetos sanos, se reportó un decremento en la conectividad entre el hipocampo y el cerebelo en pacientes con la comorbilidad y sólo con epilepsia. Lo cual indicaría que estas estructuras participan en los procesos patológicos de las crisis convulsivas. Así mismo, los pacientes con epilepsia y depresión muestran un decremento de la

conectividad funcional en el nodo hipocampo-cerebelo en comparación con pacientes con sólo epilepsia.⁷⁵

La epilepsia y la depresión están asociadas a daño neuronal que es la base de las anomalías en la coherencia del EEG, que se asocia con problemas de memoria, aprendizaje y a un procesamiento emocional comprometido.⁷⁴ La comorbilidad epilepsia-depresión muestra un alto índice de anomalías en la actividad cerebral, por lo que la investigación de la coherencia del EEG puede identificar biomarcadores predictivos de la comorbilidad que permitan generar un mejor diagnóstico y una intervención más eficaz.

El curso progresivo de la epilepsia se asocia con una expansión gradual de la red epiléptica dentro del cerebro (epileptogénesis secundaria) producida por cambios plásticos en regiones fuera de la zona epileptogénica. Las interacciones funcionales dentro de la corteza en el curso de su reclutamiento gradual en la red cerebral es un paso importante en la progresión de la epilepsia,⁷⁶ por lo que el efecto del estrés y la depresión puede asociarse con un aumento en la gravedad de las convulsiones.

Usando el modelo de generación de crisis con PTZ se describieron efectos diferenciales de la estimulación eléctrica del tálamo a baja y alta frecuencia en la actividad espectral general de roedores.⁷⁷ En ratas se ha descrito que el tejido susceptible a presentar crisis se encuentra en un estado patológico hiperexcitable e hipersincrónico durante las convulsiones; sin embargo, la activación neuronal no se sincroniza hasta el final de la convulsión y la sincronización puede facilitar la terminación de la convulsión en lugar de provocarla,⁷⁸ lo que implica una dinámica compleja que depende del estado inicial del sujeto y las condiciones presente durante la generación de las crisis, por lo que las condiciones creadas por la

depresión afectan la conectividad funcional que impactaría en la epileptogénesis y en las características de las crisis.

5. Conclusiones

Existen modelos animales de epilepsia y de depresión validados, que no son tan fáciles de usar de manera concomitante para estudiar la comorbilidad de ambas patologías. Con la utilización de modelos de epilepsia. Sin embargo, con los datos que han aportado dejan aun muchas interrogantes, lo que da pauta a hacer abordajes novedosos para avanzar en el entendimiento de la relación bidireccional de la depresión y la epilepsia.

Así mismo, existen pocos datos de modelos experimentales que exploren la comorbilidad depresión-epilepsia, es decir, cuando la depresión surge como un factor de riesgo o un síntoma prodrómico a la epilepsia; por lo tanto, seleccionar un método adecuado para el estudio de la depresión-epilepsia, es crucial considerar diversas variables: las características de los episodios depresivos, el perfil terapéutico de la depresión, posibles interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con medicamentos antiepilépticos concurrentes, y el perfil de eventos adversos potenciales del ISRS específico, los cuales podrían agravar el trastorno epiléptico.

Para estudiar la comorbilidad depresión-epilepsia es necesaria la interacción concomitante de la conducta tipo depresiva y las crisis convulsivas o la epileptogénesis, siendo los modelos de inducción crónica los que pueden representar de manera ecológica la comorbilidad. El aislamiento social a edad temprana y el estrés crónico impredecible como inductores de conducta tipo depresiva, se pueden utilizar con los modelos de epileptogénesis inducida en el corto plazo (ictogénesis) con el modelo de PTZ y a mediano plazo con el KEA, así como en las crisis generalizadas inducidas con ambos modelos. Además de que por las

características de los modelos se pueden utilizar conjuntamente terapéuticas para ambas patologías, ya sea farmacológicas o alternativas.

El aporte de los estudios de la dinámica de la actividad cerebral usando el espectro de potencia, la coherencia electroencefalográfica y demás herramientas similares en la investigación de la epilepsia es muy amplia, éstas han sido menos utilizadas para el estudio de la depresión y sólo de manera tangencial en el caso de la comorbilidad. Sin embargo, si se utilizan con protocolos como el ECI y AS en concomitancia con el KEA y PTZ, se pueden identificar biomarcadores de actividad eléctrica cerebral.

Estos modelos podrían representar una ventaja para investigar esta comorbilidad en diferentes niveles, desde el molecular hasta el conductual, para la comprensión de su relación acumulativa y bidireccional.

6. Agradecimientos

Agradecimiento al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, proyecto NC123240.1.

7. Declaratoria de conflicto de interés

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés en el marco del presente manuscrito.

