



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL

SEDE SUR

DEPARTAMENTO DE FARMACOBIOLOGÍA

**“Caracterización de aminoácidos en la amígdala
cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo
temporal: su relación con comorbilidades
psiquiátricas”**

T E S I S

Que presenta

LBM. JOAQUÍN HERNÁNDEZ ROMÁN.

Para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

En

**NEUROFARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA
EXPERIMENTAL**

Directoras de la Tesis:

Dra. Luisa Lilia Rocha Arrieta

Dra. Manola Cuéllar Herrera

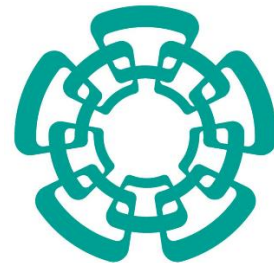
Ciudad de México

AGOSTO, 2023



CONAHCYT

CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS



Cinvestav

El presente trabajo de investigación se desarrolló en el Laboratorio 8 del Departamento de Farmacobiología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), bajo la dirección de la Dra. Luisa Lilia Rocha Arrieta; adscrita al Departamento de Farmacobiología del CINVESTAV y de la Dra. Manola Cuéllar Herrera; adscrita al Servicio de Neurocirugía del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, y con el apoyo otorgado por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) a través de la beca de maestría No. 776617.

Dedicatorias

La presente tesis la dedico a mi extraordinario hijo de 8 años, Christopher David Hernández Canceco, quién ha sido muy comprensivo y paciente en la continuación de mis estudios. Gracias a su buena conducta, valentía, carisma y cariño, he podido ir realizando mis metas de a poco; por quién prometo seguir esforzándome para sembrar un mejor camino del que yo tuve, y dedicarle el tiempo y los recursos que se merece.

A mi padre Joaquín Hernández Serrano, a quién le agradezco todo su arduo trabajo en los EE. UU. para que este niño pequeño que jugaba al científico e imaginaba que su ropero era un laboratorio, no le faltara techo, alimento y educación.

A mi abuela materna Natividad López Peralta, quién cuidó de mí cuando era pequeño y siempre ha estado al tanto de mi camino para aconsejarme y guiarme.

Al médico internista Jahzeel Díaz Castillo, por ser el mejor amigo, fuente de motivación, impulsarme a desarrollar mis capacidades y otorgarme apoyo incondicional, mismo que me ha salvado en múltiples ocasiones.

A mis alumnos, quienes me motivan día a día a querer aprender más para poder dotarlos de mejores conocimientos.

A todos aquellos que estudiando un posgrado han puesto en riesgo su salud física o emocional. Sepan que es una misión difícil pero superable.

Agradecimientos

A mis tutoras la Dra. Luisa Lilia Rocha Arrieta y la Dra. Manola Cuéllar Herrera, quienes por mi situación de ser foráneo y padre soltero; además de estar en plena pandemia por COVID-19, me tuvieron una consideración muy especial y me permitieron desarrollar un proyecto de investigación que me permitió estar la gran mayoría del tiempo trabajando en Puebla. Gracias por otorgarme retroalimentación y exigirme al máximo académicamente, me llevo todos los valiosos conocimientos que me aportaron. Me disculpo por todas las veces que demoré en enviar los avances de la tesis; pues fue una época muy difícil en mi vida, ¡infinitamente gracias por todo!

A mis sinodales, el Dr. José Alonso Fernández Guasti y la Dra. Carolina López Rubalcava, quienes, con sus puntuales comentarios y excelente disposición para la revisión de esta investigación, aportaron conocimiento que enriqueció el tema. Así mismo agradezco al Dr. Emilio Javier Galván Espinosa, por todo el soporte que nos brindó como coordinador del programa de maestría.

A todos mis compañeros del laboratorio 8 del Departamento de Farmacobiología del CINVESTAV. Quienes me compartieron ideas, sugerencias y críticas constructivas que me ayudaron a desarrollar mejor el proyecto. De manera particular al M.C. Christopher Martínez que me apoyó con aspectos técnicos del HPLC, así como buenos consejos en el quehacer científico, a la M.C. Monserrat Fuentes quién me brindó mucho apoyo emocional, y al M.C. Félix López quién me brindó consejos que me ayudaron mucho en mi estancia en el laboratorio. Así mismo a la Q.F.I. Francia Carmona, quién fue de vital importancia en el desarrollo técnico de este proyecto, pues me enseñó a realizar correctamente todas las metodologías necesarias para la presente tesis y me apoyó en la fase experimental al estar al pendiente de todas las necesidades experimentales.

A todos los profesores del Departamento de Farmacobiología, quienes me otorgaron clases excelentes, compartieron sus experiencias en la investigación y se esmeraron en desarrollar aptitudes científicas en nosotros. De manera muy particular agradezco al Dr. Enrique Hong Chong, quién fue muy atento conmigo, y al Dr. Francisco Javier López Muñoz quién nos dotó de todas las bases farmacológicas de las cuales carecíamos al ingresar al programa de maestría.

A mis compañeros de generación, por ser un grupo muy unido y cooperativo. De manera particular a la médico Ciciolil Morales y a los QFI's Juan Linares, Paloma Vallejo y Gabriela Saavedra. Quienes me ofrecieron su amistad y apoyo en este difícil proceso, fueron mi compañía en la CDMX y me permitieron disfrutar de buenas comidas y momentos de convivencia. Los aprecio mucho, son los mejores.

Al CONAHCYT, por el otorgamiento de la beca de maestría, que, sin duda de no existir el apoyo económico no habría podido realizar este posgrado.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y al Servicio Médico Forense de la Ciudad de México, por permitir la donación del tejido cerebral de humanos para realizar la presente tesis.

A los pacientes que permitieron la donación de su tejido cerebral extraído en la cirugía de epilepsia. A las personas que donaron su tejido cerebral postmortem, a donde quiera que se encuentren, gracias.

A Dios, que siempre ha hecho posible que pueda estar en los lugares y momentos adecuados de oportunidades, y que me ha rodeado de personas que me han apoyado a salir adelante en todos mis momentos de oscuridad.

“Equipado con sus cinco sentidos, el hombre explora el universo que lo rodea y a sus aventuras las llama Ciencia”

Edwin Powell Hubble.

“El descubrimiento consiste en ver lo que todos han visto y pensar en lo que nadie ha pensado”

Albert Szent-Györgyi.

“La medicina es la ciencia de la incertidumbre y el arte de la probabilidad”

Guillermo Osler.

ABREVIATURAS

A= ansiedad.
AA= aminoácido.
AMPA= ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico.
ARNm= ácido ribonucleico mensajero.
Asp= aspartato.
 Ca^{2+} = ion calcio.
D= depresión.
DSM= manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
EEG= electroencefalograma.
ELT= epilepsia del lóbulo temporal.
ELTL= epilepsia del lóbulo temporal lesional.
ELTF= epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.
EEMT= epilepsia con esclerosis mesial temporal.
FAE= fármaco antiepiléptico.
fMRI= resonancia magnética funcional.
GABA= ácido γ -aminobutirato.
GAD= glutamato descarboxilasa.
GPCR= receptores acoplados a proteínas G.
Gln= glutamina.
Glu= glutamato.
Gli= glicina.
GS= glutamina sintasa.
HADS= escala de ansiedad y depresión hospitalaria.
HPLC= cromatografía líquida de alta resolución.
iGluR= receptor ionotrópico de glutamato.
 K^{+} = ion potasio.
mGluR5= receptor 5 metabotrópico de glutamato.
NMDA= N-metil-d-aspartato.
PAG= glutaminasa activada por fosfato.
PET= tomografía computarizada por emisión de positrones.
RMN= resonancia magnética nuclear.
SCID-I= entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-V.
SNAT= transportador de aminoácidos neutros acoplados a sodio.
SNC= sistema nervioso central.
SPECT= tomografía computarizada por emisión de fotón único.
Tau= taurina.

Contenido

1.- INTRODUCCIÓN	15
1.1.- La Epilepsia	15
1.1.1.- Crisis epilépticas.....	15
1.1.2.- Definición y clasificación de la epilepsia.	17
1.2.- Epilepsia del lóbulo temporal (ELT).	20
1.2.1.- Comorbilidades psiquiátricas en pacientes con ELT.	23
1.3.- Amígdala cerebral en la ELT.....	25
1.3.1.- La amígdala cerebral.....	25
1.3.2.- Amígdala cerebral en los trastornos de ansiedad y depresión.	26
1.3.3.- Fisiopatología de la amígdala en la ELT.	28
1.3.4.- La amígdala cerebral en la ansiedad y depresión en la ELT.....	29
1.4.- Aminoácidos en la ELT.	31
1.4.1.- Aminoácidos neurotransmisores.....	31
1.4.2.- Alteraciones de aminoácidos en pacientes con ELT.....	38
1.4.3.- Aminoácidos en los trastornos de ansiedad y depresión en pacientes con ELT. .	40
2.- JUSTIFICACIÓN	42
3.- HIPÓTESIS	43
4.- OBJETIVOS	44
4.1.- Objetivo general	44
4.2.- Objetivos específicos	44
5.- METODOLOGÍA	45
5.1.- Obtención y manipulación de la amígdala cerebral.....	45
5.1.1.- Criterios de selección de pacientes con ELTF.....	46
5.1.2.- Criterios de selección del tejido de autopsias.	50
5.1.3.- Procesamiento del tejido de amígdala cerebral.....	51
5.2.- Cromatografía líquida de alta resolución.....	52
5.3.- Determinación de proteínas por método de Lowry.	55
5.4.- Análisis estadístico	57
6.- RESULTADOS	60
6.1.- Viabilidad del tejido amigdalino control.	60
6.1.1.- Contenido tisular de AA en la amígdala cerebral del grupo control.....	60
6.1.2.- Correlación entre el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral con la edad de fallecimiento de los sujetos donantes de tejido control y el tiempo postmortem.	60

6.2.- Comparación del contenido tisular de los aminoácidos en amígdala cerebral del grupo control y de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.	61
6.2.1.- Niveles de contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente respecto al tejido control.	61
6.2.2.- Proporciones Gln/Glu y Glu/GABA en la amígdala cerebral de controles y pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.	62
6.3.- Contenido tisular de AA por etiología de la epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.	63
6.3.1.- Contenido tisular de aminoácidos en amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal lesional y esclerosis mesial temporal.	64
6.3.2.- Proporciones Gln/Glu y Glu/GABA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal lesional y esclerosis mesial temporal.	66
6.3.3.- Correlación entre los factores clínicos de la epilepsia con el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal lesional.	67
6.4.- Contenido tisular de AA por comorbilidad psiquiátrica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.	69
6.4.1.- Niveles de contenido tisular de AA en amígdala cerebral en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente con y sin ansiedad/depresión.	69
6.4.2.- Proporciones Gln/Glu y Glu/GABA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente con y sin ansiedad/depresión.	70
6.4.3.- Correlación entre los factores clínicos de la epilepsia con el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente con y sin ansiedad/depresión.	71
7.- DISCUSIÓN	73
7.1. Factibilidad del uso del tejido cerebral de autopsias como condición control.	73
7.2. Neurotransmisión excitadora de AA en la amígdala cerebral y su influencia en la ansiedad y depresión.	75
7.3. Neurotransmisión inhibitoria de AA en la amígdala cerebral y su influencia en la ansiedad y depresión.	79
8. LIMITACIONES DE LA TESIS	85
9. PERSPECTIVAS DE LA TESIS	86
10. CONCLUSIONES	87
11.- REFERENCIAS	89
12. ANEXOS	116
9.1 Cursos.	116
9.2 Actividades de divulgación científica.	117
9.3 Actividades de retribución social.	121

9.4 Premios y reconocimientos	122
9.5 Producción científica	123
9.6 Productos de la maestría	123

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación operacional de los tipos de crisis.	15
Figura 2. Impacto de la epilepsia en el mundo.	18
Figura 3. Clasificación de la epilepsia y sus etiologías.	19
Figura 4. Epilepsia focal refractaria en el lóbulo temporal izquierdo.	22
Figura 5. La amígdala cerebral.	26
Figura 6. Modelo del estado del volumen de la amígdala cerebral como endofenotipo del modo predominante de regulación afectiva.	30
Figura 7. Criterios de Werman para la clasificación de un neurotransmisor	31
Figura 8. Estructura química y clasificación de los AA con mayor relevancia en la neurotransmisión.	32
Figura 9. Ciclo glutamato/GABA-glutamina.	38
Figura 10. Fisiopatología de la epilepsia.	39
Figura 11. Metodología general.	45
Figura 12. Equipo para cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).	52
Figura 13. Ejemplo de un cromatograma de aminoácidos.	54
Figura 14. Cálculo de unidades.	56
Figura 15. Valores basales de aminoácidos en la amígdala cerebral de autopsias.	60
Figura 16. Comparación entre el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de tejido control y pacientes con ELTF.	62
Figura 17. Tablas de correlación de factores clínicos con el contenido tisular de AA excitadores en la amígdala cerebral de pacientes con ELTL y EEMT.	68
Figura 18. Tablas de correlación de factores clínicos con el contenido tisular de AA inhibidores en la amígdala cerebral de pacientes con ELTL y EEMT.	68

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de crisis focales y sus características.....	16
Tabla 2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de pacientes con ELTF.	47
Tabla 3. Variables clínicas de los pacientes con ELTF.....	48
Tabla 4. Criterios de selección de autopsias.	50
Tabla 5. Variables de los sujetos de tejido de autopsias.....	50
Tabla 6. Método de preparación de los estándares para curva de calibración de aminoácidos en el HPLC.	52
Tabla 7. Reactivos para HPLC.	53
Tabla 8. Gradiente de inyección de las muestras en el HPLC.	54
Tabla 9. Procedimiento de preparación de reactivos y muestras para determinar proteínas por el método de Lowry.....	56
Tabla 10. Diseño experimental.....	57
Tabla 11. Correlación entre el contenido tisular de AA en amígdala cerebral con la edad de los individuos donantes de tejido control y el tiempo postmortem.....	61
Tabla 12. Proporciones de AA en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF y tejido control.	63
Tabla 13. Proporciones de AA en la amígdala cerebral de controles y pacientes con ELTL y EEMT.....	67
Tabla 14. Valores promedio de aminoácidos en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF, en presencia o ausencia de comorbilidad de A/D.....	69

RESUMEN

La Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) es la forma más frecuente de epilepsia y, a menudo, es refractaria al tratamiento con medicamentos. La ansiedad (A) y la depresión (D) comórbidas se manifiestan con gran prevalencia en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente (ELTF). Se reconoce la relación bidireccional entre la epilepsia y los trastornos del estado de ánimo, sin embargo, se desconoce ¿por qué los pacientes con ELTF padecen ansiedad y depresión comórbidas más frecuentemente que pacientes con otras condiciones neurológicas y personas sanas? y ¿cuáles son las causas de la aparición de estos síntomas en pacientes con ELT? La amígdala cerebral tiene un papel central en la regulación de las emociones, y se sabe que sufre alteraciones estructurales en la ELT, mismo que contribuye a la generación y propagación de la actividad epileptiforme y aparición de síntomas ictales de A y D.

En la presente investigación se evaluó la cuantificación del contenido tisular de los aminoácidos Asp, Gln, Glu, Gli, Tau y GABA, a través de HPLC de fluorescencia y cuantificación de proteínas por método de Lowry, en la amígdala cerebral de 66 pacientes con ELTF con y sin A/D que se sometieron a una amigdalohipocampectomía para el control de sus crisis, así como en 14 amígdalas cerebrales obtenidas de autopsias.

En la amígdala de pacientes con ELTF hay un aumento de Gln, Glu y Tau con respecto al tejido control; mientras que hay disminución de Gli. Esta situación refuerza la hipótesis neuroquímica de la epilepsia. La proporción de Gln/Glu y Glu/GABA se encuentra incrementada en el grupo de pacientes con ELTF respecto al tejido control, lo que sugiere alteraciones del ciclo glutamato/GABA-glutamina.

Demostramos por primera vez que el grupo de pacientes con ELTF sin ansiedad y/o depresión presenta un mayor contenido de Tau en la amígdala cerebral, situación que no ocurre en los pacientes con ELTF con ansiedad y/o depresión y, a su vez, el aumento de Tau se correlaciona con una mayor edad de inicio de las crisis y una menor duración de epilepsia. Este hallazgo sugiere que el incremento de Tau en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF es un mecanismo protector contra la epilepsia y sus comorbilidades psiquiátricas.

ABSTRACT

Temporal Lobe Epilepsy (TLE) is the most common form of epilepsy and is often refractory to medication. Comorbid anxiety (A) and depression (D) manifest with great prevalence in patients with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy (DR-TLE). The bidirectional relationship between epilepsy and mood disorders is recognized, however, why patients with DR-TLE suffer from comorbid anxiety and depression more frequently than patients with other neurological conditions and healthy people is unknown. And what are the causes of the appearance of these symptoms in patients with DR-TLE? The cerebral amygdala has a central role in the regulation of emotions, and it is known that it undergoes structural alterations in the TLE, which contributes to the generation and propagation of epileptiform activity and the appearance of ictal symptoms of A and D.

In the present investigation, we quantified the tissue content of the amino acids Asp, Gln, Glu, Gli, Tau and GABA, through HPLC of fluorescence and protein quantification by the Lowry method, in the cerebral amygdala of 66 patients with DR-TLE with and without A and D who underwent an amygdalohippocampectomy for the control of their seizures, as well as in 14 cerebral amygdalae obtained from autopsies.

There is an increase in Gln, Glu, and Tau in the amygdala of patients with DR-TLE compared to control tissue; while a decrease in Gli. This situation reinforces the neurochemical hypothesis of epilepsy. The ratio of Gln/Glu and Glu/GABA is increased in the group of patients with DR-TLE compared to control tissue, which suggests alterations in the glutamate/GABA-glutamine cycle.

We demonstrate for the first time that the group of patients with DR-TLE without anxiety and/or depression presents a higher content of Tau in the cerebral amygdala, a situation that does not occur in patients with DR-TLE with anxiety and/or depression and, in turn, the increased Tau correlates with a higher age at onset of seizures and a shorter duration of epilepsy. This finding suggests that the increase in Tau in the cerebral amygdala of patients with DR-TLE is a protective mechanism against epilepsy and its psychiatric comorbidities.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- La Epilepsia.

1.1.1.- Crisis epilépticas.

Una crisis se define como “el trastorno transitorio de signos y síntomas causado por la activación anormal sincrónica y rítmica de la actividad neuronal en el cerebro”, misma que presenta un comienzo repentino y su duración es transitoria de segundos a pocos minutos (Fisher *et al.*, 2017).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) realizó la clasificación operacional de los tipos de crisis (ver figura 1). Las crisis se clasifican en focales (la actividad eléctrica aberrante se origina y permanece en un hemisferio cerebral) (ver tabla 1), generalizadas (en todo el cerebro y provoca la pérdida de la conciencia) y de inicio desconocido, con las subcategorías de inicio motor o no motor, con o sin alteración del nivel de conciencia (Fisher *et al.*, 2017).

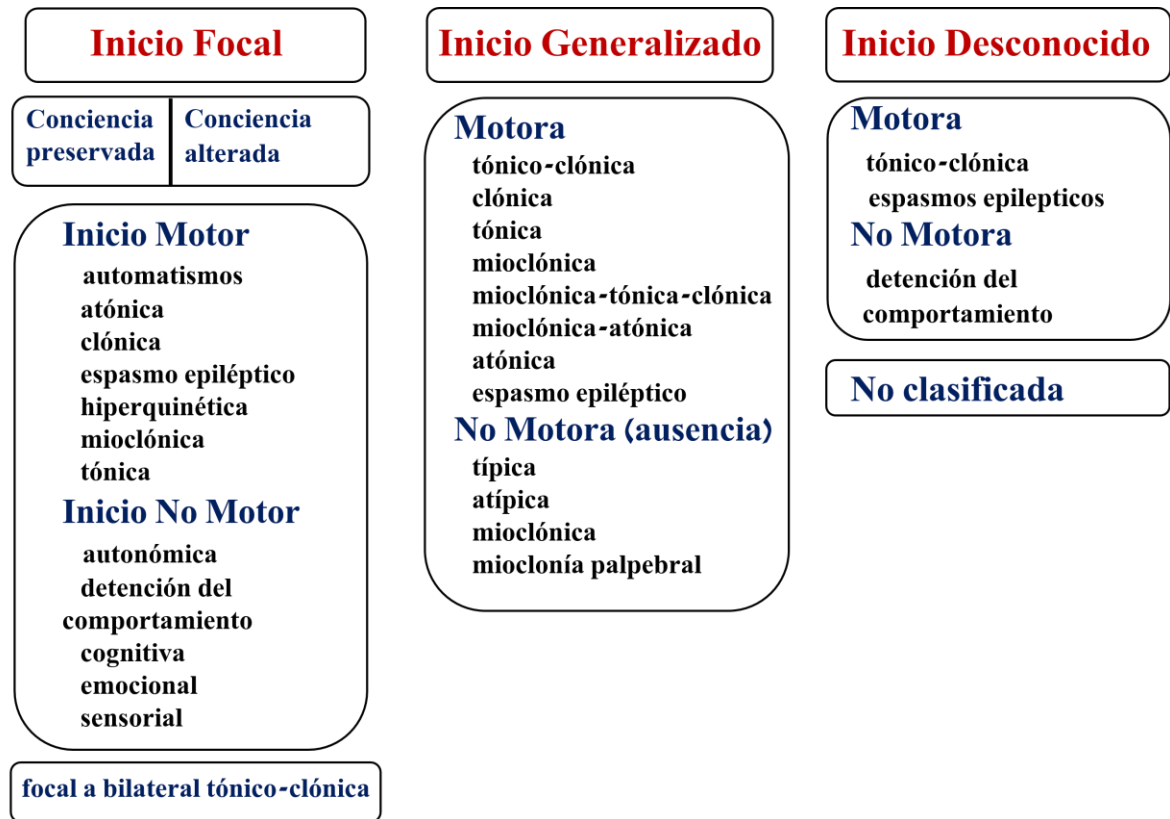


Figura 1. Clasificación operacional de los tipos de crisis. Adaptado de (Fisher *et al.*, 2017).