8. Referencias

1. Tedrus GMAS, Souza DCM, Crepaldi CR, Petrarca YM. Suicide risk in epilepsy: Clinical variables, psychiatric disorders, and social support. *Rev Neurol (Paris)* 2023;179:183-187.
2. Organización Mundial de la Salud. Depresión. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Available at: Published December 2023.
3. Kanner AM. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *Lancet Neurol* 2012;11:1093-1102.
4. Alhashimi R, Thoota S, Ashok T, Palyam V, Azam AT, Odeyinka O, Sange I. Comorbidity of Epilepsy and Depression: Associated Pathophysiology and Management. *Cureus* 2022;14.
5. Peng W, Fan F, Li X, Zhang QQ, Ding J, Wang X. Different behavioral and pathological changes between epilepsy-associated depression and primary depression models. *Epilepsy and Behavior* 2018;83:212-218.
6. Shen S, Dong Z, Zhang Q, Xiao J, Zhou D, Li J. The overlapping relationship among depression, anxiety, and somatic symptom disorder and its impact on the quality of life of people with epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15.
7. Weiß M, Gründahl M, Deckert J, Eichner FA, Kohls M, Störk S, Heuschmann PU, Hein G. Differential network interactions between psychosocial factors, mental health, and health-related quality of life in women and men. *Sci Rep* 2023;13:11642.
8. João RB, Nogueira MH, Morita-Sherman ME, Alvim MKM, Johnny S, Pereira H, Pinheiro HP, Cendes F, Yasuda CL. The Relationship Between Depression and Anxiety Symptoms of Adult PWE and Caregivers in a Tertiary Center. *Front Neurol* 2022;13.
9. Jhaveri DJ, McGonigal A, Becker C, Benoliel J-J, Nandam LS, Soncin L, Kotwas I, Bernard C, Bartolomei F. Stress and Epilepsy: Towards Understanding of Neurobiological Mechanisms for Better Management. *eNeuro* 2023;10:ENEURO.0200-23.2023.

10. Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. *Epilepsy and Behavior* 2016;61:282-286.
11. Singh T, Goel RK. Epilepsy Associated Depression: An Update on Current Scenario, Suggested Mechanisms, and Opportunities. *Neurochem Res* 2021;46:1305-1321.
12. Górska N, Słupski J, Cabała WJ, Wiglusz MS, Gałuszko-Węgielnik M. Antidepressants in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2018;52:657-661.
13. Favale E, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology* 1995;45:1926-1927.
14. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: Safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy and Behavior* 2007;10:417-425.
15. Gigli GL, Diomedi M, Troisi A, Baldinetti F, Marciani MG, Girolami E, Pasini A. Lack of potentiation of anticonvulsant effect by fluoxetine in drug-resistant epilepsy. *Seizure* 1994;3:221-224.
16. Kühn KU, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: A prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy and Behavior* 2003;4:674-679.
17. Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, Rocchi R, Olivelli M, de Tommaso M, Pizzanelli C, Murri L. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:133-136.
18. Hovorka J, Herman E, Nemcová I. Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2000;1:444-447.
19. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy and Behavior* 2000;1:100-105.
20. Gilliam FG, Black KJ, Carter J, Freedland KE, Sheline YI, Tsai WY, Lustman PJ. A Trial of Sertraline or Cognitive Behavior Therapy for Depression in Epilepsy. *Ann Neurol* 2019;86:552-560.
21. Epps SA, Weinschenker D. Rhythm and blues: Animal models of epilepsy and depression comorbidity. *Biochem Pharmacol* 2013;85:135-146.
22. Gulbech Ording A, Toft Sørensen H. Concepts of comorbidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs. *Clin Epidemiol* 2013;5:199-203.
23. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure* 2017;49:79-82.
24. Josephson CB, Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International Review of Psychiatry* 2017;29:409-424.
25. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* 2018;139:73-79.
26. Noriega-Morales G, Shkurovich-Bialik P. Situación de la epilepsia en México y América Latina. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC* 2020;65:224-232.
27. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of

- seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* 2018;139.
28. Kanner AM. Depression and epilepsy: A bidirectional relation? *Epilepsia* 2011;52:21-27.
29. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:8-12.
30. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:434-445.
31. Ryan-Coats SK, Hughes SD, Holz FM, Kreger RB, Koulibali CI, Khan HA, Harris KC, Kelly AE, Epps SA. Something new and something blue: Responses to novelty in a rodent model of depression and epilepsy comorbidity. *Physiol Behav* 2022;249.
32. Mazarati AM, Pineda E, Shin D, Tio D, Taylor AN, Sankar R. Comorbidity between epilepsy and depression: Role of hippocampal interleukin-1 β . *Neurobiol Dis* 2010;37:461-467.
33. Hooper A, Paracha R, Maguire J. Seizure-induced activation of the HPA axis increases seizure frequency and comorbid depression-like behaviors. *Epilepsy & Behavior* 2018;78:124-133.
34. Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, Sajobi TT, Patten S, Jette N, Wiebe S. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes a multicohort analysis. *JAMA Neurol* 2017;74:533-539.
35. Koe AS, Salzberg MR, Morris MJ, O'Brien TJ, Jones NC. Early life maternal separation stress augmentation of limbic epileptogenesis: The role of corticosterone and HPA axis programming. *Psychoneuroendocrinology* 2014;42:124-133.
36. Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2014;33:101-105.
37. Rupasinghe R, Dezsi G, Ozturk E, Carron S, Hudson MR, Casillas-Espinosa PM, Jones NC. Early life adversity accelerates epileptogenesis and enhances depression-like behaviors in rats. *Exp Neurol* 2022;354.
38. Kapfhammer HP. Acute and Long-Term Mental and Physical Sequelae in the Aftermath of Traumatic Exposure – Some Remarks on “The Body Keeps the Score”. *Psychiatr Danub* 2018;30:254-272.
39. Olivier JDA, Blom T, Arentsen T, Homberg JR. The age-dependent effects of selective serotonin reuptake inhibitors in humans and rodents: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1400-1408.
40. Ruiz-Santiago C, Rodríguez-Pinacho CV, Pérez-Sánchez G, Acosta-Cruz E. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on endocrine system (Review). *Biomed Rep* 2024;21.
41. Aguilar BL, Malkova L, N’Gouemo P, Forcelli PA. Genetically Epilepsy-Prone Rats Display Anxiety-Like Behaviors and Neuropsychiatric Comorbidities of Epilepsy. *Front Neurol* 2018;9.
42. Pineda E, Shin D, Sankar R, Mazarati AM. Comorbidity between epilepsy and depression: Experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. *Epilepsia* 2010;51:110-114.

43. De Lima TC, Rae GA. Effects of Cold-Restraint and Swim Stress on Convulsions Induced by Pentylentetrazol and Electroshock: Influence of Naloxone Pretreatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:297-300.
44. Abel EL, Berman RF, Abel EL, Berman RF. Effects of Water Immersion Stress on Convulsions Induced by Pentylentetrazol. Vol 45.; 1993.
45. MacKenzie G, Maguire J. Chronic stress shifts the GABA reversal potential in the hippocampus and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 2015;109:13-27.
46. Zhu X, Dong J, Xia Z, Zhang A, Chao J, Yao H. Repeated restraint stress increases seizure susceptibility by activation of hippocampal endoplasmic reticulum stress. *Neurochem Int* 2017;110:25-37.
47. Jones NC, Lee HE, Yang M, Rees SM, Morris MJ, O'Brien TJ, Salzberg MR. Repeatedly stressed rats have enhanced vulnerability to amygdala kindling epileptogenesis. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:263-270.
48. Coleman EM, White M, Antonoudiou P, Weiss GL, Scarpa G, Stone B, Maguire J. Early life stress influences epilepsy outcomes in mice. *Epilepsy and Behavior* 2025;163.
49. Kumar G, Jones NC, Morris MJ, Rees S, O'Brien TJ, Salzberg MR. Early Life Stress Enhancement of Limbic Epileptogenesis in Adult Rats: Mechanistic Insights. *PLoS One* 2011;6:e24033.
50. Rupasinghe R, Dezsai G, Ozturk E, Carron S, Hudson MR, Casillas-Espinosa PM, Jones NC. Early life adversity accelerates epileptogenesis and enhances depression-like behaviors in rats. *Exp Neurol* 2022;354.
51. Salzberg M, Kumar G, Supit L, Jones NC, Morris MJ, Rees S, O'Brien TJ. Early Postnatal Stress Confers Enduring Vulnerability to Limbic Epileptogenesis. *Epilepsia* 2007;48:2079-2085.
52. Rao U, Hammen C, Ortiz LR, Chen L-A, Poland RE. Effects of Early and Recent Adverse Experiences on Adrenal Response to Psychosocial Stress in Depressed Adolescents. *Biol Psychiatry* 2008;64:521-526.
53. Katz RJ, Hersh S, And SH. Amitriptyline and Scopolamine in an Animal Model of Depression. Vol 5.; 1981:265-271.
54. Du Preez A, Law T, Onorato D, Lim YM, Eiben P, Musaelyan K, Egeland M, Hye A, Zunszain PA, Thuret S, Pariante CM, Fernandes C. The type of stress matters: repeated injection and permanent social isolation stress in male mice have a differential effect on anxiety- and depressive-like behaviours, and associated biological alterations. *Transl Psychiatry* 2020;10.
55. da Silva RPB, Pinheiro IL, da Silva RKB, Moretti EC, de Oliveira Neto OB, Ferraz-Pereira K, Galindo LCM. Social isolation and post-weaning environmental enrichment effects on rat emotional behavior and serotonergic system. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2024;84:265-280.
56. Chang CH, Hsiao YH, Chen YW, Yu YJ, Gean PW. Social isolation-induced increase in NMDA receptors in the hippocampus exacerbates emotional dysregulation in mice. *Hippocampus* 2015;25:474-485.
57. Kaneda Y, Kawata A, Suzuki K, Matsunaga D, Yasumatsu M, Ishiwata T. Comparison of neurotransmitter levels, physiological conditions, and emotional behavior