Tabla 1. Tipos de crisis focales y sus características.

Tipo de crisis focal.	Aura.	Manifestación de la crisis.	Generalización.	Duración.	Postictal.
Temporal mesial.	Dejá o Jamais vu, sensación gástrica, temor, olfatorias.	Automatismos orales y manuales, postura distónica en un miembro.	Rara (30%), tardía.	60-90 s.	Rascado de nariz o parpadeo del ojo ipsilateral al temporal afectado
Temporal lateral.	Dejá o Jamais vu, sensación gástrica, temor, olfatorias.	Afasia, clonías de brazo y cara.	Frecuente.	60-90 s.	Confusión, somnolencia.
Frontal de área motora primaria.	Parestesias unilaterales (cara, lengua, mano, pie).	Motora (homúnculo), arresto del lenguaje.	Rara.	60-90 s.	Fenómeno de Todd.
Frontal mesial.	No.	Posición del esgrimista, crisis dialéptica, crisis gelástica.	Frecuente.	Corta, por la noche.	Ausente.
Frontal dorsolateral.	Sensación de miedo o tensión.	Movimientos de cara y cuello, afasia.	Rara.	Corta, por la noche.	Afasia.
Orbitofrontal.	Olfatoria displacentera.	Automatismos, disfunción autonómica, crisis hipermotora.	Frecuente.	Corta, por la noche.	Infrecuente.
Prefrontal.	Miedo.	Crisis hipermotora.	Rara.	Corta, por la noche.	Infrecuente.
Frontal opercular.	Epigástrica, miedo.	Masticación, salivación, síntomas laríngeos, clonismo fascial.	Rara.	Corta, por la noche.	Infrecuente.
Occipital.	Somatosensorial.	Sensación de movimiento ilusorio.	Rápida a región frontal.	Corta.	Infrecuente.
Parietal.	Elementales.	Ceguera, parpadeo, movimientos oculares, alucinaciones visuales complejas.	Rápida a región temporal.	Corta.	Infrecuente.

Los síntomas de inicio motor o no motor reflejan el primer síntoma prominente en la crisis. Una crisis focal sin alteración del nivel de conciencia corresponde al término anteriormente empleado de “crisis parcial simple”, mientras que, una crisis focal con alteración del nivel de conciencia corresponde al término anteriormente conocido como “crisis parcial compleja”, y se refiere a la alteración del nivel de conciencia durante cualquier parte de la crisis (Fisher *et al.*, 2017).

La clasificación de los tipos de crisis puede ser aplicada a crisis causadas por diferentes etiologías, crisis provocadas, no provocadas y reflejas. Las crisis no provocadas aparecen en ausencia de factores precipitantes, incluyen crisis sin evidencia de factores de riesgo (crisis idiopáticas), crisis en pacientes con daño crónico cerebral (crisis sintomática remota) y crisis en pacientes que presentan daño progresivo cerebral como los tumores (crisis sintomáticas progresivas). Las crisis provocadas (agudas sintomáticas) son aquellas crisis que están en relación temporal con el daño (metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o inflamatorio), eliminado el daño no existe mayor riesgo de epilepsia en el paciente. Las crisis reflejas son aquellas desencadenadas por estímulos particulares y consideradas como epilepsia, debido a que las respuestas repetidas a los estímulos están asociadas a una predisposición anormal y duradera a desarrollar crisis (Hauser *et al.*, 1998; Angus & Parsons, 2008).

1.1.2.- Definición y clasificación de la epilepsia.

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por la predisposición permanente a generar crisis epilépticas espontáneas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición (Fisher *et al.*, 2005).

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes (ver figura 2), se estima que entre 50 y 70 millones de personas padecen epilepsia, a nivel mundial se diagnostican anualmente cerca de 5 millones de casos (WHO, 2019). A nivel global, la epilepsia presenta una prevalencia de 621.5 (95% IC 540.1–737.0) por cada 100,000 habitantes (Beghi *et al.*, 2019).

En México, la prevalencia estimada de epilepsia activa es de 4.0 (IC 95% 2.3-6.5) por cada 1,000 habitantes y de por vida 19.5 (IC 95% 8.5-34.8) por cada 1,000 habitantes (Bruno *et al.*, 2013), México es el segundo país con mayor incremento en la tasa de incidencia de epilepsia estandarizada por edad (56.0 por 100,000 años-persona [41,0–72,0]) (Beghi *et al.*, 2019), en términos poblacionales; se estima que entre 1.4 y 2.5 millones de mexicanos padecen epilepsia (Programa Prioritario de Epilepsia, 2018).

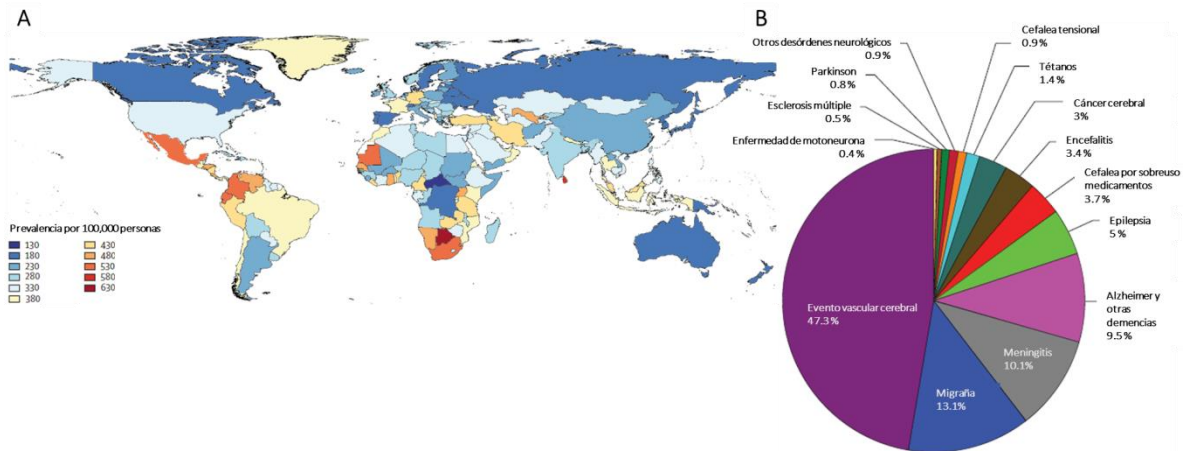


Figura 2. Impacto de la epilepsia en el mundo. (A) Prevalencia de la epilepsia, estandarizada por edad por 100,000 habitantes. (B) Contribución de la epilepsia (5%) a la carga general de trastornos neurológicos, estimado en años de vida ajustados por discapacidad (en color verde claro). (Adaptado de Beghi *et al.*, 2019; Feigin *et al.*, 2017).

A nivel mundial, cada año cerca de 125,000 personas mueren a causa de la epilepsia, más del 80% de estas muertes ocurren en países de ingresos bajos y medianos (WHO, 2019). El índice de mortalidad en América Latina y el Caribe es de 1.04 por cada 100,000 habitantes, en México la epilepsia constituye la séptima causa de muerte en menores de 5 años (INEGI, 2021).

La epilepsia se puede presentar en cualquier etapa de la vida y en la misma proporción entre hombres y mujeres, con un pico de incidencia en infantes y adultos (Beghi *et al.*, 2019). La epilepsia constituye la quinta causa neurológica de años de vida ajustados por discapacidad, según el estudio de carga global de enfermedad del 2015 (Feigin *et al.*, 2017), esta no es curable y en un gran número de casos (aproximadamente el 20%) difícilmente controlable. Por otra parte, la epilepsia presenta altos costos de atención (estimados entre 1,736 a 2,813 dólares anuales por

paciente), relacionados con los estudios diagnósticos y de control, tratamiento farmacológico y/o quirúrgico y hospitalizaciones, además, el paciente presenta disminución en su poder adquisitivo relacionado con la pérdida de su empleo, debido a que su condición de salud podría suponer riesgos para sí mismo y su entorno (Noriega & Shkurovich, 2020).

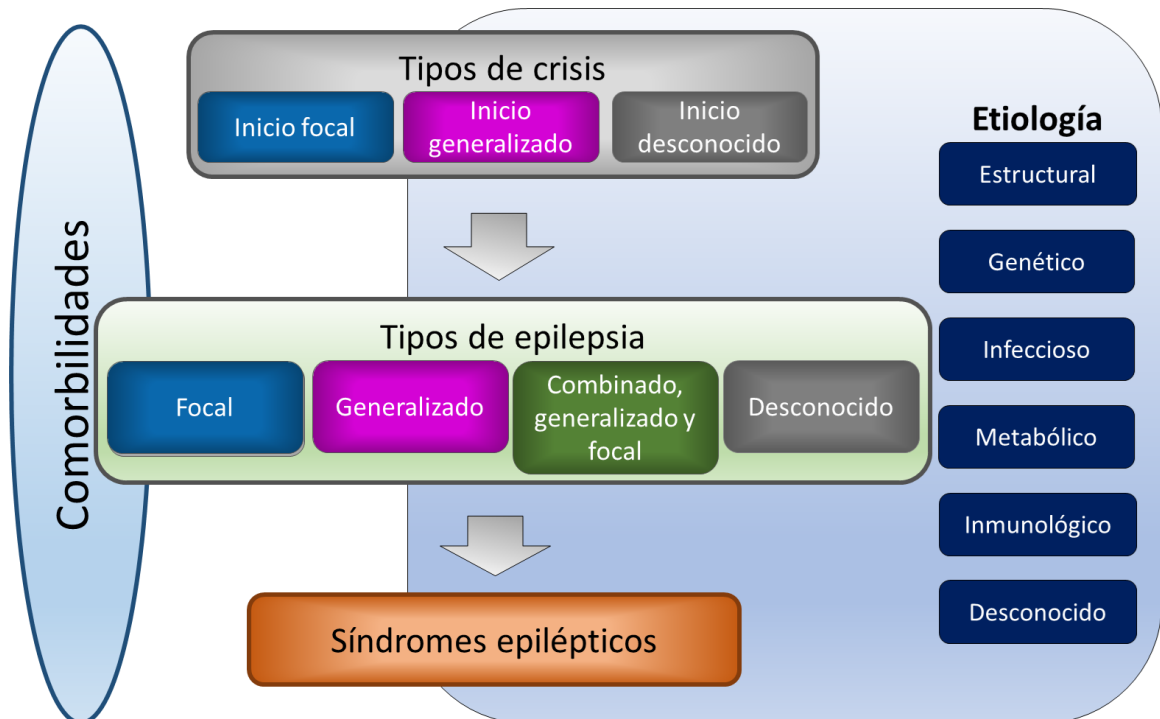


Figura 3. Clasificación de la epilepsia y sus etiologías. Adaptado de Scheffer *et al.*, 2017.

La epilepsia está relacionada a diversas etiologías (ver figura 3), entre algunas se destacan (Bhalla *et al.*, 2008):

1. Genética: alteraciones cromosómicas (síndrome de Down, Angelman, Ring y Dravet).
2. Estructural: esclerosis mesial temporal (esclerosis hipocampal), hipóxica/isquémica (evento vascular cerebral), malformaciones del desarrollo cortical (displasia cortical focal, esclerosis tuberosa, heterotipia subcortical y polimicrogiria) y malformaciones vasculares

(angioma cerebral, síndrome de Sturge-Weber y malformaciones arterio-venosas).

3. Metabólica: anormalidades metabólicas (trastornos mitocondriales y peroximales, deficiencia de folato o biotinidasa).
4. Inmunomediada: síndrome de Rasmussen y mediada por anticuerpos (anticuerpo LGI1/CASPR2, GAD-65, GABA_B, AMPA).
5. Infecciosa: Parasitaria (neurocisticercosis, malaria cerebral, toxoplasmosis cerebral, toxocariasis), bacteriana (meningitis bacteriana, tuberculosis) y viral (encefalitis viral, citomegalovirus, VIH).

De todos los tipos de epilepsia, la del lóbulo temporal (ELT) es una de las que presentan mayor prevalencia (Téllez-Zenteno & Ladino, 2013).

1.2.- Epilepsia del lóbulo temporal (ELT).

Jackson en 1888 considero que la región temporal mesial es la zona que da origen a un tipo de epilepsia “aura intelectual” (Jackson, 1888), al observar una lesión en el fascículo uncinado (estructura que interconecta componentes del sistema límbico tales como la amígdala cerebral, el parahipocampo, la corteza orbitofrontal y el lóbulo frontal) durante la necropsia de un paciente con manifestación epiléptica, sin embargo, el término “Epilepsia del Lóbulo Temporal”, fue establecido hasta 1954 por el neurocirujano Penfield tras realizar una lobectomía (Penfield, 1954).

La ELT es el tipo más común de epilepsia focal en adultos (Engel *et al.*,1997). Aproximadamente el 25-35% de los casos totales de epilepsia (Engel *et al.*,1997; McHugh & Delanty, 2008; Volcy, 2004) y cerca del 60% de las personas que padecen este tipo de epilepsia desarrollan farmacorresistencia (Pittau *et al.*, 2009). La farmacorresistencia se define como el fallo terapéutico de dos esquemas de fármacos antiepilépticos tolerados, elegidos y utilizados adecuadamente (ya sea como monoterapias o en combinación) para lograr una libertad sostenida de crisis (Kwan *et al.*, 2010). La Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente (ELTF) es tratada con

mayor eficacia mediante resección quirúrgica, siendo el prototipo de los síndromes epilépticos remediables quirúrgicamente (Engel & Shewmon, 1993).

La ELT obedece a diversas etiologías, entre las que se encuentran esclerosis mesial temporal (Epilepsia con Esclerosis Mesial Temporal o EEMT) (61%), crisis febriles (19%), estado epiléptico (10%), historia familiar (8%), traumatismo craneoencefálico (12%), neuroinfecciones (10%), neoplasias (8%), agresiones perinatales / vasculares (7%) (Junna *et al.*, 2013).

La EEMT es la forma más prevalente de ELTF, esta corresponde a la pérdida neuronal (30% o más) y gliosis en el hipocampo, situación que da origen a un foco epileptógeno en el lóbulo temporal (Valdivieso *et al.*, 2005). Por otro lado, se habla de Epilepsia del Lóbulo Temporal Lesional (ELTL) cuando los estudios de neuroimagen detectan anomalías estructurales causales de las crisis. Entre las anomalías estructurales se destacan las displasias corticales focales, multilobares o hemisféricas; así mismo los tumores de bajo grado, malformaciones vasculares, quistes aracnoideos y lesiones focales secundarias a isquemia, trauma o infección (Boluda *et al.*, 2022). Las causas de la EEMT y los mecanismos por los cuales las lesiones estructurales en la ELTL causan crisis siguen siendo tema de estudio y pueden ser de causa multifactorial (Thom, 2014). En la actualidad se desconoce si los pacientes con EEMT y ELTL presentan mecanismos fisiopatológicos compartidos en la epilepsia.

En la ELT, las crisis (ver figura 4) tienen su origen en el hipocampo, la amígdala cerebral o el giro parahipocampal (Volcy, 2004). Las estructuras del lóbulo temporal, en particular la neocorteza temporal, el hipocampo y la amígdala son susceptibles a las agresiones cerebrales que desencadenan convulsiones y epileptogénesis (Engel, 2001).



Figura 4. Epilepsia focal refractaria en el lóbulo temporal izquierdo: a) Resonancia magnética de 3 Teslas, secuencia coronal T2, que evidencia esclerosis mesial temporal izquierda y atrofia cerebral global; b) Crisis epiléptica en el electroencefalograma, caracterizada por actividad rítmica de entre 5 y 6 Hz en la región temporal izquierda y la presencia de actividad epileptiforme. Tomado de (Téllez-Zenteno & Ladino, 2013).

La ELT se caracteriza por presentar conductas estereotipadas, que consisten en la detención de la actividad, sensación de malestar epigástrico, mirada perdida, cambios en el estado de conciencia (agitación, desorientación y confusión), automatismos oroalimentarios, automatismos de las manos (rascado nasal que focalizan hacia el lóbulo temporal ipsilateral), sensación de temor con activación autonómica (palidez de piel y mucosas, piloerección, rubefacción facial, midriasis, taquicardia y taquipnea) (Engel, 2001). Las crisis reflejan la activación de las estructuras temporolímbicas, así como de los circuitos de la corteza prefrontal, que tienen relación con la amígdala, el giro del cíngulo y los ganglios basales (Biraben *et al.*, 2001).

Durante la fase inter-ictal se han reportado gran variedad de afectaciones psiquiátricas en pacientes con ELT, entre ellas episodios de despersonalización, disociación, Deja vu / Jamais vu y alucinaciones (Engel, 2001), además elevado porcentaje de pacientes desarrollan comorbilidades psiquiátricas. Por otra parte, los fármacos antiepilépticos recetados con mayor frecuencia reducen la gravedad de las crisis, pero presentan poco efecto benéfico para los desórdenes psiquiátricos asociados a la epilepsia, o incluso pueden exacerbar los trastornos emocionales (Kanner, 2016).

1.2.1.- Comorbilidades psiquiátricas en pacientes con ELT.

Los pacientes con epilepsia muestran mayor tasa de psicopatología respecto a población general, otros grupos de control con enfermedad neurológica y personas con trastornos crónicos no neurológicos (Torta & Keller, 1999). El riesgo de desarrollar una enfermedad psiquiátrica es mayor en los pacientes con ELT (hasta del 60%) respecto a otras clases de epilepsia (Edeh & Toone, 1987).

Las afecciones psiquiátricas más frecuentes en personas con ELT incluyen psicosis, trastornos del estado de ánimo, trastornos de la personalidad (trastornos del eje I del DSM-V “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”) y problemas de conducta. (Gaitatzis *et al.*, 2004a).

Los trastornos psiquiátricos que acompañan a la ELT son comórbidos con la epilepsia y pueden preceder o coexistir al diagnóstico de epilepsia (comorbilidad se refiere a la coexistencia de dos o más afecciones en la misma persona que es más que una coincidencia) (Gaitatzis *et al.*, 2004a). Las comorbilidades psiquiátricas son 2-3 veces más frecuentes en pacientes con ELT (Téllez *et al.*, 2007). Entre los trastornos del estado de ánimo comórbidos informados en la ELT se encuentran: depresión (30%), ansiedad (25%), pánico / agorafobia (5%) e ideación suicida (25%) (Téllez *et al.*, 2007; Fiest *et al.*, 2013).

Se reconoce la relación bidireccional entre la epilepsia y los trastornos del estado de ánimo, sin embargo, al presente se desconoce ¿por qué los pacientes con ELTF padecen ansiedad y depresión comórbidas más frecuentemente que pacientes con otras condiciones neurológicas y personas sanas? y ¿cuáles son las causas de la aparición de estos síntomas en pacientes con ELT?

1.2.1.1.- Ansiedad en ELT.

La ansiedad se define como una respuesta anticipatoria de un daño o desgracia futura, acompañada de un sentimiento de disforia, síntomas somáticos de tensión o conductas evitativas (Craske *et al.*, 2017).

En pacientes con epilepsia el predictor más significativo de calidad de vida reducida es la ansiedad (27 %), la depresión (12 %) y las crisis (3%) (Choi-Kwon *et al.*, 2003).

La ansiedad es clasificada en pacientes con epilepsia de acuerdo con la temporalidad de la manifestación ansiosa en relación con las crisis epilépticas, distinguiendo los periodos peri-ictal e inter-ictal (Hingray *et al.*, 2019).

Los síntomas de ansiedad peri-ictal son de tres tipos: pre-ictal (que precede a una crisis), ictal (que se presenta como parte de los síntomas de la crisis) y post-ictal (que ocurre dentro de las 72 h posteriores a la crisis) (Hingray *et al.*, 2019).

Los síntomas de ansiedad interictal ocurren independientemente de las crisis, esta comprende los trastornos de ansiedad clásicos informados en el DSM-V y trastornos de ansiedad específicos a la epilepsia (Hingray *et al.*, 2019).

Por otra parte, se ha reportado causa iatrogena, consecuencia del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) con propiedades ansiolíticas negativas (levetiracetam), inductores de enzimas que disminuyen la biodisponibilidad de fármacos ansiolíticos (fenitoína), o el retiro de un FAE con propiedades ansiolíticas (benzodiacepinas) (Hingray *et al.*, 2019).

1.2.1.2.- Depresión en la ELT.

La depresión se caracteriza por estado de ánimo triste, anhedonia, trastornos del sueño, fatiga, pérdida de la autoestima, pensamientos negativos y tendencias suicidas (WHO, 2003).

La depresión se asocia a riesgo de seis veces mayor de crisis no provocadas (Hesdorffer *et al.*, 2000). Así mismo, la tasa de depresión oscila entre el 20-55 % en la ELT (Barry *et al.*, 2008), aunado a que es más severa en la epilepsia con esclerosis mesial temporal (EEMT) izquierda (Salgado *et al.*, 2010).

Al momento, se desconocen los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la presencia de ansiedad y la depresión en pacientes con ELT.

1.3.- Amígdala cerebral en la ELT.

1.3.1.- La amígdala cerebral.

El cerebro humano cuenta con regiones clave involucradas en la generación y regulación de emociones, así como en la detección de amenazas, entre ellas se encuentran la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal ventromedial, el hipocampo, la ínsula y la amígdala cerebral (Craske *et al.*, 2017).

La palabra “amígdala” proviene del griego ἀμυγδαλή, y significa 'almendra', el término lo introdujo por vez primera Karl Friedrich Burdach en 1822, la descripción anatómica fue realizada en 1867 por Meynert (Sah *et al.*, 2003). La amígdala es una estructura bilateral subcortical, situada en la punta del lóbulo temporal, debajo de la corteza del uncus, rostral al hipocampo y el cuerno inferior de los ventrículos laterales (ver figura 5A). La amígdala cerebral es un complejo multinuclear constituido por aproximadamente 13 núcleos, estos núcleos se dividen en tres grupos principales: basolateral, cortical y centromedial. Además, se han descrito otros núcleos como las masas celulares intercaladas y el área amigdalohipocámpal (Pabba, 2013).

La amígdala participa en mecanismos homeostáticos para la preservación del individuo y de la especie, entre los que se encuentran: la regulación de las emociones y conductas (Goddard, 1964; Sah *et al.*, 2003) como el estado de alerta, reconocimiento de expresiones faciales, respuesta de orientación, consumo de alimentos, conducta sexual, reacción defensiva y agresiva, respuestas de miedo y huida, y tareas de toma de decisiones basadas en recompensas (Afifi & Bergman, 2006; Morrison & Salzman, 2010; Minxha *et al.*, 2017). Por otro lado, en estudios de estimulación eléctrica en la amígdala cerebral de humanos se observaron respuestas autonómicas como cambios en frecuencia cardíaca, respiración y de presión arterial, asociadas a sentimiento de sentirse terrible y liberación de corticoesteroides (Chapman *et al.*, 1954; Lanteaume *et al.*, 2007).

La amígdala cerebral recibe aferencias de áreas sensoriales y polisensoriales superiores, a su vez, emite eferencias hacia ellas, además, emite eferencias hacia el hipocampo, los ganglios basales, las cortezas perirrinal y entorrinal, el tálamo y el hipotálamo (McDonald, 1998). La amígdala regula aspectos de la conducta a través de conexiones bidireccionales con estructuras (ver figura 5B) que se encuentran

propuestas como el sustrato anatómico de la ansiedad y depresión, como la corteza cingulada anterior, corteza prefrontal ventromedial, ínsula e hipocampo (Craske *et al.*, 2017).

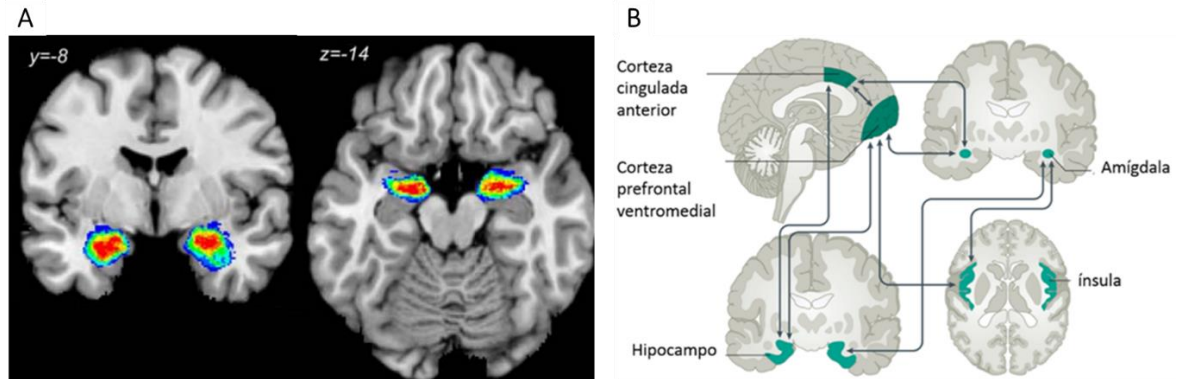


Figura 5. La amígdala cerebral. **A.** Localización de la amígdala cerebral. **B.** El miedo y la ansiedad impulsados por la amígdala se regulan a través de conexiones bidireccionales con la corteza prefrontal ventromedial y la corteza cingulada anterior, junto con la diafonía funcional entre estas regiones y el hipocampo. Este modelo se traduce entre especies y se adapta bien a las observaciones de los pacientes. Modificado de Amunts *et al.*, 2005; Craske *et al.*, 2017.

Dado a que la relevancia fisiológica de la amígdala cerebral recae en la asignación de valor emocional a la información sensorial y la elaboración de comportamientos emocionales (LeDoux, 2003; Laine *et al.*, 2009; Davis *et al.*, 2001; Morrison *et al.*, 2010; Sah *et al.*, 2003; Adolphs, 2010), es sensato suponer que en patologías en donde se encuentra afectada la amígdala cerebral se podría generar una disfunción de esta y probablemente ello contribuiría a la generación de psicopatología.

1.3.2.- Amígdala cerebral en los trastornos de ansiedad y depresión.

La sobreactivación de la amígdala cerebral es un proceso fundamental que causa ansiedad y depresión (Hu *et al.*, 2022). La amígdala muestra una mayor actividad en situaciones de estrés crónico (Rosenkranz, Venheim, & Padival, 2010). La activación excesiva de las neuronas de la amígdala provocada por la desinhibición constituye el sustrato anatómico de los trastornos neuropsiquiátricos desencadenados por el estrés crónico (Hu *et al.*, 2022), como lo puede ser el padecer una enfermedad neurológica que modifica las condiciones de vida del paciente, por ejemplo, la ELTF.

Un metaanálisis de estudios con resonancia magnética funcional (fMRI) y tomografía por emisión de positrones (PET) concluyó que hay hiperexcitabilidad de la amígdala en respuesta a la presencia de estímulos con valencia negativa (que causan miedo o desagrado) en pacientes con varios tipos de trastornos de ansiedad (trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad social y fobia específica), así como en sujetos sanos con miedo condicionado (Etkin & Ager, 2007). Además, se ha descrito un circuito de la ansiedad en la amígdala cerebral (Janak & Tye, 2015) que integra información de las entradas sensoriales corticales y talámicas para generar salidas conductuales relacionadas con el miedo y la ansiedad hacia el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal.

Por otro lado, estudios con resonancia magnética (MRI) en pacientes con depresión se ha observado disminución en el volumen de la parte central (core) de la amígdala (Sheline *et al.*, 1998; Sheline 2003). Otros estudios han observado una conectividad funcional disminuida de la amígdala con el sistema frontoparietal y el lóbulo temporal medial en pacientes con depresión (Satterthwaite *et al.*, 2016; Cheng *et al.*, 2018; Qiao *et al.*, 2020) y ansiedad/depresión (He *et al.*, 2019).

Por lo cual se concluye que, en presencia de ansiedad y depresión, en la amígdala cerebral se presentan cambios en activación funcional y morfología. El mecanismo exacto de cómo las neuronas de la amígdala están involucradas en depresión y ansiedad no se comprende completamente en la actualidad.

Sin embargo, estudios experimentales han propuesto posibles mecanismos dentro de la amígdala cerebral que contribuyen a la ansiedad y depresión. La neuroinflamación ocasionada por la administración de lipopolisacárido en la amígdala induce comportamiento similar a la ansiedad y la depresión al modular la plasticidad neuronal en la amígdala basolateral (Zheng *et al.*, 2021). Además, el tratamiento con lipopolisacárido aumentó la transmisión sináptica excitatoria pero no la inhibitoria (Zheng *et al.*, 2021). Así mismo, el estrés crónico impredecible induce comportamientos de tipo ansioso y depresivo en ratones, al tiempo que aumenta la expresión de citoquinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) en la amígdala (Nazir *et al.*, 2022). Estos estudios concluyen que la neuroinflamación y el estrés crónico son

mecanismos que podrían estar implicados en la génesis de comorbilidad psiquiátrica en la amígdala cerebral.

En ratones con dolor inflamatorio inducido por la inyección de coadyuvante completo de Freund aparece comportamiento similar a la ansiedad, lo que está asociado con la regulación al alza de receptores postsinápticos excitatorios NMDA y AMPA y la reducción de expresión de receptores inhibitorios GABA_A $\alpha 2$ y GABA_A $\gamma 2$ en la amígdala basolateral (Yue *et al.*, 2018).

Por otro lado, la inyección intravenosa o subcutánea de IL-1 β provoca comportamiento similar a la depresión en ratones y aumenta la expresión de las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 en la amígdala cerebral (Zhang *et al.*, 2018). Además, se ha postulado que las citoquinas proinflamatorias, incluidas la IL-1 β , el IFN y el TNF, pueden reducir la biodisponibilidad de neurotransmisores como la serotonina (5-HT), situación que se ha implicado en la fisiopatología de la depresión (Hu *et al.*, 2022).

Estos hallazgos experimentales sugieren que la alteración del equilibrio excitación/inhibición de la amígdala cerebral inducida por la neuroinflamación puede contribuir a la hiperactividad de la amígdala y, finalmente, dar lugar a la aparición de trastornos de ansiedad y depresión. La epilepsia per se es una condición que provoca neuroinflamación (Vezzani *et al.*, 2011).

1.3.3.- Fisiopatología de la amígdala en la ELT.

La amígdala cerebral se encuentra implicada en el desarrollo de ELT, en roedores se demostró menor umbral para el desarrollo de kindling eléctrico (estimulación repetida capaz de generar crisis epilépticas) (Goddard, McIntyre & Leech, 1969). Un estudio de registro electrofisiológico *in vivo* con implantes de macro y microelectrodos en la amígdala cerebral en pacientes con ELT con foco epiléptico límbico unilateral reportó que, 22 de los 24 pacientes tuvieron crisis que se originaron en la amígdala unilateral y el disparo epiléptico se asoció con las ondas agudas en los potenciales de campo locales. Así mismo, la tasa de activación promedio de las neuronas de la amígdala epiléptica fue del doble (8.99 espigas/segundo) que la tasa de

activación promedio en las neuronas de la amígdala no epiléptica (4.23 espigas/segundo) (Isokawa, Wilson & Babb, 1987).

La amígdala cerebral es una estructura clave en la generación de crisis, como se demostró en una cohorte realizada durante 19 años en 100 pacientes que se les había realizado una amigdalectomía como tratamiento a su ELTF, observándose que, el 38% de los casos ya no presentaron crisis, mientras que el 25% presentó libertad de crisis de hasta 3 años y reducción de la tendencia a desarrollar crisis, lo que indica que en la mayoría de los casos la amígdala (68%) participa de manera importante en la ELTF, en el resto de los pacientes hubo una reducción menor en la tendencia de crisis (37%) (Feindel & Rasmussen, 1991). Por otra parte, otros autores han reportado que la amigdalectomía por sí sola disminuye la frecuencia de crisis en pacientes con ELTF (Sharifi *et al.*, 2021). Lo que permite concluir que la amígdala cerebral es participe en la patología de la ELT.

La amígdala es la estructura temporal que presentan mayor afectación en pacientes con ELT (Aroniadou-Anderjaska *et al.*, 2008), como daño histopatológico, gliosis en el 38% (Sano & Malamud, 1953), esclerosis amigdalina aislada en el 10% (Hudson *et al.*, 1993; Miller *et al.*, 1994), reducción del 10-30% del volumen de la amígdala de pacientes con ELT (Cendes *et al.*, 1993 a,b,c,d) y atrofia de la amígdala (Pitkänen *et al.*, 1998). Dichas alteraciones podrían alterar el papel central de la amígdala en el comportamiento emocional de pacientes que padecen ELT.

1.3.4.- La amígdala cerebral en la ansiedad y depresión en la ELT.

En la amígdala cerebral de pacientes con ELT se han descrito modificaciones de morfología en presencia de comorbilidad psiquiátrica. En pacientes con ELT se ha reportado aumento en el volumen de la amígdala asociada a comorbilidad con depresión. Sin embargo, los pacientes con ELT y comorbilidad con ansiedad presentan reducción del volumen de la amígdala (Tebartz van Elst *et al.*, 1999; Tebartz van Elst *et al.*, 2000) (ver figura 6).



Figura 6. Modelo del estado del volumen de la amígdala cerebral como endofenotipo del modo predominante de regulación afectiva. Se ilustra un modelo que muestra 2 posibles cambios de volumen de la amígdala cerebral en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal con comorbilidad psiquiátrica. Los círculos dentro de la imagen delimitan el volumen de la amígdala cerebral. El aumento del volumen de la amígdala cerebral se ha relacionado al estado de ánimo depresivo; mientras que la reducción del volumen de la amígdala cerebral se ha relacionado al estado de ánimo ansioso. Modificado de Tebartz van Elst *et al.*, 2009.

Por otro lado, se reconoce que la estimulación eléctrica de la amígdala participa en epilepsia y la génesis de comorbilidad psiquiátrica. El modelo de Kindling eléctrico de la amígdala induce crisis motoras y conductas similares a la ansiedad y depresión (Chen *et al.*, 2016).

Las ratas con kindling amigdalino presentan aumento de la conducta depresiva, representada por disminución significativa del consumo de sacarosa (lo que se interpreta como anhedonia), así como, aumento significativo de la inmovilidad en la prueba de nado forzado (lo que se interpreta como desesperanza) (Chen *et al.*, 2016).

Chen y colaboradores reportaron que las ratas Kindled (ratas que desarrollaron kindling eléctrico en la amígdala cerebral) presentan significativamente menor frecuencia de cruce por espacios abiertos en la prueba de laberinto en cruz elevado y menor estancia en espacios abiertos en la prueba de campo abierto (lo que se interpreta como aumento de la ansiedad) (Chen *et al.*, 2016).

Por otra parte, el kindling eléctrico de la amígdala cerebral provoca aumento a largo plazo de la ansiedad y deterioro en la retención de la memoria del miedo, asociada a desequilibrio en la actividad presináptica de GABA/glutamato (pérdida de la inhibición tónica sobre sinapsis glutamatérgicas y pérdida del control fásico sobre sinapsis GABAérgicas) en roedores (Colangeli *et al.*, 2020).

Al presente no hay estudios realizados en seres humanos que exploren la relación entre la amígdala cerebral, epilepsia y comorbilidad psiquiátrica de ansiedad/depresión.

1.4.- Aminoácidos en la ELT.

1.4.1.- Aminoácidos neurotransmisores.

Los aminoácidos (AA) son moléculas orgánicas monoméricas para la conformación y funcionamiento de los seres vivos. Los AA poseen estructura química básica conformada por un extremo radical básico del grupo amino (NH_2), el extremo de grupo ácido carboxilo (COOH); y en la parte central se encuentra un carbono alfa, que está enlazado a un hidrógeno y a una cadena lateral (radical R) de estructura variable; esta última determina la identidad química y las propiedades bioquímicas de cada uno de los aproximadamente 300 aminoácidos que existen, sin embargo, solamente 20 AA son los que forman enlaces peptídicos entre sí para dar origen a las proteínas (Wu, 2009).

Los aminoácidos intervienen en la expresión de genes, la síntesis y secreción de hormonas, el metabolismo de nutrientes, el recambio de proteínas intracelulares, la neurotransmisión, entre otras (Wu, 2009).

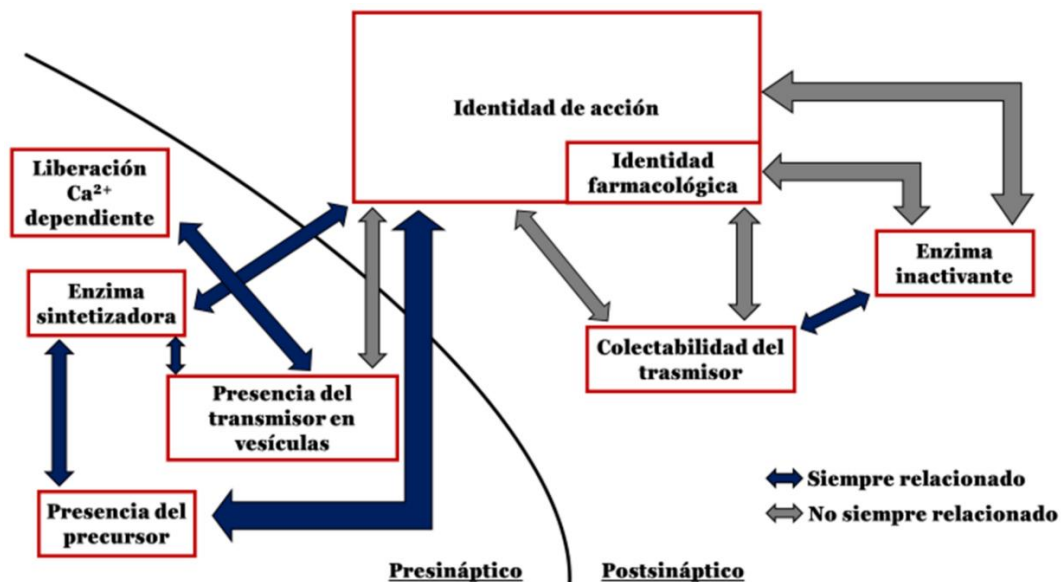


Figura 7. Criterios de Werman para la clasificación de un neurotransmisor. Modificado de (Werman, 1966).

Algunos AA dentro del sistema nervioso central (SNC) actúan como neurotransmisores, neuromoduladores, o precursores de otros neurotransmisores (Werman, 1966).

Según Werman, los neurotransmisores son aquellos mensajeros químicos que cumplen con las siguientes características: están presentes en la hendidura sináptica, tienen una enzima inactivante, presentan un mecanismo de recaptura, tienen una enzima sintetizadora, presentan precursores en la terminal presináptica, cuentan con un mecanismo específico de liberación, cuando se administran exógenamente presentan identidad farmacológica (ver figura 7).

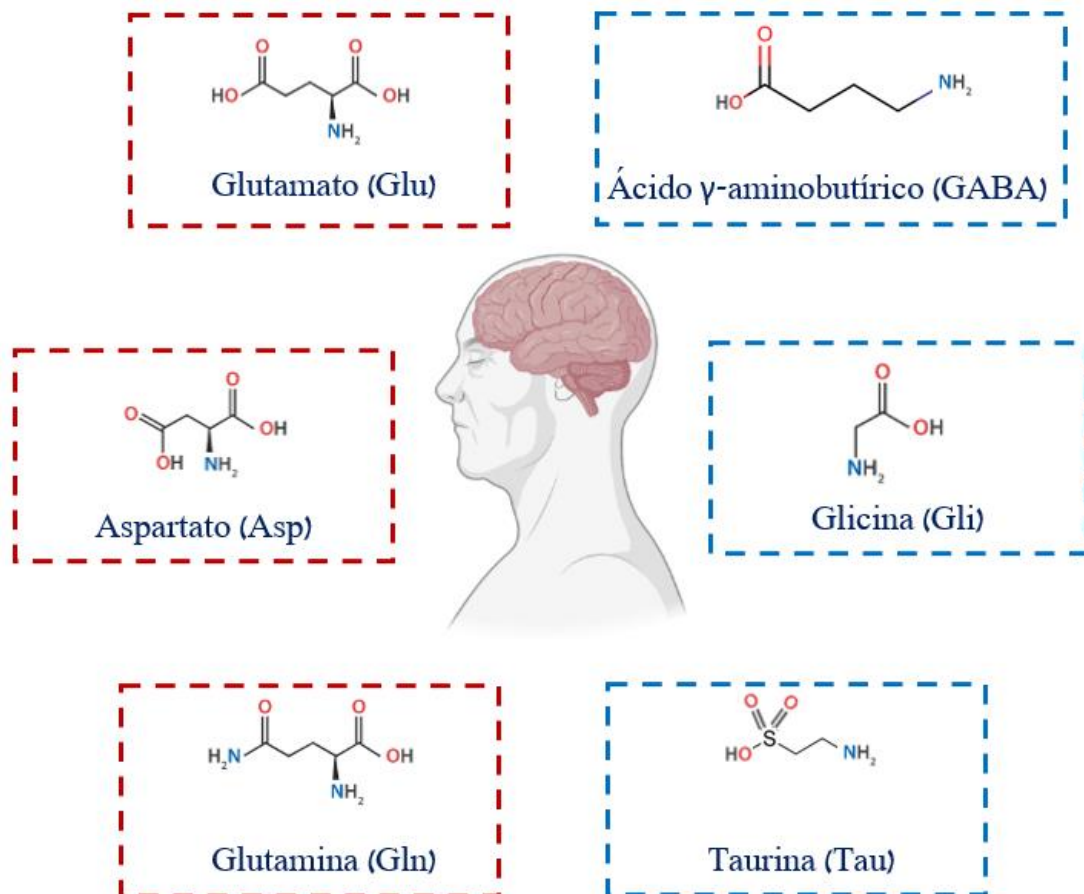


Figura 8. Estructura química y clasificación de los AA con mayor relevancia en la neurotransmisión. Los recuadros rojos denotan AA excitadores, mientras que los de recuadros azules indican AA inhibidores de las sinapsis cerebrales.