- between isolation-housed rats with group-housed rats. *Dev Psychobiol* 2021;63:452-460.
58. Walker RA, Suthard RL, Perison TN, Sheehan NM, Dwyer CC, Lee JK, Enabulele EK, Ray MH, McDannald MA. Dorsal Raphe 5-HT Neurons Utilize, But Do Not Generate, Negative Aversive Prediction Errors. *eNeuro* 2022;9.
59. Bondi CO, Rodriguez G, Gould GG, Frazer A, Morilak DA. Chronic unpredictable stress induces a cognitive deficit and anxiety-like behavior in rats that is prevented by chronic antidepressant drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:320-331.
60. Hill MN, Hellemans KGC, Verma P, Gorzalka BB, Weinberg J. Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2085-2117.
61. Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front Neuroendocrinol* 2018;49:91-105.
62. Dubé CM, Molet J, Singh-Taylor A, Ivy A, Maras PM, Baram TZ. Hyper-excitability and epilepsy generated by chronic early-life stress. *Neurobiol Stress* 2015;2:10-19.
63. Pitkänen A, Lukasiuk K, Edward Dudek F, Staley KJ. *Epileptogenesis*. Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5.
64. Löscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: Experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev* 2010;62:668-700.
65. Blumenfeld H, Rivera M, Vasquez JG, Shah A, Ismail D, Enev M, Zaveri HP. Neocortical and thalamic spread of amygdala kindled seizures. *Epilepsia* 2007;48:254-262.
66. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: I. After-discharge threshold. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:269-279.
67. Hewapathirane DS, Burnham WMI. Propagation of amygdala-kindled seizures to the hippocampus in the rat: Electroencephalographic features and behavioural correlates. *Neurosci Res* 2005;53:369-375.
68. Rice AC, DeLorenzo RJ. NMDA receptor activation during status epilepticus is required. *Brain Res* 1998;782:240-247.
69. Nehlig A, Pereira de Vasconcelos A. The model of pentylentetrazol-induced status epilepticus in the immature rat: short- and long-term effects. *Epilepsy Res* 1996;26:93-103.
70. Bazyan AS, Mel'nik VI, Bikbulatova LS, Karpova MN. The Pentylentetrazole Allosteric Component of the GABA A Receptor Plasticity. Translated from *Doklady Akademii Nauk* 2002;386:407-410.
71. Jeong HG, Ko YH, Han C, Kim YK, Joe SH. Distinguishing Quantitative Electroencephalogram Findings between Adjustment Disorder and Major Depressive Disorder. *Psychiatry Investig* 2013;10:62.
72. Decker SL, Fillmore PT, Roberts AM. Coherence: The measurement and application of brain connectivity. *NeuroRegulation* 2017;4:3-13.
73. Bowyer SM. Coherence a measure of the brain networks: past and present. *Neuropsychiatr Electrophysiol* 2016;2.

74. Ren Y, Pan L, Du X, Li X, Hou Y, Bao J, Song Y. Theta oscillation and functional connectivity alterations related to executive control in temporal lobe epilepsy with comorbid depression. *Clinical Neurophysiology* 2020;131:1599-1609.
75. Peng W, Mao L, Yin D, Sun W, Wang H, Zhang Q, Wang J, Chen C, Zeng M, Ding J, Wang X. Functional network changes in the hippocampus contribute to depressive symptoms in epilepsy. *Seizure* 2018;60:16-22.
76. Medvedeva TM, Sysoeva MV, Sysoev IV, Vinogradova LV. Intracortical functional connectivity dynamics induced by reflex seizures. *Exp Neurol* 2023;368.
77. Magdaleno-Madrigal VM, Contreras-Murillo G, Valdés-Cruz A, Martínez-Vargas D, Martínez A, Villasana-Salazar B, Almazán-Alvarado S. Effects of High- and Low-Frequency Stimulation of the Thalamic Reticular Nucleus on Pentylentetrazole-Induced Seizures in Rats. *Neuromodulation* 2019;22:425-434.
78. Santos-Valencia F, Almazán-Alvarado S, Rubio-Luviano A, Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madrigal VM, Martínez-Vargas D. Temporally irregular electrical stimulation to the epileptogenic focus delays epileptogenesis in rats. *Brain Stimul* 2019;12:1429-1438.