Estudios de electrofisiología han demostrado que los AA desempeñan acciones que provocan excitación e inhibición sináptica en el SNC, convirtiéndose en la base de la comunicación neuronal en las sinapsis químicas (Dalangin, Kim & Campbell, 2020).

Los AA que participan en la neurotransmisión cerebral se pueden categorizar en función del efecto sobre la excitación neuronal (ver figura 8), siendo glutamato y aspartato aceptados como principales neurotransmisores excitadores, y GABA y glicina como inhibidores (Bennett & Balcar, 1999).

Las sinapsis excitadoras son aquellas que desencadenan excitabilidad neuronal, al aumentar directamente la excitabilidad postsináptica mediante la generación de despolarización neuronal (Connors *et al.*, 2017). En la actualidad es ampliamente reconocido que en el SNC el aminoácido excitador por excelencia es el Glu, seguido de Asp y en bajo grado Gln (Connors, 2017). La neurotransmisión excitatoria mediada por los aminoácidos Asp, Gln y Glu es debida a la activación de los receptores glutamatérgicos, todos estos AA excitadores son ligandos endógenos del receptor NMDA.

Las sinapsis inhibitorias son aquellas que desencadenan inhibición de la excitabilidad neuronal, al disminuir directamente la excitabilidad postsináptica mediante la generación de hiperpolarización neuronal (Connors *et al.*, 2017). La neurotransmisión inhibitoria es esencial para el funcionamiento adecuado del SNC y se produce mediante la liberación de neurotransmisores inhibidores, como el GABA, Tau y Gli. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio de mayor presencia en el sistema nervioso central, seguido de Gli (Akyuz *et al.*, 2021).

1.4.1.1.- Ácido glutámico.

El ácido glutámico o glutamato (Glu) es el principal neurotransmisor excitador en el SNC, debido a que del 80 al 90% de las sinapsis cerebrales son glutamatérgicas (Curtis & Watkins, 1960; Curtis, Phillis & Watkins, 1960).

El Glu ejerce su acción excitadora a través de tres receptores ionotrópicos (iGluR): N-metil-d-aspartato “NMDA” (permeables a Na⁺, K⁺, Ca²⁺), ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico “AMPA” (permeables a Na⁺ y K⁺) y receptores de Kainato (permeables a Na⁺ y K⁺) (Meldrum, 2000).

El Glu también presenta afinidad por ocho receptores metabotrópicos (mGluR), agrupados en tres familias que difieren en la similitud de su secuencia, en su farmacología y en los sistemas de transducción de señales. Los receptores metabotrópicos de Glu son: del grupo I (mGluR1 y mGluR5) y receptores de los grupos II (mGluR2 y mGluR3) y III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) (Meldrum, 2000).

Los receptores mGluR1 y mGluR5 activan a la Fosfolipasa C, resultando en la generación de los segundos mensajeros: DAG (diacilglicerol) y el IP3 (inositol 3 fosfato), que median la liberación de iones de Calcio de los depósitos intracelulares, mecanismo que lleva a la excitación neuronal, además de excitotoxicidad (Fouillieux *et al.*, 2004).

En contraste, la activación de los receptores mGluR2, mGluR3 mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8, acoplados negativamente a la adenilciclase, resultan en menor producción de AMPc y en la disminución de la liberación de glutamato, son considerados neuroprotectores (Fouillieux *et al.*, 2004).

En algunas enfermedades neurológicas, como la epilepsia, la acción excesiva de receptores a glutamato desencadena excitotoxicidad. La excitotoxicidad conduce a una desregulación de la homeostasis de calcio, desencadenando la producción de radicales libres y estrés oxidativo que conlleva a disfunción mitocondrial y eventualmente a muerte neuronal (Olloquequi *et al.*, 2018). Se piensa que la excitotoxicidad por Glu se debe a una capacidad disminuida de las células gliales para reabsorber Glu en el ciclo glutamato/GABA-glutamina (Lau & Tymianski, 2010; Iovino, Tremblay & Civiero, 2020).

1.4.1.2.- Glutamina.

La glutamina (Gln) es precursor de neurotransmisores excitadores (Glu y Asp) e inhibidores (GABA) (ver figura 9). La Gln es sintetizada por la glutamina sintetasa (GS) a partir de Glu y amoníaco en los astrocitos. La Gln es transportada a las neuronas, donde es hidrolizada por la glutaminasa activada por fosfato (PAG) para dar lugar a la formación de Glu. Además, la Gln puede transaminarse a Asp o descarboxilarse a GABA (Bak, Schousboe & Waagepetersen, 2006; Yoo *et al.*, 2020).

La glutamina no solo es importante como precursor de Glu, sino que también ejerce efectos directos sobre la excitabilidad neuronal activando a receptores NMDA (Kolbaev & Draguhn, 2008).

Las alteraciones del metabolismo (PAG regulado al alza) y/o transporte de Gln (regulación positiva de los trasportadores de Gln) contribuyen a cambios en la transmisión glutamatérgica o GABAérgica asociada con diferentes estados patológicos del cerebro como la epilepsia (Albrecht *et al.*, 2010).

1.4.1.3.- Ácido aspártico.

El ácido aspártico o aspartato (Asp) es un homólogo estructural del Glu y se considera el segundo neurotransmisor excitador más abundante en el SNC (Curtis & Watkins, 1963).

El Asp es un agonista selectivo de los receptores NMDA y puede activar el receptor 5 metabotrópico de glutamato (mGluR5), desencadenando excitación neuronal. Se desconoce el mecanismo de transporte vesicular de Asp y el mecanismo para su eliminación hacia el espacio extracelular es mediante el transportador de glutamato-aspartato 1 (GLAST-1) (Herring *et al.*, 2015).

El resultado global del agonismo de Glu, Asp y Gln a los receptores glutamatérgicos, es la activación de corrientes despolarizantes, mismas que desencadenan potenciales postsinápticos excitatorios en las neuronas con el consiguiente aumento de la excitabilidad cerebral (Connors *et al.*, 2017).

1.4.1.4.- Ácido γ -aminobutírico.

El ácido γ -aminobutírico o GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del cerebro (Bennett & Balcar, 1999; Dalangin, Kim & Campbell, 2020). El GABA se sintetiza a partir de la descarboxilación de Glu (ver figura 9) por la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) y su proceso de reciclaje es a través de las sinapsis GABAérgicas en un proceso análogo al ciclo glutamato-glutamina (Bak, Schousboe & Waagepetersen, 2006).

El GABA ejerce su efecto a través de su unión a los receptores ionotrópicos GABA_A y GABA_{A-rho}, así como a GPCR GABA_B, ocasionando la hiperpolarización de las membranas celulares de las neuronas (Li & Xu, 2008). Las alteraciones en la transmisión GABAérgica son causales de la aparición de diversos síntomas en enfermedades neurológicas como epilepsia, Alzheimer, Huntington y otras enfermedades psiquiátricas como depresión, ansiedad y esquizofrenia (Wong, Bottiglieri & Snead, 2003).

1.4.1.5.- Glicina.

La glicina (Gli) es el principal neurotransmisor inhibitor en el tallo cerebral, el cerebelo y la médula espinal. La Gli es sintetizada a partir de serina por la enzima serina hidroximetiltransferasa, ejerce su actividad a través de canales ionotrópicos de cloruro (GlyR) y se elimina del espacio extracelular mediante transportadores de glicina GlyT-1 y GlyT-2 (Dutertre, Becker, & Betz, 2012).

La Gli es necesaria como co-agonista para la activación de los receptores NMDA (Kleckner & Dingledine, 1988) y también se co-libera con GABA (Aubrey & Supplisson, 2018).

1.4.1.6.- Taurina.

La Tau se encuentra abundantemente en el cerebro y la médula espinal (Ripps & Shen, 2012), se considera un AA inhibitor puesto que desencadena hiperpolarización e inhibición de la activación de neuronas (Saransaari & Oja, 2008).

La Tau es un AA neuromodulador abundante en el sistema nervioso central, la concentración de taurina en el cerebro varía en diferentes especies y regiones cerebrales, ocupando el segundo lugar en términos de cantidad después del glutamato (Albrecht & Schousboe, 2005). La Tau posee múltiples acciones fisiológicas entre las que se destacan: la regulación del volumen celular, la traducción mitocondrial, la homeostasis del Ca^{2+} , función neuroprotectora, estabilidad de las membranas, modulación de la inflamación, reducción de la apoptosis y efecto antioxidante (Kilb & Fukuda, 2017).

La Tau se sintetiza en el cerebro por la vía del ácido cisteinsulfínico, misma que comprende la oxidación de cisteína por la cisteína dioxigenasa para formar ácido cisteína sulfínico, descarboxilación de ácido cisteína sulfínico por la descarboxilasa del ácido cisteínasulfínico a hipotaurina, y posterior oxidación a taurina (Pasantes-Morales, 2017). La Tau se libera en presencia de una despolarización por K^+ (Oja & Saransaari, 2017), no presenta sistemas de transporte vesicular, sino que las vías de liberación de Tau representan a los canales de aniones orgánicos sensibles al volumen y una inversión del transportador de Tau (TauT, gen SLC6A6) (Kilb & Fukuda, 2017).

La Tau se considera un neuromodulador endógeno, este proporciona un efecto de tono inhibitorio sobre las sinapsis cerebrales debido a que actúa como un agonista endógeno de los receptores de Gli y GABA_{A-B} (Albrecht & Schousboe, 2005). La taurina muestra una afinidad por el receptor GABA_A significativamente más baja, de 1 a 3 órdenes de magnitud, en comparación con el GABA (Albrecht & Schousboe, 2005).

El resultado global del agonismo a los receptores GABAérgicos y glicinérgicos por GABA, Gli y Tau es la activación de corrientes hiperpolarizantes, mismas que desencadenan potenciales postsinápticos inhibitorios en las neuronas, con la consiguiente disminución de la excitabilidad cerebral (Connors *et al.*, 2017).

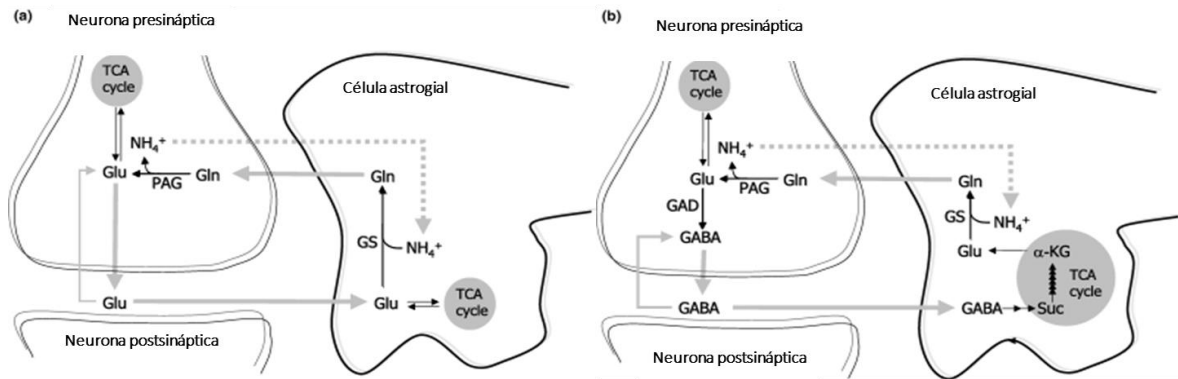


Figura 9. Ciclo glutamato/GABA-glutamina. El ciclo Glutamato-Glutamina en una sinapsis glutamatérgica (a) y el ciclo GABA-Glutamina en una sinapsis GABAérgica (b). En la sinapsis glutamatérgica, el Glutamato es absorbido predominantemente por los astrocitos, donde se amida a glutamina mediante GS utilizando amoníaco libre y se devuelve a las neuronas. En las neuronas, la reacción PAG regenera el glutamato y produce amoníaco. Como indica la línea discontinua, este amoníaco tendrá que ser transportado de regreso a los astrocitos para su eliminación, esto podría tener lugar a través de un transbordador de aminoácidos. El Glutamato podría metabolizarse hasta cierto punto dentro del ciclo TCA tanto de las neuronas como de los astrocitos. En la sinapsis GABAérgica, el neurotransmisor GABA liberado es absorbido tanto por los astrocitos circundantes como por la terminal presináptica. En los astrocitos, el GABA se metaboliza en dos pasos a succinato, que luego se metaboliza en el ciclo TCA a alfa-cetoglutarato y luego a glutamato. A partir de aquí, los pasos son similares a los de la sinapsis glutamatérgica. La sinapsis GABAérgica también necesita transportar amoníaco de regreso a los astrocitos. Actualmente no se conoce en detalle el papel de la recaptación de Glutamato y GABA en la neurona presináptica, aunque el dogma actual es que las neuronas GABAérgicas dependen más de la recaptación que las neuronas glutamatérgicas. Abreviaturas: GABA, ácido c-aminobutírico; GAD, glutamato descarboxilasa; Glu, glutamato; Gln, glutamina; GS, glutamina sintetasa; α -KG, α -cetoglutarato; PAG, glutaminasa activada por fosfato; Suc, succinato; TCA, ácido tricarbóxico. Modificado de Bak, Schousboe & Waagepetersen, 2006.

1.4.2.- Alteraciones de aminoácidos en pacientes con ELT.

En la epilepsia, el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad es un desbalance en la neurotransmisión de aminoácidos tanto excitadores como inhibidores (aumento de excitación y disminución de inhibición), misma que desencadena actividad epileptiforme en el cerebro (ver figura 10) (Holmes & Ben-Ari, 2003).

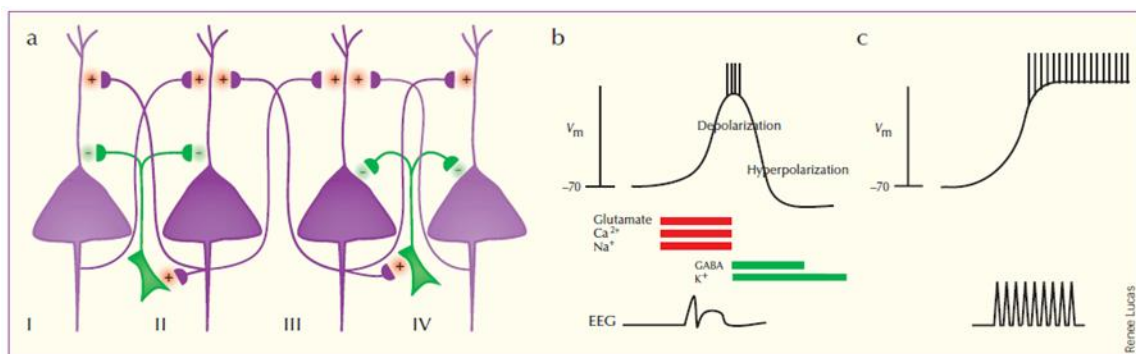


Figura 10. Fisiopatología de la epilepsia. Las crisis son el resultado de un grupo de neuronas que se activan de forma anormal debido a factores intrínsecos y extrínsecos. **a)** Las extensas conexiones célula-célula denominadas “colaterales recurrentes”, la actividad aberrante de las neuronas II y III puede disparar sincrónicamente, lo que resulta en una despolarización prolongada de las neuronas. **b)** La intensa despolarización paroxística resulta en potenciales de acción y, propagación de descargas eléctricas a otras neuronas. Los cambios de despolarización paroxística son dependientes de la excitación por Glutamato y la consecuente activación de canales voltaje-dependientes de sodio y calcio. Después de la despolarización, la célula es hiperpolarizada por la activación de receptores a GABA, así como de canales de potasio voltaje-dependientes. El desbalance entre excitación e inhibición producirá una crisis. **c)** Una despolarización sostenida sin repolarización ocurre en muchas neuronas durante la crisis. Tomado de (Holmes & Ben-Ari, 2003).

During y Spencer reportaron que las concentraciones de glutamato aumentan antes y durante las crisis en dializados de hipocampo epileptógeno de pacientes con ELT. Con respecto a GABA, no se mostraron cambios antes de las crisis, sin embargo, aumentó durante la crisis en ambos hipocampos, siendo significativo en el hipocampo no epileptógeno (During & Spencer, 1993).

Por otro lado, Wilson y colaboradores, empleando dializados en el hipocampo de pacientes con ELT, reportaron aumentos no significativos de los aminoácidos Glu, Asp, GABA y Tau durante las crisis epilépticas. Sin embargo, los aminoácidos Tirosina, Serina, Glicina y Asparagina no mostraron cambios (Wilson *et al*, 1996).

En un estudio con sinaptosomas en corteza temporal de 12 pacientes con ELTF severa, se reportó en el tejido focal disminución significativa de Gln y Tau (Lleu *et al.*, 1994).

Por otra parte, en tejido focal de 10 pacientes con ELT se hallaron aumentos significativos de Glutamato y Aspartato, a la par de la disminución significativa de GABA, Glutamina y Taurina (Labiner *et al.*, 1999). Además, la proporción de aminoácidos (Aspartato+Glutamato)/(Taurina+GABA) fue significativamente mayor en el tejido focal, mientras que la relación Glutamina/Glutamato se redujo significativamente (Labiner *et al.*, 1999).

Respecto al contenido tisular de aminoácidos, en la corteza temporal de 35 pacientes con ELTF se reportó aumento significativo de Glu respecto a biopsias sin epilepsia (Perry & Hansen, 1981). De la misma manera, otro estudio reportó aumentos significativos de Gli, Glu y Asp en pacientes con ELTF en comparación con muestras de autopsia o de tejido tumoral no epiléptico (Sherwin *et al.*, 1988).

De esta manera, los estudios neuroquímicos en tejido epiléptico muestran modificaciones tanto en el contenido tisular como en la liberación de AA neurotransmisores en la ELT. En dónde a grandes rasgos hay un predominio de la actividad excitatoria sobre la inhibitoria.

1.4.3.- Aminoácidos en los trastornos de ansiedad y depresión en pacientes con ELT.

Los trastornos de ansiedad y depresión se han relacionado con alteraciones en aminoácidos en regiones extra-temporales. En múltiples estudios empleando espectroscopía de resonancia magnética de protones, se ha correlacionado el aumento de ansiedad con el aumento de Gln y Glu, así como la disminución de GABA en la corteza cingulada anterior y el tálamo de humanos (Ende, 2015). Así mismo, se ha reportado que la administración de dos aminoácidos que cumplen un rol de tono inhibitorio que son Alanina y Taurina, pueden disminuir el comportamiento similar a la ansiedad en ratas (Francisco & Guedes, 2015).

En la depresión se ha reportado reducción de receptores a GABA_A y neuronas GABAérgicas en la región parahipocampal (Klumpers *et al.*, 2010; Rajkowska *et al.*, 2007). Por el contrario, se ha demostrado aumento de Gln en el putamen (Godlewska *et al.*, 2018) y de Glu en la corteza frontal de pacientes con depresión (Hashimoto,

Sawa & Iyo, 2007). Las evidencias descritas sugieren que ansiedad como depresión se asocian a disminución de aminoácidos inhibidores y aumento de aminoácidos excitadores en regiones extratemporales.

Respecto a epilepsia, la evidencia sobre la participación de AA y su relación con las comorbilidades psiquiátricas es poca.

Rocha *et al.*, 2015 analizaron el contenido tisular de AA en la neocorteza temporal de pacientes con ELTF y comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y depresión), reportando decremento significativo del contenido tisular de GABA respecto a pacientes con ELTF sin comorbilidad psiquiátrica y tejido control no epiléptico. La disminución de GABA se correlacionó con una mayor frecuencia de crisis (Rocha *et al.*, 2015).

Las alteraciones en el equilibrio entre los aminoácidos excitadores e inhibidores y en sus mecanismos de neurotransmisión pueden estar implicadas en la expresión de la epilepsia y de sus comorbilidades psiquiátricas (Rocha *et al.*, 2014). Sin embargo, se desconoce la situación del contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF y su posible asociación con las comorbilidades psiquiátricas de ansiedad y depresión.

2.- JUSTIFICACIÓN

La amígdala cerebral participa en la regulación del comportamiento emocional. Las alteraciones en la amígdala han sido relacionadas a los trastornos de ansiedad y depresión.

Modelos animales de epileptogénesis en la amígdala cerebral han evidenciado la aparición de conductas de ansiedad/depresión.

En pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) se presentan comorbilidades como la ansiedad/depresión sugiriendo la participación de la amígdala cerebral, posiblemente asociadas a las alteraciones en los aminoácidos neurotransmisores.

Al presente se desconoce si en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF existen modificaciones en el contenido tisular de aminoácidos, y si estas modificaciones guardan relación con los trastornos de ansiedad/depresión.

3.- HIPÓTESIS

En la amígdala cerebral de pacientes con ELTF existe aumento del contenido tisular de aminoácidos excitadores y disminución de aminoácidos inhibidores.

Las alteraciones en el contenido tisular de aminoácidos serán más evidentes en la amígdala de los pacientes con ELTF y comorbilidad de ansiedad/depresión.

4.- OBJETIVOS

4.1.- Objetivo general

Determinar el contenido tisular de aminoácidos excitadores e inhibidores en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF, su relación con los trastornos de ansiedad/depresión, y la influencia de factores clínicos.

4.2.- Objetivos específicos

- I. Analizar el contenido tisular de Aspartato, GABA, Glicina, Glutamato, Glutamina y Taurina en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF, así como la influencia de su etiología.
- II. Identificar los cambios en el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF y comorbilidad de ansiedad/depresión, respecto a pacientes con ELTF sin comorbilidad psiquiátrica.
- III. Evaluar la asociación entre la cantidad de cada aminoácido con los factores clínicos de la epilepsia (edad de inicio de las crisis, años de duración de la epilepsia y frecuencia de crisis por mes).

5.- METODOLOGÍA

Se utilizó tejido amigdalino de 66 pacientes con ELTF sometidos a resección de foco epiléptico y tejido amigdalino de 14 autopsias (ver figura 11).

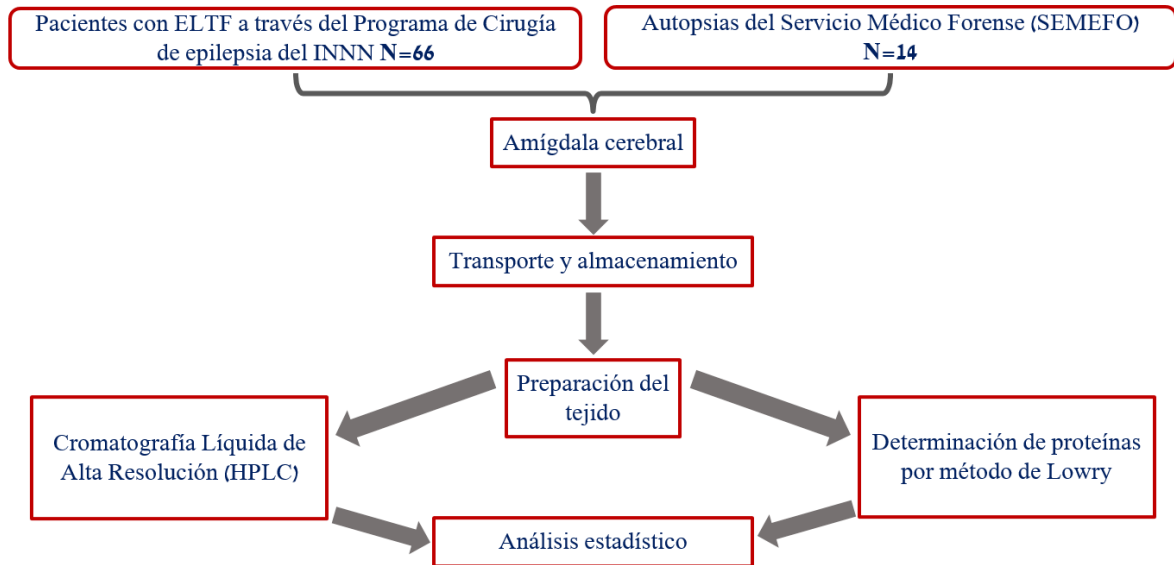


Figura 11. Metodología general.

5.1.- Obtención y manipulación de la amígdala cerebral.

Después de someterse a una minuciosa evaluación prequirúrgica según el protocolo establecido por el Programa de Cirugía de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" en México, todos los pacientes fueron sometidos a cirugía de epilepsia.

El neurocirujano Mario Alonso-Vanegas llevó a cabo todas las cirugías. En el caso de los pacientes con ELTF, se realizó la cirugía de epilepsia utilizando un enfoque transtemporal y se utilizaron señales electrocorticográficas mediante rejillas de electrodos 4x8 de Ad-Tech, Racine, WI.

La cirugía consistió en una amigdalo-hipocampectomía unilateral. En el caso de los pacientes con tumor o lesión, se llevó a cabo un procedimiento quirúrgico similar y se realizó una resección estándar de acuerdo con la ubicación de la lesión o tumor y los hallazgos neuropsicológicos.

Después de la resección quirúrgica, las amígdalas cerebrales fueron congeladas de inmediato en hielo seco molido y se almacenaron a -70 °C en un dispositivo REVCO hasta su procesamiento.

Por otro lado, las amígdalas cerebrales de los grupos de control se obtuvieron mediante disección cerebral durante las autopsias.

El estudio actual recibió la aprobación de los comités científicos de las instituciones involucradas en la investigación, y se obtuvo la autorización y el consentimiento informado de cada participante.

5.1.1.- Criterios de selección de pacientes con ELTF.

Los criterios de selección para cirugía de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistencia fue registros de video-electroencefalograma (video-EEG), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET), evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica, así como resonancia magnética nuclear (RMN).

Durante la evaluación neurológica, se evaluó trastornos de depresión y ansiedad utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el Eje I del DSM-V (SCID-I) aplicada por un Psiquiatra que no estaba al tanto del diagnóstico de epilepsia. Los pacientes completaron la versión en español de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) para identificar posibles síntomas de ansiedad y/o depresión. La escala HADS considera los síntomas experimentados durante la semana previa y no se ve afectada por condiciones médicas generales coexistentes. Se excluyeron pacientes con trastornos psiquiátricos o somáticos adicionales que pudieran interferir con los trastornos del estado de ánimo, como la adicción.

El tejido de amígdala cerebral de pacientes con ELTF (n=66), se realizó considerando los siguientes criterios mostrados en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de pacientes con ELTF.

Criterios de Inclusión:
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes candidatos a cirugía de epilepsia con diagnóstico de Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente.• Valoración clínica pre y postoperatoria completa (evaluación neurológica, EEG y video-EEG, SPECT o PET, RMN, evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica [SCID-I y HADS]).• Consentimiento informado.
Criterios de exclusión:
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con valoración clínica incompleta.
Criterios de eliminación:
<ul style="list-style-type: none">• Valores atípicos de aminoácidos.

EEG= electroencefalograma, SPECT= tomografía computarizada por emisión de fotón único, PET= tomografía por emisión de positrones, RMN= resonancia magnética nuclear, SCID-I= Entrevista Clínica Estructurada para el Eje I del DSM-V, HADS= Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

En la tabla 3 se muestran las variables clínicas de los 66 pacientes con ELTF, estas son: edad, sexo, edad de inicio de crisis, duración de epilepsia, frecuencia de crisis por mes describiendo media y desviación estándar de las variables ($\bar{x} \pm se$). Así mismo se reportan las dosis de los medicamentos recibidos al momento de la cirugía de la epilepsia, presencia de comorbilidad psiquiátrica y tipo de epilepsia.

Tabla 3. Variables clínicas de los pacientes con ELTF.

Número de identificación del paciente	Sexo		Edad del inicio de las crisis (años)	Duración de la epilepsia (años)	Frecuencia de crisis por mes	Medicamentos al momento de la cirugía	Comorbilidad psiquiátrica	Tipo de epilepsia del Lóbulo Temporal
	Edad	Sexo						
51	21	F	16	5	17	CBZ	No	ELTL
64	34	M	30	4	12	CBZ/LVT	No	ELTL
65	18	F	8	10	11	AVP/CBZ	No	ELTL
97	58	F	57	0.66	15	AVP	No	ELTL
124	52	F	52.8	0.1	4	DFH	No	ELTL
139	43	F	41	2	1	-	No	ELTL
206	25	M	3	22	5	AVP/CBZ	No	ELTL
228	36	M	1	32	20	AVP/CBZ	No	ELTL
248	39	M	17	22	4	AVP/CBZ	No	ELTL
305	21	F	14	7	4	DFH	No	ELTL
306	26	M	26	0	1	DFH	No	ELTL
337	21	F	17	4	3	DFH	No	ELTL
411	25	F	21	4	2	DFH/CBZ	No	ELTL
29	45	F	11	34	20	AVP/LMG/CNZ	No	EEMT
55	38	F	9	29	15	DFH/OXCBZ	No	EEMT
78	51	M	23	28	14	AVP/OXCBZ	No	EEMT
85	28	M	12	16	4	DFH/CBZ/TPM/CNZ	No	EEMT
88	29	F	8	21	30	AVP/PMD	No	EEMT
98	32	M	8	24	7.5	AVP/LMG/CLB	No	EEMT
110	21	F	8	13	7	CBZ/TPM/LVT	No	EEMT
167	27	M	17	9	4	DFH/AVP/OXCBZ/LMG/CNZ/LVT	No	EEMT
184	28	M	10	18	6	CBZ/LMG	No	EEMT
204	34	F	13	20	3	CBZ	No	EEMT
205	35	M	24	4	3	DFH/AVP	No	EEMT
220	34	M	14	20	6	DFH/CBZ	No	EEMT
250	21	F	15	0.5	4	-	No	EEMT
254	52	M	11	41	10	CBZ/PMD/LMG/LVT	No	EEMT
255	41	M	9	32	10	CBZ	No	EEMT

260	27	M	3	24	4	CBZ/LVT	No	EEMT
265	22	F	4	18	12	CBZ/PMD/CNZ	No	EEMT
289	37	M	5	32	3	CBZ	No	EEMT
290	24	F	23	1	5	AVP/CBZ	No	EEMT
292	44	F	4	40	10	CBZ/LMG	No	EEMT
293	23	M	10	13	5	DFH/AVP	No	EEMT
295	43	M	27	16	8	AVP/PMD	No	EEMT
296	38	F	30	8	4	AVP	No	EEMT
313	32	F	16	16	36	AVP/LVT	No	EEMT
316	30	F	28	2	4	DFH	No	EEMT
367	22	F	12	10	4	CBZ/LMG	No	EEMT
369	28	F	10	18	15	OXCZBZ/LMG	No	EEMT
397	42	F	16	34	4	CBZ	No	EEMT
418	26	F	3	23	4	CBZ/LMG	No	EEMT
430	29	M	19	18	5	OXCZBZ	No	EEMT
453	51	M	1	40	8	-	No	EEMT
78	51	M	23	28	14	AVP/OXCZBZ	A	EEMT
187	33	M	4	28	5	AVP/CBZ/TPM	A	EEMT
247	47	M	7	40	5	DFH/CBZ	A	EEMT
355	60	M	8	52	2	AVP/CBZ	A	EEMT
413	31	M	9	21	7	DFH/LMG/TPM/LVT	A	EEMT
252	24	F	11	13	6	OXCZBZ	A	EEMT
95	47	F	25	22	7	LMG/ZNS	D	EEMT
177	23	F	2	19	10	CBZ/CNZ	D	EEMT
195	37	F	2	35	4	CBZ/PMD	D	EEMT
244	31	F	12	19	7	AVP/OXCZBZ/LMG	D	EEMT
249	27	M	11	16	100	AVP/OXCZBZ/CNZ	D	EEMT
416	18	F	9	9	4	TPM/CLO	D	EEMT
28	25	F	16	9	18	CBZ	D	EEMT
339	47	M	12	35	4	DFH/CBZ/CNZ/LVT	D	EEMT
80	34	M	17	17	10	CBZ/CNZ/LVT	A/D	EEMT
127	38	F	3	35	15	AVP/OXCZBZ/LMG	A/D	EEMT
194	58	F	27	24	4	CBZ/TPM	A/D	EEMT
256	33	F	2	31	5	CBZ/LMG	A/D	EEMT
346	38	M	14	24	4	AVP/CLB	A/D	EEMT
365	43	M	6	37	90	AVP/CBZ/CNZ	A/D	EEMT
291	34	M	30	4	60	CBZ	A/D	EEMT
-	34.34	53.3%	14.52	19.48	11.49		-	-
	± 1.3	F.	±	±	±			
		46.7%	1.39	1.54	2.14			
		M.						

DFH= fenitoína o difenilhidantoína, AVP= ácido valproico, CBZ= carbamazepina, OXCZBZ= oxcarbazepina, PMD= primidona, LMG= lamotrigina, TPM= topiramato, CNZ= clonazepam, CLB= clobazam, LVT= levetiracetam, CLO= clorazepato, ZNS=

zonisamida. F= femenino, M= masculino. A= ansiedad, D= depresión, ELTL= epilepsia del lóbulo temporal lesional, EEMT= epilepsia con esclerosis mesial temporal.

5.1.2.- Criterios de selección del tejido de autopsias.

El tejido de amígdala cerebral del grupo control se obtuvo de autopsias (n=14) del Servicio Médico Forense de la Ciudad de México (SEMEFO).

El tejido proviene de personas que fallecieron por causas ajenas a problemas neurológicos y sin historial de enfermedades neurodegenerativas, considerando los siguientes criterios (ver tabla 4):

Tabla 4. Criterios de selección de autopsias.

Criterios de Inclusión:
<ul style="list-style-type: none"> • Fallecimiento por diversas causas, sin datos clínicos de trastornos neurológicos o psiquiátricos. • Intervalo post-mortem de 10-20 horas. • Almacenadas a -70°C después de su obtención.
Criterios de exclusión:
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes clínicos desconocidos/incompletos.
Criterios de eliminación:
<ul style="list-style-type: none"> • Valores atípicos de aminoácidos.

En la tabla 5 se muestran las variables del grupo de autopsias, estas son: edad, sexo (Masculino=M y Femenino=F), causa de muerte e intervalo post-mortem, describiendo media y desviación estándar de cada variable ($\bar{x} \pm se$).

Tabla 5. Variables de los sujetos de tejido de autopsias.

Edad (años)	Sexo	Intervalo postmortem (horas)	Causa de muerte
29	M	18	Policontusión
40	M	14	Lesión por proyectil de arma de fuego

49	F	18	Asfixia
45	M	18	Asfixia
73	M	15	Complicaciones DM2
33	F	12	Traumatismo torácico
36	M	12	Traumatismo torácico por proyectil de arma de fuego
12	F	14	Asfixia
40	F	20	Herida por proyectil de arma de fuego
33	F	18	Decapitación
45	F	10	Desconocido
57	M	18	Infarto del miocardio
25	M	18	Herida punzocortante en tórax
16	M	18	Asfixia
38 ± 4.24	57.2 % M 42.8 % F	15.92 ± 0.7	No neurológico

5.1.3.- Procesamiento del tejido de amígdala cerebral.

El día del experimento se tomó muestra de 100 mg de cada amígdala y se realizó el siguiente procedimiento en hielo ~4°C (Peat & Gibb, 1983; Rocha *et al.*, 2015):

- Colocar 100 mg de tejido amigdalino en un tubo eppendorf.
- Adicionar 90 µl de HClO₄ 0.1 M (frío) por cada 10 mg de tejido amigdalino.
- Homogenizar con el pistilo mecánico (dando 4 toques y permitiendo un espacio entre los toques).
- Centrifugar a 13,000 rpm durante 15 minutos a 4°C.
- Retirar el sobrenadante con una jeringa de insulina y filtrar con los filtros de jeringa (Nalgene-nylon 0.45 µm; 4mm F2604) y vaciar en tubos eppendorf (0.5 ml).
- Tomar 2 alícuotas de 20 µl para la determinación de aminoácidos a través de Cromatografía Líquida de Alta Resolución.
- Re-suspender la pastilla con 250 µl de NaOH 0.1 N para determinar las proteínas mediante el método de Lowry.

5.2.- Cromatografía líquida de alta resolución.

La detección de aminoácidos en la amígdala cerebral se empleó Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC por las siglas en inglés de la palabra “High Performance Liquid Chromatography”) (H9971p536m Waters), equipado con 3 bombas (515 Waters), un automuestreador (717 Waters) con capacidad de 96 muestras, y un detector de fluorescencia (474 Waters) para la separación de aminoácidos previamente derivatizados (ver figura 12).



Figura 12. Equipo para cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

Para realizar el HPLC, se prepararon los estándares de aminoácidos libres utilizados: aspartato, glutamina, glutamato, glicina, taurina y ácido gamma-aminobutírico (ver tabla 6).

Tabla 6. Método de preparación de los estándares para curva de calibración de aminoácidos en el HPLC.

ESTÁNDARES	PREPARACIÓN
Solución Stock 1mg/ml	Pesar 1mg de cada estándar (Asp, Gln, Glu, Gli, Tau y GABA). Adicionar los mL necesarios.
Solución Stock 10µg/mL	Transferir 10 µL de la solución stock 1 mg/mL de cada estándar a un tubo de 1.5 mL, adicionar 930 µL de HClO ₄ 0.1M.

Posterior a la preparación de los estándares, se procedió a realizar curva de calibración de 200 ng/mL, 100 ng/mL, 50 ng/mL y 10 ng/mL.

Los aminoácidos de manera natural no absorben luz ultravioleta ni tampoco poseen actividad electroquímica, estos deben sufrir una modificación química (derivatización) para que puedan ser detectados mediante un detector fluorescencia. Los agentes derivatizantes que empleamos en el proyecto son OPA (o-phthalaldehyde) con un agente tiol denominado NAC (N-Acetyl Cysteine), debido a que esta combinación genera los derivatizados fluorescentes más estables para análisis de aminoácidos en HPLC (Kutlán & Molnár, 2003). Los reactivos para realizar la detección de aminoácidos por HPLC se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Reactivos para HPLC.

REACTIVOS	PREPARACIÓN
Solución amortiguadora concentrada de acetatos	114.84 g de acetato de sodio ($C_2H_3NaO_2$) y 3.72 g de EDTA sal disódica (10 mM), disolver en 800 mL de agua Milli-Q, adicionar 11 mL de Trietilamina ($C_6H_{15}N$). Ajustar pH a 5.05 ± 0.05 con ácido fosfórico concentrado (85%). Llevar a volumen de 1L con agua Milli-Q, mezclar bien y filtrar.
Fase móvil A	Mezclar 100 mL del Buffer concentrado de acetatos y 900 mL de agua Milli-Q, y filtrar.
Fase móvil B	Acetonitrilo grado HPLC.
Fase móvil C	Agua Milli-Q.
Tetraborato de Sodio 0.1M	1.01 g de Tetraborato de Sodio ($Na_2B_4O_7$) y disolver en 45 mL de agua Milli-Q, aforar a 50 mL.
Buffer concentrado OPA-NAC	Pesar 27 mg de OPA y disolver en 1 mL de Metanol. Adicionar 4 mL de Buffer de Tetraborato de Sodio 0.1M y 0.304g de NAC, disolver bien. Ajustar con el pH con NaOH 10N a 9.3 ± 0.05 . Almacenar hasta por 5 días en refrigeración y protegido de la luz.
Buffer de trabajo OPA-NAC	Mezclar 1 mL del Buffer concentrado OPA_NAC con 3 mL de Tetraborato de Sodio 0.1M, y proteger de la luz.
Ácido perclórico 0.1M	435 μ L de ácido perclórico a un matraz volumétrico de 50 mL que contenga 25 mL de agua Biocel.

La separación de los aminoácidos se llevó a cabo empleando una columna cromatográfica de fase reversa de 3.9 mm x 150 mm (Nova-Pak, C18, 4 μ m, Waters). Para la detección de aminoácidos se empleó un detector de fluorescencia, con longitudes de onda de 250 nm de excitación y 395 nm de emisión (Liu *et al.*, 1998). La fase móvil fue conformada por las soluciones A (Solución amortiguadora concentrada de acetatos), B (acetonitrilo grado HPLC) y C (agua Milli-Q). El volumen de inyección fue de 20 μ L y la velocidad de flujo de 0.5 mL/min (Rocha *et al.*, 2015).

La inyección del blanco consistió en 150 μL de agua Milli-Q más 100 μL de la solución amortiguadora de trabajo OPA-NAC. Los estándares se prepararon con 150 μL de cada estándar de aminoácidos más 100 μL de la solución amortiguadora de trabajo OPA-NAC. Las muestras se prepararon con 15 μL de las muestras de tejido amigdalino más 10 μL de la solución amortiguadora de trabajo OPA-NAC. El protocolo de inyección empleado se muestra en la tabla 8 (Rocha *et al.*, 2015).

Tabla 8. Gradiente de inyección de las muestras en el HPLC.

Tiempo (min)	Flujo (mL)	%FM A	%FM B	%FM C
0.00	1.0	95	5	0
10.00	1.0	95	5	0
18.00	1.0	80	20	0
21.00	1.0	0	80	20
23.00	1.0	0	80	20
26.10	1.0	95	5	0
30.00	1.0	95	5	0

FM= fase móvil.

Posterior a la inyección de las muestras de tejido amigdalino en el HPLC, se realizó el análisis del cromatograma que se obtuvo de cada muestra. Se midió la amplitud del área bajo la curva (ABC) de cada aminoácido (ver figura 13), y se transformaron los datos a unidades de $\mu\text{g}/\text{mL}$.

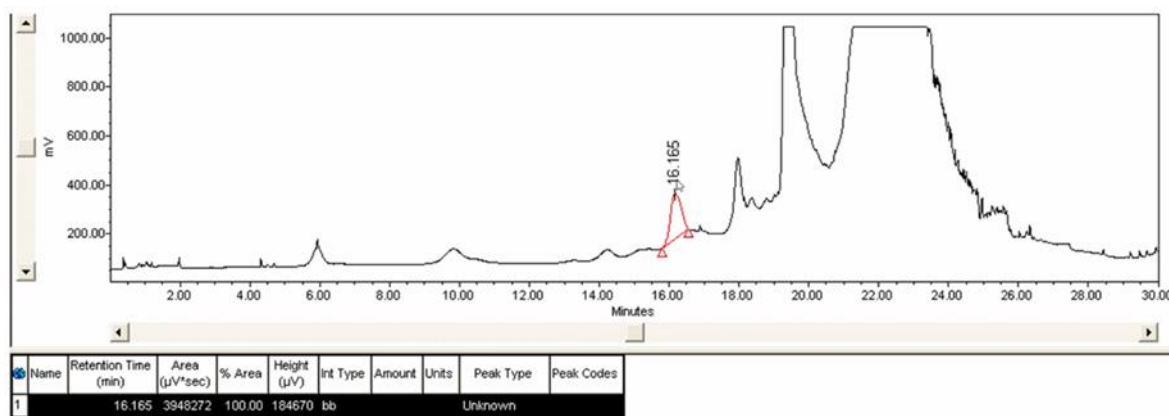


Figura 13. Ejemplo de un cromatograma de aminoácidos. Los picos del cromatograma son generados por la elución diferencial de diferentes aminoácidos. Las líneas rojas indican el área analizada para obtener el área bajo la curva de cada aminoácido en los distintos tiempos de retención.

Las unidades de medición de resultados fueron expresadas en nmol/mg de proteína (ver figura 14), para ello fue necesario que los $\mu\text{g/mL}$ obtenidos del HPLC fueran extrapolados a la curva estándar de aminoácidos y ponderados por el peso molecular para obtener los $\mu\text{M/mL}$ presentes en la muestra ingresada en el HPLC, posteriormente se realizó una corrección por mg de proteína de tejido para cada muestra a través del método de Lowry (ver sección 5.3), esta corrección fue necesaria debido a que la cantidad de proteínas presentes en las muestras de tejido de amígdala cerebral pueden variar por el grado de congelamiento del tejido.

5.3.- Determinación de proteínas por método de Lowry.

Para la cuantificación de proteínas por método de Lowry se usaron los siguientes reactivos:

- Hidróxido de Sodio (NaOH) 0.1N. Pesar 0.4 g de NaOH y disolver en 100 mL de agua Milli-Q.
- Carbonato de Sodio (Na_2CO_3) al 2% en NaOH 0.1N. Pesar 2 g de Na_2CO_3 y disolver en 100 mL de NaOH 0.1N.
- Tartrato de Sodio – Potasio (Na – K) al 2%. Pesar 0.2 g de Tartrato de Na – K, disolver en 10 mL de agua Milli-Q.
- Sulfato Cúprico (CuSO_4) al 1%. Pesar 0.1 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{-H}_2\text{O}$ y disolver en 10 mL de agua Milli-Q.
- Mezcla de Reacción: Mezclar 9.8 mL de Na_2CO_3 al 2%, 100 μL de Tartrato Na-K al 2% y 100 μL de CuSO_4 al 1%.
- Reactivo de Folin-Ciocalteu (1:1). Mezclar 1 mL de Reactivo de Folin con 1 mL de agua Milli-Q.
- Estándar de Albúmina Sérica Bovina (BSA) 1 mg/mL. Pesar 10 mg de BSA fracción V y disolver en 10 mL de agua Milli-Q.

Se determina por duplicado el blanco, los estándares y las muestras como que se muestra en la tabla 9:

La lectura de la absorbancia de cada muestra se determina a una longitud de onda de 700 nm en el espectrofotómetro para determinar los mg/mL de proteína presentes en cada muestra de amígdala cerebral.

Tabla 9. Procedimiento de preparación de reactivos y muestras para determinar proteínas por el método de Lowry.

Reactivos / Muestras	Blanco	Estándares (µg/µL)					Problemas
		10	15	30	45	60	
Agua (µL)	100	90	85	70	55	40	-
Albúmina (1mg/mL)	-	10	15	30	45	60	-
Problemas (dilución, µL)	-	-	-	-	-	-	100
Mezcla de Reacción (µL)	500 µL, agitar y dejar reposar por 10 min a temperatura ambiente-						
Reactivo de Folin (1:1)	50 µL, agitar y dejar reposar por 30 min a temperatura ambiente en un lugar oscuro.						

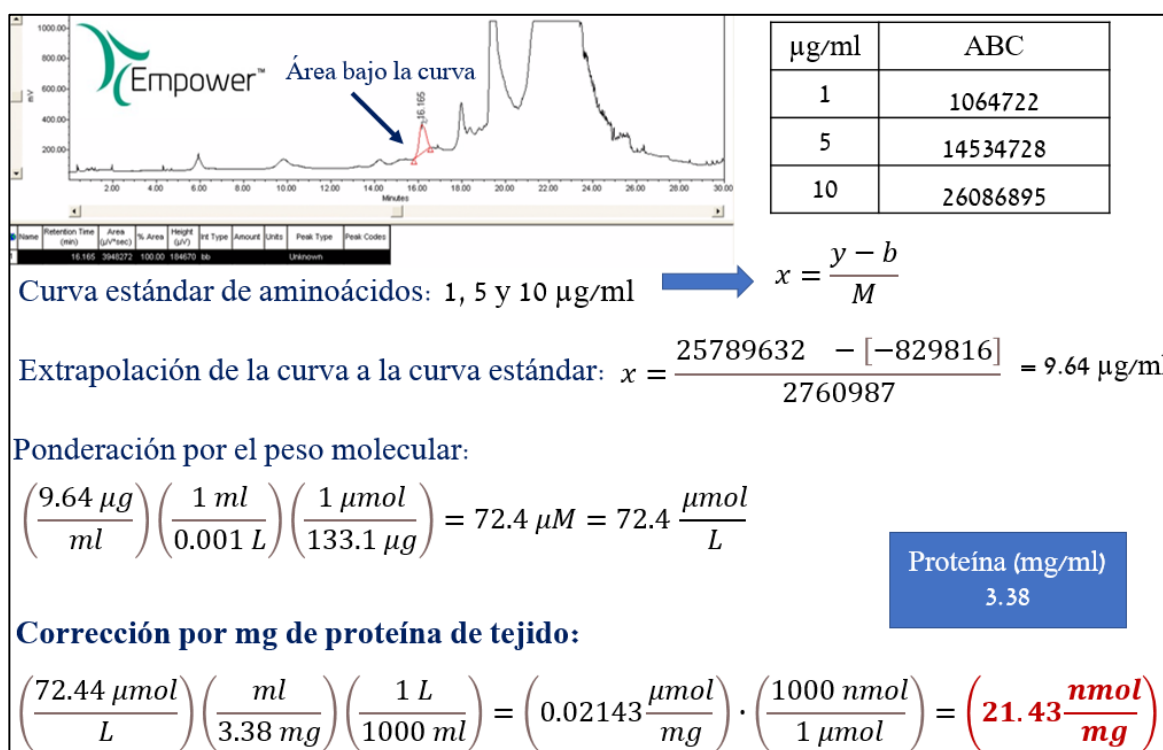


Figura 14. Cálculo de unidades. Ejemplo de la cuantificación de un solo aminoácido de una sola muestra de amígdala cerebral. ml= mililitro, L= litro, mg= miligramos, µg= microgramos, µM= micro molar, µmol = micro moles, nmol= nano moles.

5.4.- Análisis estadístico

Se realizó una base de datos en el software Microsoft Excel 365 y posteriormente en el análisis estadístico se empleó el software GraphPad Prism 8.

Pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk se realizaron para cada conjunto de datos, con el fin de determinar si las pruebas estadísticas a emplear debían ser paramétricas o no paramétricas. Posteriormente se eliminó a los sujetos que presentaron valores atípicos a través de la evaluación por el método ROUT.

Los valores obtenidos del presente estudio no se ajustan a una distribución normal, por lo cual, el análisis estadístico consistió en pruebas no paramétricas.

El diseño experimental se muestra en la tabla 10, considerando un nivel de significancia $\alpha \leq 0.05$.

Tabla 10. Diseño experimental.

Objetivo 1	Grupos por comparar	Prueba estadística
Experimento 1A “Cuantificación de AA en tejido control y análisis de correlación entre contenido tisular de AA con edad y tiempo postmortem”	Autopsias (n=14).	Análisis de correlación de Spearman.
Experimento 1B “Comparación del contenido tisular de AA entre autopsias y pacientes con ELTF”	Autopsias (n=14) vs ELTF (n=66).	Prueba U de Mann-Whitney.
Experimento 1C “Comparación del contenido tisular de AA entre las distintas etiologías de la ELTF”	Autopsias (n=14) vs ELTL (n=13) vs EEMT (n=53).	Análisis unidireccional de varianza en rangos de Kruskal-Wallis y prueba post hoc de Dunn.
Objetivo 2		
Experimento 2 “Comparación del contenido tisular de AA	Autopsias (n=14) vs ELTF sin A/D (n=45) vs ELTF con A /D (n=21).	Análisis unidireccional de varianza en rangos de Kruskal-Wallis y prueba post hoc de Dunn.

de pacientes con ELTF con y sin A / D”		
Objetivo 3		
Experimento 3 “Análisis de correlación del contenido tisular de aminoácidos con los factores clínicos de la epilepsia”	ELTF sin A/D (n=45) y ELTF con A/D (n=21).	Análisis de correlación de Spearman entre factores clínicos de la epilepsia y contenido tisular de AA.

ELTF= Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente, ELTL= Epilepsia del Lóbulo Temporal Lesional (debida a tumores), EEMT= Epilepsia con Esclerosis Mesial Temporal, A=Ansiedad y D=Depresión.

El experimento 1A se basó en la cuantificación del contenido tisular del tejido control y la correlación de Spearman se planteó para asociar el contenido tisular de AA dependiente de la edad o del tiempo postmortem del tejido control.

En el experimento 1B se realizó la comparación de contenido tisular de AA entre tejido de autopsias y pacientes con ELTF a través de una Prueba U de Mann-Whitney para determinar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El experimento 1C, el grupo de pacientes con ELTF (n=66) se divide en epilepsia con esclerosis mesial temporal (EEMT n=53) y epilepsia lesional (n=13). Se comparó el contenido tisular de AA entre las dos etiologías y el grupo de tejido de autopsias. Se empleó análisis unidireccional de varianza en rangos de Kruskal-Wallis y prueba post hoc de Dunn para determinar si la EEMT y la ELTL comparten similitudes en la fisiopatología de AA desencadenantes de epilepsia con respecto al grupo de autopsia.

El experimento 2 comparó el contenido tisular de AA de pacientes con ELTF con y sin A/D y tejido de autopsias. Utilizamos análisis unidireccional de varianza en rangos de Kruskal-Wallis y prueba post hoc de Dunn para identificar cambios en el contenido tisular de AA en pacientes con ELTF con y sin comorbilidad de A/D.

En el experimento 3 se realizó análisis de correlación de Spearman del contenido tisular de aminoácidos con los factores clínicos de la epilepsia. Se empleó este análisis con el objetivo de identificar correlaciones entre el contenido tisular de

pacientes con ELTF con y sin A/D y factores clínicos de la epilepsia (edad de inicio de las crisis, años de duración de la epilepsia y frecuencia de crisis por mes).

Además, se realizó la comparación entre las proporciones de Gln/Glu y Glu/GABA con la finalidad de evidenciar si existía alguna diferencia entre la tasa de precursores/productos (ver figura 9) de los dos AA más importantes en la neurotransmisión.

6.- RESULTADOS

6.1.- Viabilidad del tejido amigdalino control.

La viabilidad del uso del tejido proveniente de autopsias como tejido control se analizó mediante la correlación entre el contenido tisular de AA y la edad, así como entre el contenido tisular de AA y el tiempo postmortem (ver sección 6.1.2).

6.1.1.- Contenido tisular de AA en la amígdala cerebral del grupo control

Los valores basales de los AA del tejido control fueron los siguientes: Asp = 3.8 ± 0.3 nmol/mg de proteína, Gln= 9.5 ± 1.0 nmol/mg de proteína, Glu= 3.6 ± 0.3 nmol/mg de proteína, Gli= 8.2 ± 0.7 nmol/mg de proteína, Tau= 7.7 ± 0.9 nmol/mg de proteína y GABA= 1.9 ± 0.2 nmol/mg de proteína (ver figura 15).

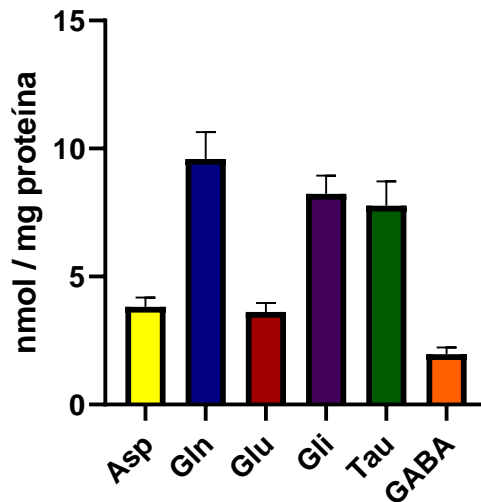


Figura 15. Valores basales de aminoácidos en la amígdala cerebral de controles. Cada barra representa la media \pm error estándar. n=14.

6.1.2.- Correlación entre el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral con la edad de fallecimiento de los sujetos donantes de tejido control y el tiempo postmortem.

En la tabla 11 se observa que no existen correlaciones significativas entre el contenido tisular de AA con la edad de fallecimiento y el tiempo postmortem en ningún AA.

Tabla 11. Correlación entre el contenido tisular de AA en amígdala cerebral con la edad de los individuos donantes de tejido control y el tiempo postmortem.

Aminoácidos	Edad de los individuos del grupo control		Tiempo postmortem	
	Valor r	Valor p	Valor r	Valor p
Asp	-0.049	0.870	-0.27	0.343
Gln	0.40	0.153	-0.28	0.326
Glu	0.35	0.215	0.075	0.799
Gli	0.0066	0.985	-0.054	0.856
Tau	0.25	0.387	0.24	0.397
GABA	0.073	0.805	0.21	0.475

Para cada AA, se denota el coeficiente de correlación de Spearman “r” y el valor p. No hay valores p significativos.

Las condiciones de almacenamiento y procesamiento del tejido, así como la edad y el tiempo postmortem de las autopsias no mostraron influencia en el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral. Sugiriendo que el tejido sea considerado control en las comparaciones posteriores.

6.2.- Comparación del contenido tisular de los aminoácidos en amígdala cerebral del grupo control y de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.

6.2.1.- Niveles de contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente respecto al tejido control.

La evaluación del contenido tisular de los aminoácidos en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF mostró que aminoácidos excitadores Gln (34.1 ± 4.2 nmol/mg de proteína) y Glu (9.95 ± 1.2 nmol/mg de proteína) presentan un aumento significativo ($p < 0.001$) de 256.2 % y 174.6 % respectivamente, con respecto al grupo control (ver figura 16). Así como del AA inhibitor Tau (12.4 ± 1.5 nmol/mg de proteína) de 60.2 % respecto al grupo control ($p < 0.05$).

Por otra parte, la Gli (6.6 ± 0.8 nmol/mg de proteína) presentó disminución significativa del 19 % respecto al grupo control ($p < 0.05$).

Los aminoácidos Asp (4.7 ± 0.5 nmol/mg de proteína) y GABA (1.8 ± 0.2 nmol/mg de proteína) no presentaron diferencias significativas con respecto al grupo control (ver figura 16).

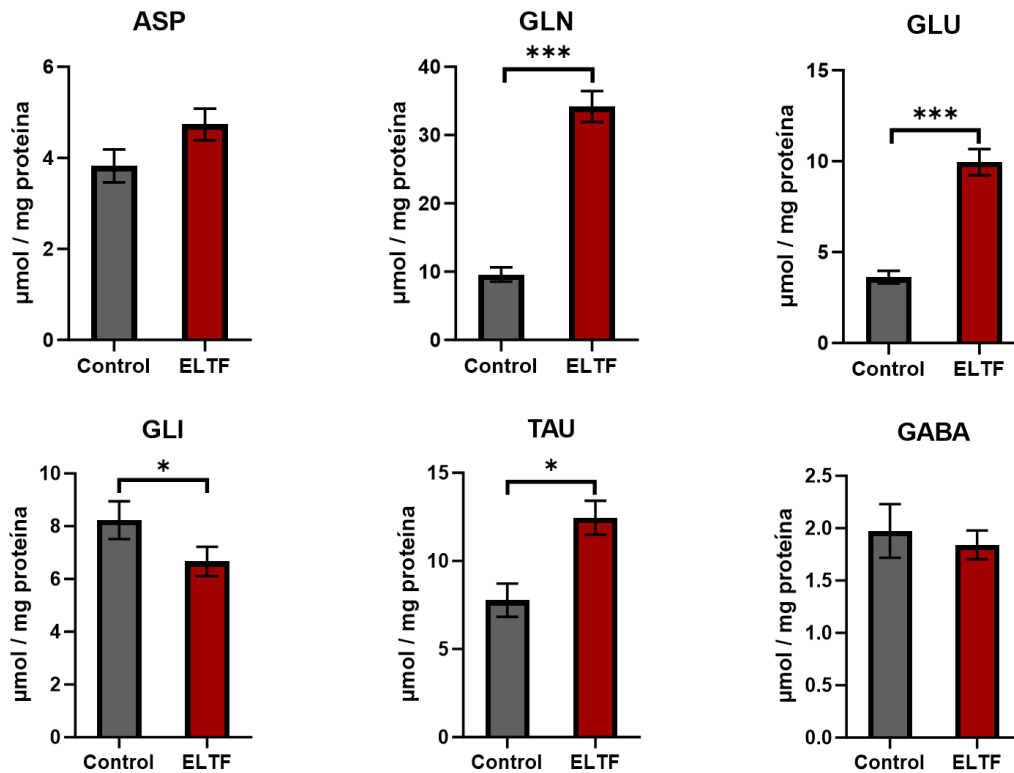


Figura 16. Comparación entre el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de tejido control y pacientes con ELTF. Se realizó una Prueba U de Mann-Whitney. Control n=14, Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente (ELTF) n=66. Cada barra representa la media \pm error estándar, * p < 0.05, *** p < 0.001.

6.2.2.- Proporciones Gln/Glu y Glu/GABA en la amígdala cerebral de controles y pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.

Se realizó la comparación de la proporción de Gln/Glu y Glu/GABA a través de una Prueba U de Mann-Whitney entre pacientes con ELTF y tejido control (ver tabla 12).

Tabla 12. Proporciones de AA en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF y tejido control.

Proporciones	Control	ELTF
Gln/Glu	2.8 ± 0.4	4.0 ± 0.3 *
Glu/GABA	2.0 ± 0.2	6.6 ± 0.7 ***

Prueba U de Mann-Whitney. Se muestra la media del contenido tisular de aminoácidos en nmol/mg de proteína ± el error estándar. * p <0.05, *** p <0.001. Control n= 14, Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente n=66.

La proporción de Gln/Glu se encuentra incrementada significativamente (p <0.05) en el grupo de pacientes con ELTF (4.0 ± 0.3 nmol/mg de proteína) respecto al grupo control (2.8 ± 0.4 nmol/mg de proteína). El resultado obtenido sugiere que el incremento de la proporción Gln/Glu en el tejido amigdalino existe mayor producción de Gln que potencialmente puede ser transformada en Glu, incrementando así la excitabilidad del tejido.

La proporción de Glu/GABA se encuentra incrementada significativamente (p <0.001) en el grupo de pacientes con ELTF (6.6 ± 0.7 nmol/mg de proteína) respecto al grupo control (2.0 ± 0.2 nmol/mg de proteína). El incremento de la proporción Glu/GABA indicaría que hay un exceso de Glu respecto a la cantidad de GABA en el tejido amigdalino de pacientes con ELTF, lo que podría contribuir al incremento de la excitabilidad del tejido amigdalino en pacientes con ELTF.

6.3.- Contenido tisular de AA por etiología de la epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.

En los pacientes con ELTF (n=66) se reportó dos grupos acorde a la etiología de la epilepsia, pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal Lesional (ELTL) n=13 (aquella debida a tumores o malformaciones arteriovenosas) y pacientes con Epilepsia con Esclerosis Mesial Temporal (EEMT) n=53 (ver figura 18).

6.3.1.- Contenido tisular de aminoácidos en amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal lesional y esclerosis mesial temporal.

Los valores de contenido tisular de los AA en los grupos de ELTL y EEMT no presentan diferencia significativa entre ellos (ver figura 17).

Por otra parte, se observa en el grupo de ELTL y EEMT incremento significativo ($p < 0.001$) de Gln 41.9 ± 7.2 y 32.2 ± 2.1 nmol/mg de proteína respectivamente, con respecto al grupo control 9.5 ± 1.0 nmol/mg de proteína y de Glu 10.3 ± 2.2 nmol/mg de proteína y 9.8 ± 0.7 nmol/mg de proteína respectivamente, con respecto al grupo control 3.6 ± 0.3 nmol/mg de proteína (ver figura 17).

Sin embargo, Tau presenta incremento significativo ($p < 0.05$) solo en pacientes con ELTL de 17.05 ± 3.4 nmol/mg de proteína respecto al grupo control 7.7 ± 0.9 nmol/mg de proteína (ver figura 17).

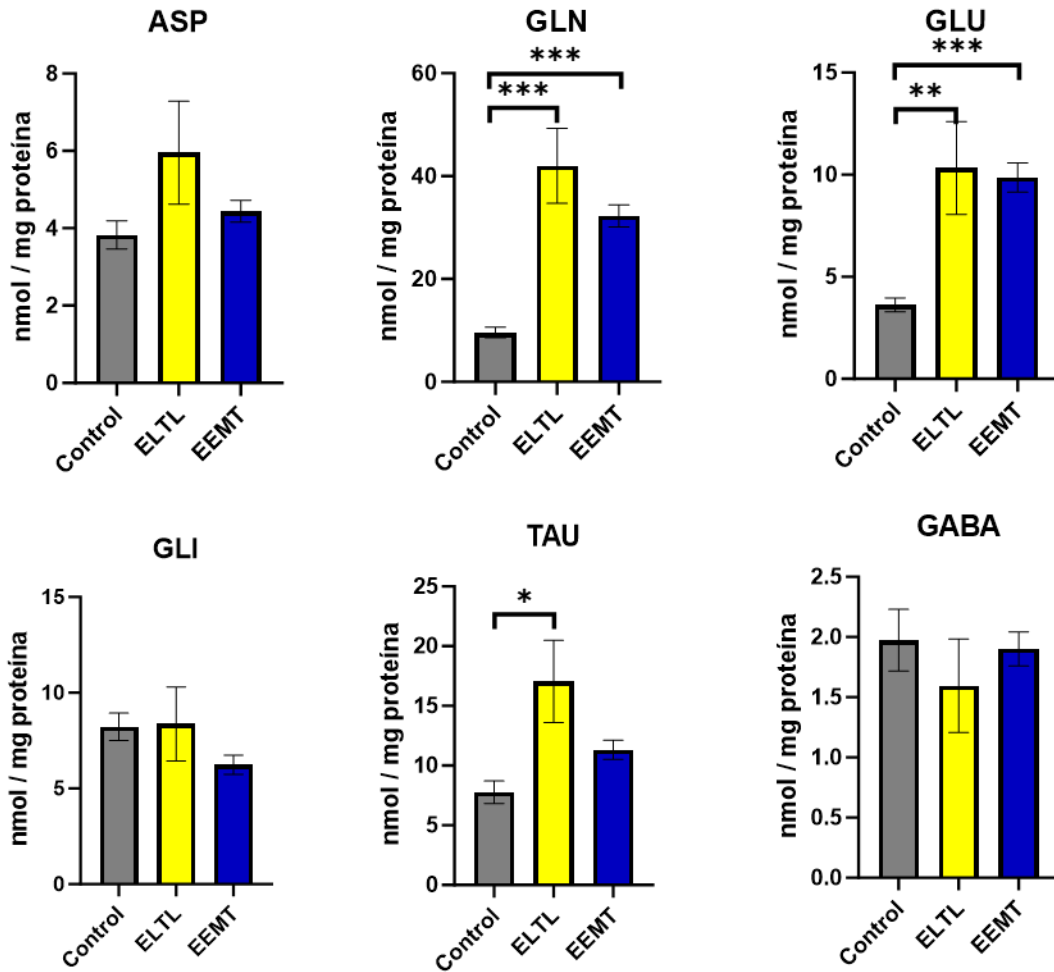


Figura 17. Contenido tisular de AA en dos etiologías de la ELTF. Análisis unidireccional de varianza en rangos de Kruskal-Wallis y prueba post hoc de Dunn. Control n=14, Epilepsia del Lóbulo Temporal Lesional (ELTL) n=13, Epilepsia con Esclerosis Mesial Temporal (EEMT) n= 53. Cada barra representa la media \pm error estándar. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

El contenido tisular de AA en la amígdala cerebral se comparó con la edad de inicio y duración de la epilepsia en los grupos ELTL y EEMT. Se reportó que los pacientes con ELTL inician con crisis epilépticas a los 23.3 ± 4.8 años con respecto a los pacientes con EEMT que inician a los 12.3 ± 1.1 años.

Con respecto a la duración de la epilepsia, los pacientes con ELTL presentan menor duración de años con epilepsia (8.6 ± 2.8 años) respecto a los pacientes con EEMT (22.1 ± 1.6 años) (ver figura 18).

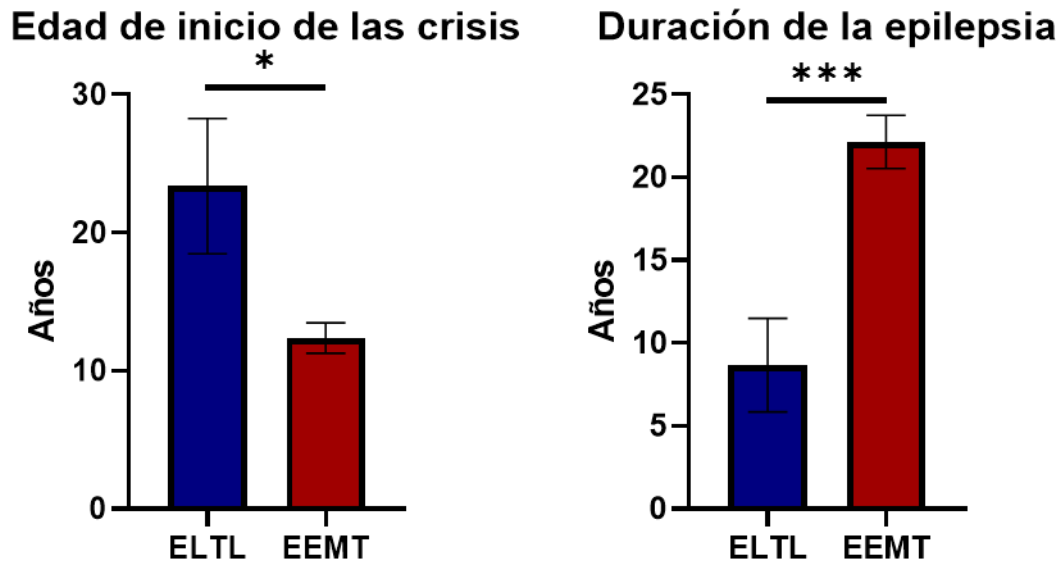


Figura 18. Edad de inicio y duración de la epilepsia en pacientes con ELTL y EEMT. Prueba U de Mann-Whitney. Epilepsia del Lóbulo Temporal Lesional (ELTL) n=13, Epilepsia con Esclerosis Mesial Temporal (EEMT) n=53. Cada barra representa la media \pm error estándar, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

6.3.2.- Proporciones Gln/Glu y Glu/GABA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal lesional y esclerosis mesial temporal.

En pacientes con ELTL la proporción Gln/Glu está aumentada significativamente (4.4 ± 0.5 nmol/mg de proteína) respecto al grupo control (2.8 ± 0.4 nmol/mg de proteína), lo que sugiere que los pacientes con ELTL tienen mayor disponibilidad del precursor de Glu y que este podría no estar siendo convertido en Glu.

Respecto a los pacientes con EEMT (3.9 ± 0.3 nmol/mg de proteína) no presentan diferencia en la proporción Gln/Glu respecto al grupo control (2.8 ± 0.4 nmol/mg de proteína), lo que sugiere que los pacientes con EEMT podrían estar presentando mayor conversión de Gln a Glu, por lo cual, la proporción Gln/Glu es más baja que en los pacientes con ELTL (ver tabla 13).

La proporción de Glu/GABA está aumentada significativamente tanto en pacientes con ELTL (10.2 ± 3.2 nmol/mg de proteína) como con EEMT (5.7 ± 0.3

nmol/mg de proteína) respecto al grupo control (2.0 ± 0.2 nmol/mg de proteína). Este resultado supone que hay una mayor cantidad del neurotransmisor excitador Glu respecto al neurotransmisor inhibitor GABA, es decir, una mayor tasa excitación/inhibición (ver tabla 13).

Tabla 13. Proporciones de AA en la amígdala cerebral de controles y pacientes con ELTL y EEMT.

Proporción	Control	ELTL	EEMT
Gln/Glu	2.8 ± 0.4	4.4 ± 0.5 **	3.9 ± 0.3
Glu/GABA	2.0 ± 0.2	10.2 ± 3.2 ***	5.7 ± 0.3 ***

Análisis unidireccional de varianza en rangos de Kruskal-Wallis y prueba post hoc de Dunn. Control n=14, ELTL= Epilepsia del Lóbulo Temporal Lesional n=13, EEMT= Epilepsia con Esclerosis Mesial Temporal n=53. *Se muestra la media del contenido tisular de aminoácidos \pm el error estándar. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.*

6.3.3.- Correlación entre los factores clínicos de la epilepsia con el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal lesional.

El análisis de correlación del contenido tisular de los aminoácidos excitadores (Asp, Gln y Glu) en la amígdala cerebral de pacientes con ELTL con los factores clínicos de la epilepsia (edad de inicio de crisis, años de duración de epilepsia y frecuencia de crisis por mes) no presentó correlaciones significativas (ver figura 19).

Por otro lado, pacientes con EEMT correlacionaron positivamente el contenido tisular de Gln con la edad de inicio de las crisis ($r=0.27$, $p=0.05$) (ver figura 19). Sin embargo, no hay correlaciones significativas entre las variables clínicas de la epilepsia con el contenido tisular de Asp ni Glu en la amígdala cerebral de pacientes con EEMT (ver figura 19).

Factores clínicos de la epilepsia	ELTL	EEMT	Factores clínicos de la epilepsia	ELTL	EEMT	Factores clínicos de la epilepsia	ELTL	EEMT
Edad de inicio de las crisis	r= 0.17 p= 0.581	r= 0.071 p= 0.615	Edad de inicio de las crisis	r= 0.15 p= 0.620	r= 0.27 p= 0.05 *	Edad de inicio de las crisis	r= 0.055 p= 0.859	r= 0.24 p= 0.082
Años de duración de la epilepsia	r= -0.12 p= 0.704	r= 0.0077 p= 0.957	Años de duración de la epilepsia	r= -0.044 p= 0.887	r= -0.041 p= 0.768	Años de duración de la epilepsia	r= -0.028 p= 0.931	r= 0.029 p= 0.835
Frecuencia de crisis por mes	r= -0.29 p= 0.338	r= -0.10 p= 0.473	Frecuencia de crisis por mes	r= -0.19 p= 0.535	r= -0.26 p= 0.063	Frecuencia de crisis por mes	r= -0.15 p= 0.611	r= 0.0096 p= 0.946
Aspartato			Glutamina			Glutamato		

Figura 17. Tablas de correlación de factores clínicos con el contenido tisular de AA excitadores en la amígdala cerebral de pacientes con ELTL y EEMT. Epilepsia del Lóbulo Temporal Lesional (ELTL) n=13, Epilepsia con Esclerosis Mesial Temporal (EEMT) n= 53. Se denota el coeficiente de correlación de Spearman “r” y el valor p. * p <0.05.

Por otro parte, el contenido tisular de AA inhibidores (Gli, Tau y GABA) no presentó correlaciones significativas entre los factores clínicos de la epilepsia en los grupos de pacientes con ELTL y EEMT (ver figura 20).

Factores clínicos de la epilepsia	ELTL	EEMT	Factores clínicos de la epilepsia	ELTL	EEMT	Factores clínicos de la epilepsia	ELTL	EEMT
Edad de inicio de las crisis	r= 0.12 p= 0.706	r= 0.21 p= 0.125	Edad de inicio de las crisis	r= 0.19 p= 0.525	r= 0.17 p= 0.213	Edad de inicio de las crisis	r= -0.14 p= 0.646	r= 0.18 p= 0.195
Años de duración de la epilepsia	r= 0.072 p= 0.816	r= -0.087 p= 0.536	Años de duración de la epilepsia	r= -0.053 p= 0.866	r= -0.087 p= 0.536	Años de duración de la epilepsia	r= 0.33 p= 0.270	r= -0.090 p= 0.520
Frecuencia de crisis por mes	r= 0.0 p= 0.999	r= 0-013 p= 0.925	Frecuencia de crisis por mes	r= -0.21 p= 0.662	r= -0.24 p= 0.072	Frecuencia de crisis por mes	r= -0.14 p= 0.657	r= -0.14 p= 0.328
Glicina			Taurina			GABA		

Figura 18. Tablas de correlación de factores clínicos con el contenido tisular de AA inhibidores en la amígdala cerebral de pacientes con ELTL y EEMT. Epilepsia del Lóbulo Temporal Lesional (ELTL) n=13, Epilepsia con Esclerosis Mesial Temporal (EEMT) n= 53. Se denota el coeficiente de correlación de Spearman “r” y el valor p. No hay valores p significativos.

6.4.- Contenido tisular de AA por comorbilidad psiquiátrica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.

En los pacientes con ELTF (n=66) se observó presencia de comorbilidad psiquiátrica de ansiedad y/o depresión (ELTF con A/D n=21) o ausencia de comorbilidad (ELTF sin A/D n=45).

Es importante mencionar que los pacientes con etiología de ELTL no presentaron comorbilidad de ansiedad y/o depresión (ver tabla 3).

6.4.1.- Niveles de contenido tisular de AA en amígdala cerebral en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente con y sin ansiedad/depresión.

El contenido tisular de AA de los grupos de pacientes con ELTF sin A/D y con A/D no presenta diferencias significativas entre sí (ver tabla 14).

Tabla 14. Valores promedio de aminoácidos en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF, en presencia o ausencia de comorbilidad de A/D.

Aminoácidos	Control	ELTF sin A/D	ELTF con A/D
Asp	3.8 ± 0.3	5.0 ± 0.4	4.1 ± 0.4
Gln	9.5 ± 1.0	35.7 ± 2.8 ***	30.8 ± 3.4 ***
Glu	3.6 ± 0.3	10.4 ± 0.9 ***	8.9 ± 1.1 ***
Gli	8.2 ± 0.7	7.0 ± 0.7	5.9 ± 0.7
Tau	7.7 ± 0.9	13.3 ± 1.2 *	10.6 ± 1.3
GABA	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.1	1.7 ± 0.2

ELTF=Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente. A.=Ansiedad. D.=Depresión. Control n=14, ELTF sin A/D n= 45, ELTF con A/D n=21. Análisis unidireccional de varianza en rangos de Kruskal-Wallis y prueba post hoc de Dunn. Los resultados se expresan en media de nmol/mg de proteína ± error estándar. * p <0.05, *** p <0.001 respecto al grupo control.

Por el contrario, la Gln está incrementada significativamente (p <0.001) en pacientes con ELTF sin A/D (35.7 ± 2.8 nmol/mg de proteína) y pacientes con ELTF con A/D (30.8 ± 3.4 nmol/mg de proteína), respecto al grupo control (9.5 ± 1.0 nmol/mg de proteína).

De la misma manera, el Glu está incrementado significativamente ($p < 0.001$) en pacientes con ELTF sin A/D (10.4 ± 0.9 nmol/mg de proteína) y pacientes con ELTF con A/D (8.9 ± 1.1 nmol/mg de proteína), respecto al grupo control (3.6 ± 0.3 nmol/mg de proteína) (ver tabla 14).

Además, la Tau se encuentra incrementada significativamente ($p < 0.05$) en pacientes con ELTF sin A/D (13.3 ± 1.2 nmol/mg de proteína) con respecto al grupo control. Sin embargo, en pacientes con ELTF con A/D (10.6 ± 1.3 nmol/mg de proteína) no se presenta diferencia significativa respecto al grupo control (7.7 ± 0.9 nmol/mg de proteína) (ver tabla 14).

6.4.2.- Proporciones Gln/Glu y Glu/GABA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente con y sin ansiedad/depresión.

Los pacientes con ELTF sin A/D presentan incremento significativo de la proporción Gln/Glu (3.8 ± 0.2 nmol/mg de proteína) respecto al grupo control (2.8 ± 0.4 nmol/mg de proteína), efecto que no se observa en el grupo de pacientes con ELTF con A/D (4.4 ± 0.8 nmol/mg de proteína) (ver tabla 15).

Por otro lado, la proporción Glu/GABA está incrementada significativamente tanto en pacientes con ELTF sin A/D (7.1 ± 1.0 nmol/mg de proteína) como en pacientes con ELTF con A/D (5.6 ± 0.5 nmol/mg de proteína), respecto al grupo control (2.0 ± 0.2 nmol/mg de proteína) (ver tabla 15); resultado que supone que en ambos grupos de pacientes existe una mayor relación excitación/inhibición.

Tabla 15. Proporciones de AA en la amígdala cerebral de controles y pacientes con ELTF con y sin A y/o D.

Proporciones	Control	ELTF sin A/D	ELTF con A/D
Gln/Glu	2.8 ± 0.4	3.8 ± 0.2 *	4.4 ± 0.8
Glu/GABA	2.0 ± 0.2	7.1 ± 1.0 ***	5.6 ± 0.5 ***

Análisis unidireccional de varianza en rangos de Kruskal-Wallis y prueba post hoc de Dunn. ELTF= Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente. A.=Ansiedad. D.=Depresión. Control n=14, ELTF sin A/D n= 45, ELTF con A/D n=21. *Se muestra la media del contenido tisular de aminoácidos \pm el error estándar. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.*

6.4.3.- Correlación entre los factores clínicos de la epilepsia con el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente con y sin ansiedad/depresión.

Los pacientes con ELTF sin A/D, no presentaron correlaciones significativas entre las variables clínicas de la epilepsia con el contenido tisular de Asp y Glu en amígdala cerebral (ver figura 21). Sin embargo, presentaron correlación positiva entre el contenido tisular de Gln y la edad de inicio de la crisis ($r= 0.37$, $p= 0.013$).

Por otro lado, pacientes con ELTF con A/D, no presentaron correlaciones significativas entre los factores clínicos de la epilepsia y el contenido tisular de los AA excitadores (Asp, Gln y Glu) (ver figura 21).

Factores clínicos de la epilepsia	Aspartato		Factores clínicos de la epilepsia	Glutamina		Factores clínicos de la epilepsia	Glutamato	
	ELTF sin A/D	ELTF con A/D		ELTF sin A/D	ELTF con A/D		ELTF sin A/D	ELTF con A/D
Edad de inicio de las crisis	$r= 0.19$ $p= 0.206$	$r= 0.15$ $p= 0.525$	Edad de inicio de las crisis	$r= 0.37$ $p= 0.013 *$	$r= 0.21$ $p= 0.356$	Edad de inicio de las crisis	$r= 0.18$ $p= 0.244$	$r= 0.18$ $p= 0.429$
Años de duración de la epilepsia	$r= -0.14$ $p= 0.366$	$r= 0.15$ $p= 0.524$	Años de duración de la epilepsia	$r= -0.24$ $p= 0.111$	$r= 0.23$ $p= 0.319$	Años de duración de la epilepsia	$r= -0.053$ $p= 0.730$	$r= 0.33$ $p= 0.145$
Frecuencia de crisis por mes	$r= -0.13$ $p= 0.402$	$r= -0.24$ $p= 0.287$	Frecuencia de crisis por mes	$r= -0.27$ $p= 0.073$	$r= -0.27$ $p= 0.233$	Frecuencia de crisis por mes	$r= 0.015$ $p= 0.923$	$r= -0.098$ $p= 0.674$

Figura 21. Tablas de correlación de factores clínicos con el contenido tisular de AA excitadores en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF con y sin comorbilidad psiquiátrica de A/D. ELTE= Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente, A/D= Ansiedad y/o Depresión. ELTF sin A/D n=45, ELTF con A/D n=21. Se denota el coeficiente de correlación de Spearman “r” y el valor p. * $p < 0.05$.

Respecto al análisis de correlación del contenido tisular de aminoácidos inhibitorios en amígdala cerebral, pacientes con ELTF con A/D no presentaron correlaciones entre los factores clínicos de la epilepsia y el contenido tisular de Gli, GABA y Tau (ver figura 22).

El grupo con ELTF sin A/D no presentó correlaciones significativas entre los factores clínicos de la epilepsia y el contenido tisular de Gli y GABA en amígdala cerebral (ver figura 22).

Sin embargo, los pacientes con ELTF sin A/D presentan correlación positiva entre el contenido tisular de Tau y la edad de inicio de la crisis ($r= 0.39$, $p= 0.009$), así mismo, correlación negativa con los años de duración de la epilepsia ($r= -0.29$, $p= 0.05$) (ver figura 22).

Factores clínicos de la epilepsia	ELTF sin A/D	ELTF con A/D	Factores clínicos de la epilepsia	ELTF sin A/D	ELTF con A/D	Factores clínicos de la epilepsia	ELTF sin A/D	ELTF con A/D
Edad de inicio de las crisis	$r= 0.15$ $p= 0.337$	$r= 0.40$ $p= 0.071$	Edad de inicio de las crisis	$r= 0.39$ $p= 0.009^{**}$	$r= -0.071$ $p= 0.760$	Edad de inicio de las crisis	$r= 0.030$ $p= 0.847$	$r= 0.15$ $p= 0.506$
Años de duración de la epilepsia	$r= -0.10$ $p= 0.505$	$r= 0.062$ $p= 0.790$	Años de duración de la epilepsia	$r= -0.29$ $p= 0.050^{*}$	$r= 0.30$ $p= 0.187$	Años de duración de la epilepsia	$r= 0.077$ $p= 0.617$	$r= 0.14$ $p= 0.541$
Frecuencia de crisis por mes	$r= 0.023$ $p= 0.880$	$r= -0.052$ $p= 0.821$	Frecuencia de crisis por mes	$r= -0.25$ $p= 0.103$	$r= -0.056$ $p= 0.808$	Frecuencia de crisis por mes	$r= -0.091$ $p= 0.550$	$r= -0.21$ $p= 0.371$
	Glicina			Taurina			GABA	

Figura 22. Tablas de correlación de factores clínicos con el contenido tisular de AA inhibidores en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF con y sin comorbilidad psiquiátrica de A/D. ELTE= Epilepsia del Lóbulo Temporal Farmacorresistente, A/D= Ansiedad y/o Depresión. ELTF sin A/D $n=45$, ELTF con A/D $n=21$. Se denota el coeficiente de correlación de Spearman “r” y el valor p. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

7.- DISCUSIÓN

En el presente trabajo se evaluó el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de 14 sujetos control y 66 pacientes con ELTF.

El análisis de AA reveló que en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF existe un incremento de Gln, Glu y Tau con respecto al tejido control; así como un decremento de Gli. Las proporciones de Gln/Glu y Glu/GABA se mostraron incrementadas en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF respecto al tejido control.

El análisis reveló que el grupo de pacientes con ELTF sin ansiedad y/o depresión presentó un mayor contenido tisular de Tau; situación que no ocurrió en los pacientes con ELTF con ansiedad y/o depresión. Además, el aumento de Tau en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF sin ansiedad y/o depresión se correlacionó con una mayor edad de inicio de las crisis y una menor duración de epilepsia.

7.1. Factibilidad del uso del tejido cerebral de autopsias como condición control.

Bajo las condiciones de tratamiento y almacenamiento del tejido control mostradas en la sección 5, tanto la edad como el tiempo postmortem de los sujetos donantes de tejido cerebral humano postmortem, no mostraron influencia en el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral (ver tabla 11).

Se ha informado que la edad (1-88 años) del cerebro humano proveniente de autopsia es un factor que se relaciona con la disminución de la afinidad y la potencia de receptores: α -2, 5-HT_{1A}, GABA_B y muscarínicos; así como de proteína G α _{i1/2}. Sin embargo, el intervalo postmortem (8-92 h) y el tiempo de almacenamiento (1-85 meses) a -70°C del cerebro humano postmortem no son factores que se relacionen con cambios a nivel de algunos receptores y proteínas G (González-Maeso *et al.*, 2002). En relación con nuestro estudio, nuestros parámetros son menores respecto a lo reportado por González-Maeso y colaboradores, rango de edad 7-77 años, intervalo postmortem 10-20 h y tiempo de almacenamiento 1-96 meses. Al presente, no existen estudios que informen de cambios en el contenido tisular de AA neurotransmisores con la edad, el intervalo postmortem y el tiempo de almacenamiento en la amígdala cerebral, por lo

cual, las muestras de tejido cerebral humano de autopsia empleadas en el presente estudio son adecuadas para su empleo como tejido control.

Respecto a la temperatura de almacenamiento, se ha reportado que almacenar el tejido cerebral a temperatura de -25°C puede disminuir la densidad de los receptores nicotínicos en el tejido cerebral humano postmortem (Rodríguez-Puertas *et al.* 1996), y, por ende, afectar la integridad metabólica del tejido. Por otro lado, un estudio realizado con un modelo animal que simulaba las condiciones de una autopsia humana reportó que, con temperatura de almacenamiento de -35°C , el contenido tisular de Glu y Tau en la corteza cerebral de ratas se mantuvo estable durante 24 h postmortem, sin en cambio, el contenido tisular de Asp y GABA aumentó 15 y 35% respectivamente durante las 4-24 horas postmortem (Ellison *et al.*, 1987). En nuestro estudio el tejido cerebral se almacenó a -70°C , debido a que se ha reportado que, a dicha temperatura de almacenamiento, la mayoría de las actividades bioquímicas son estables durante varios años en el tejido cerebral humano postmortem (Perry & Perry, 1983). Por lo anterior, se concluye que el tejido control evaluado en el presente estudio no se afectó por su temperatura o tiempo de almacenamiento.

En cuanto a modificaciones en AA respecto a la edad, algunos estudios informaron que el contenido tisular de AA como Glu y GABA disminuyen con la edad en regiones corticales in vivo. Se ha informado mediante $^1\text{HMRS}$ que el contenido de Glu decremente con la edad (18-31 años) (Marsman *et al.*, 2013). Así mismo, el contenido de GABA en corteza cerebral en sujetos ancianos (60-75 años) disminuye respecto a sujetos jóvenes (18-35 años) (Maes *et al.*, 2018). En el presente estudio no encontramos correlación entre la edad y el contenido tisular de AA en el tejido control. Nuestros resultados indican que el rango de edad de los sujetos control del presente estudio no influyó en los AA en la amígdala cerebral. Sin embargo, se requiere aumentar el número de muestras de autopsias y el rango de edad para sustentar este resultado.

Con base en esta información se concluye que el tejido cerebral humano proveniente de autopsias representó una buena alternativa para su uso como tejido control en nuestra investigación.

7.2. Neurotransmisión excitadora de AA en la amígdala cerebral y su influencia en la ansiedad y depresión.

Es ampliamente aceptado que, en la epilepsia, el mecanismo fisiopatológico causal de la enfermedad es un desbalance en la neurotransmisión de aminoácidos (Holmes & Ben-Ari, 2003).

En la presente tesis demostramos aumento significativo del contenido tisular de Glu en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF respecto al tejido control. Esta condición fue similar en los pacientes con esclerosis mesial y en los pacientes con epilepsia lesional; lo que supone que en ambas etiologías de la epilepsia la mayor cantidad del neurotransmisor excitador Glu pudiera ser una de las causas subyacentes a la patología de la epilepsia. De la misma manera, se ha informado que en la corteza temporal de pacientes con ELT hay mayor contenido tisular de Glu, respecto a tejido no epiléptico (Perry & Hansen, 1981; Sherwin *et al.*, 1988; Savic *et al.*, 2000).

En pacientes con ELT y por estudios de microdiálisis *in vivo* se ha confirmado el aumento de liberación de Glu en el hipocampo epileptógeno. (During & Spencer, 1993); este efecto es mayor en pacientes con alta actividad epileptiforme (Thomas *et al.*, 2003; 2005). También se ha reportado a través de microdiálisis de flujo cero que, el Glu se encuentra incrementado en el hipocampo de pacientes con EEMT, y que el radio glutamina/glutamato se encuentra decrementado (Cavus *et al.*, 2005). Dichas evidencias subrayan que en pacientes con ELT hay mayor liberación extracelular de Glu.

El aumento del Glu en tejido cerebral con epilepsia se explica por un deterioro funcional de los transportadores de glutamato y la enzima GS glial (Cavus *et al.*, 2005). Dichas situaciones conllevarían a recaptación deficiente de Glu, mayor liberación de Glu glial y menor síntesis de Gln.

Respecto a otro AA excitador, Gln, en la presente tesis demostramos que existe aumento significativo de Gln en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF respecto al tejido control. Esta condición fue similar en los pacientes con esclerosis mesial y en los pacientes con epilepsia lesional; lo que supone que en ambas etiologías de la epilepsia hay mayor disponibilidad de Gln. Estudios previos indican aumentos

significativos del contenido tisular de Gln en pacientes con epilepsia en algunas regiones cerebrales, como la región frontal (Chowdhury *et al.*, 2015), el tálamo (Gln + Glu) (Helms *et al.*, 2006) y el lóbulo temporal (Gln + Glu) (Savic *et al.*, 2000). Por estudios preclínicos se ha sugerido que la Gln per se juega un papel relevante en la propagación de las crisis epilépticas (Tani *et al.*, 2007; Dhaher *et al.*, 2020; Albrecht & Zielińska, 2017). El incremento de Gln tisular probablemente contribuye de manera importante en el incremento de la excitabilidad neuronal en la ELT por la activación de receptores NMDA (Kolbaev & Draguhn, 2008) o facilitando su conversión a Glu; situaciones que contribuyen a la génesis de epilepsia.

Respecto a otro AA excitador, Asp, en nuestro estudio tiende a incrementar en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF respecto al tejido control, sin embargo, este incremento no fue significativo. En tejido epiléptico cortical del lóbulo temporal lateral se demostró aumento significativo en la liberación forzada tisular de Asp en comparación con tejido no epiléptico (Sherwin *et al.*, 1988); de la misma manera, en pacientes con gran actividad epileptiforme, la liberación de Asp en microdializados en el hipocampo es mayor en pacientes con alta actividad epileptiforme (Thomas *et al.*, 2003; 2005). En el presente estudio a pesar de no encontrar cambios significativos en el contenido tisular de Asp, la neurotransmisión mediada por este AA puede estar aumentada debido a que Asp un agonista endógeno de los receptores NMDA.

Los mecanismos por los cuales el Glu, Gln y Asp desencadenan epilepsia se explican por la sobreactivación de receptores a estos AA, así como alteraciones de la expresión de enzimas involucradas en el ciclo Glu-GABA/Gln, y el transporte de Glu (Ren & Curia, 2021). Se sabe que pacientes con ELT presentan un incremento de receptores AMPA en el área epileptógena detectado por tomografía por emisión de positrones (Miyazaki *et al.*, 2020). Además, se ha comprobado aumento de la subunidad NMDA-R1 en la neocorteza temporal de pacientes con ELT (González-Albo *et al.*, 2001), y que el receptor NMDA presenta mayor actividad endógena en las neuronas piramidales de hipocampo de pacientes con ELT, lo que podría provocar aumento en la excitabilidad (Banerjee *et al.*, 2015). Estos cambios contribuyen a intensificar la neurotransmisión mediada por Glu, Gln y Asp en la epilepsia.

Evidencias experimentales indican que la neurotransmisión mediada por los AA excitadores participa en las alteraciones a nivel de la amígdala cerebral de sujetos con ELT. En el modelo murino de ELT inducido por pilocarpina, se observan cambios dinámicos en la neurotransmisión glutamatergica en la amígdala asociados al aumento funcional de los receptores NMDA presinápticos en las neuronas de proyección de la amígdala lateral (Graebenitz *et al.*, 2010). También se ha reportado en ratas que, el kindling de la amígdala, incrementa significativamente los niveles del ARNm de la subunidad NR2B del receptor NMDA en el núcleo amigdaloides cortical anterior y la zona de transición corteza-amígdala. (Al-ghoul *et al.*, 1997). La activación de receptores AMPA y NMDA en la amígdala de animales con epilepsia facilitan la actividad neuronal (Rainnie *et al.*, 1992; Aroniadou-Anderjaska *et al.*, 2008). Adicionalmente, existe aumento de la funcionalidad de los receptores mGluR1 y mGluR5 en la amígdala basolateral del modelo de epilepsia inducida por kindling (Holmes *et al.*, 1996). Este grupo de evidencias lleva a concluir que, la neurotransmisión excitadora mediada por los AA excitadores en la amígdala cerebral participa en la fisiopatología de la ELT.

Respecto a estudios en seres humanos, se sabe que en la amígdala cerebral de pacientes con ELT existe aumento de subunidades de receptores (mediante estudios de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de genes y miARN) NMDA-R1 y AMPA-GluR2 (Hamamoto *et al.*, 2020). Así mismo, hay mayor densidad de receptores a Kainato, en estudios de autorradiografía (Graebenitz *et al.*, 2011). Estos antecedentes implican que en la amígdala cerebral de pacientes con ELT hay una mayor cantidad de receptores ionotrópicos a Glu, lo que aunado a nuestros resultados de incremento del contenido tisular de Gln y Glu, así como de la no modificación de Asp, sugieren que hay un probable aumento de las interacciones fármaco-receptor del sistema glutamatergico en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF.

En relación con la epilepsia secundaria a tumores o lesional, se ha demostrado que los gliomas liberan niveles neurotóxicos de Glu a través de su elevada expresión del sistema XC (intercambiador de cistina/glutamato independiente de Na⁺). Adicionalmente, se sabe que la microglía, en respuesta a las señales de las células del

glioma, puede liberar Glu (Buckingham & Robel, 2013). Estas evidencias explican el aumento de AA excitadores en las amígdalas cerebrales de los pacientes con ELT lesional. Es importante mencionar que en el presente estudio no se encontraron diferencias entre los pacientes con ELTL y EEMT a pesar de que estos últimos presentaron mayor duración de la epilepsia; este resultado sugiere que los incrementos de Glu en la amígdala cerebral de pacientes con ELTL y EEMT ocurren de manera independiente a los años de duración de la epilepsia.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el contenido tisular de AA excitadores en la amígdala de los pacientes con ELTF con y sin A/D. Sin embargo, se sabe que la amígdala cerebral contribuye a los síntomas ictales como el miedo, los estados de ensoñación (déja vu, flashbacks de la memoria, alucinaciones experienciales), las auras epigástricas o la salida simpática con cambios cardiovasculares, que a menudo se relacionan con un foco epileptógeno en la amígdala cerebral (Yilmazer-Hanke, O'Loughlin & McDermott, 2016). La amígdala cerebral también puede participar en la ansiedad, la depresión y otros síntomas psiquiátricos que los pacientes con ELTF experimentan en la fase interictal (Yilmazer-Hanke, O'Loughlin & McDermott, 2016).

De los estudios de Kalkman, 2011 y Gruenbaum *et al.*, 2015 se infiere que con una menor expresión de GS existe una menor producción de Gln y, por lo tanto, una mayor acumulación de Glu en los tejidos cerebrales, mismo que podría ser partícipe en la presencia de trastornos psiquiátricos. Idea respaldada por el hecho de que en pacientes con ansiedad y depresión se ha reportado incremento del contenido tisular de los aminoácidos excitadores Gln y Glu, en estructuras extratemporales, como la corteza cingulada anterior (Modi *et al.*, 2014), la corteza frontal (Hashimoto, Sawa & Iyo, 2007) y el Putamen (Godlewska *et al.*, 2018).

Estudios preclínicos apoyan la idea de que la ansiedad se asocia al aumento de las subunidades GluN2B del receptor NMDA en la amígdala basolateral (Lehner *et al.*, 2011), así como regulación al alza de las subunidades del receptor AMPA GluA1 y GluA2 en la región piriforme/amígdala (Henderson *et al.*, 2009). Además, un estudio reportó que los receptores de kainato que incluyen la subunidad GluK1 (GluR5) pueden

provocar la facilitación presináptica de la liberación de glutamato en la amígdala y aumentar la ansiedad (Aroniadou-Anderjaska *et al.*, 2012).

Respecto a la depresión, estudios en cerebro humano indican que este trastorno se asocia a niveles elevados de la subunidad NR2A del receptor NMDA (Karolewicz *et al.*, 2009). Adicionalmente, el aumento de los receptores mGluRII en la amígdala lateral afectada por epilepsia podría ser un factor que contribuya al desarrollo de síntomas depresivos en pacientes con ELT Graebenitz *et al.* (2011), ya que los antagonistas de esos receptores tienen propiedades antidepressivas.

La regulación al alza de receptores glutamatérgicos en epilepsia probablemente desencadena que los mismos estén mayormente disponibles en la superficie neuronal y, por consiguiente, aumenten la excitabilidad neuronal mediada por el sistema glutamatérgico y faciliten la comorbilidad de ansiedad y depresión. Con base en lo anteriormente expuesto, se sugiere que la presencia o ausencia de A/D no es debida directamente a diferencias en el contenido tisular de AA excitadores en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF, sino a todos los cambios globales que suceden en la neurotransmisión excitadora en pacientes con epilepsia en los cuales está participando el incremento de la actividad excitadora cerebral.

7.3. Neurotransmisión inhibitoria de AA en la amígdala cerebral y su influencia en la ansiedad y depresión.

La reducción en la neurotransmisión inhibitoria es ampliamente reconocida como uno de los desencadenantes de epilepsia (Holmes & Ben-Ari, 2003). En nuestro estudio no evidenciamos cambios significativos en el contenido tisular de GABA en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF. Nuestro resultado contrasta con otros estudios en donde se ha reportado la disminución de GABA en otras áreas cerebrales de pacientes con ELT. Un estudio dio a conocer la disminución significativa de la liberación forzada de GABA en sinaptosomas cerebrales de neocorteza temporal de pacientes con ELT (Labiner *et al.*, 1999). Así mismo, se ha informado la reducción en la liberación de GABA a través de microdiálisis en el hipocampo de pacientes con ELT en el periodo ictal y postictal (During & Spencer, 1993). Se describió que el contenido

tisular de GABA en la corteza cerebral de pacientes con ELTF es menor cuando hay comorbilidad de A/D (Rocha *et al.*, 2015).

Se ha reconocido que las alteraciones en la neurotransmisión GABAérgica están implicadas en el desarrollo de epilepsia, debido a que mutaciones en genes que codifican subunidades del receptor a GABA_A se han asociado con varios síndromes epilépticos (Kang, 2017). En la amígdala cerebral de pacientes con ELT se ha encontrado una disminución en la expresión de las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\beta 2/3$ del receptor GABA_A (Stefanits *et al.*, 2019), así como una disminución de las subunidades GABA_AR $\alpha 1$, GABA_AR $\beta 3$ y GABA_BR1 (Jafarian *et al.*, 2019). La reducción general en la expresión de una subunidad de los receptores GABAérgicos A y B puede conducir a una disminución de la sensibilidad al GABA y comprometer la inhibición neuronal (Kang, 2017; Jafarian *et al.*, 2019). Por otro lado, se ha informado que la amígdala cerebral de pacientes con ELTF cuenta con una menor densidad de neuronas GABAérgicas (Yilmazer-Hanke *et al.*, 2016) debido a muerte neuronal por apoptosis (Jafarian *et al.*, 2019).

En el presente estudio no observamos cambios del contenido tisular de GABA en pacientes con ELTF. Sin embargo, se ha informado que en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF hay menos subunidades de receptores a GABA_{A/B} (Stefanits *et al.*, 2019; Jafarian *et al.*, 2019). Además, se identificó el aumento del radio Glu/GABA en pacientes con ELTF en comparación con el tejido control, lo que supone una disminución de GABA respecto a Glu en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF. El mecanismo que explica la disminución del radio Glu/GABA puede ser la disminución de la expresión de la enzima GAD65 (enzima que degrada Glu a GABA) en la amígdala de pacientes con ELTF (Jafarian *et al.*, 2019). Este acto provocaría la alteración del ciclo Glu/GABA-Gln, en donde habría menor conversión de Glu a GABA, conllevando a un efecto global de decremento de la inhibición neuronal mediada por GABA en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF. Este grupo de evidencias sugiere que la neurotransmisión inhibitoria en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF probablemente se encuentra reducida.

En relación con comorbilidades psiquiátricas en la epilepsia, se ha descrito la disminución del ARNm que codifica las subunidades $\alpha 1-6$, $\beta 1-3$ y γ GABA_A en ELTF asociada a ansiedad y depresión (Rocha *et al.*, 2015). Por otro lado, existe una unión elevada al receptor GABA_B que se encuentra en las capas corticales III-IV y V-VI, situación que puede representar un mecanismo compensatorio resultante de la deficiente neurotransmisión mediada por estos receptores en pacientes con ELT y comorbilidades psiquiátricas (Rocha *et al.*, 2015).

En el presente trabajo no identificamos cambios en el contenido tisular de GABA en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF con y sin A y/o D. En general, la neurotransmisión GABAérgica se encuentra afectada en pacientes con ELTF a diversos niveles de la neurotransmisión, dentro de las cuales se recalca la apoptosis de neuronas productoras de GABA (Jafarian *et al.*, 2019), la disminución en la expresión de subunidades del receptor GABA A y B (Rocha *et al.*, 2015; Jafarian *et al.*, 2019), la reducción de la expresión de la enzima productora de GABA a partir de Glu GAD65 (Jafarian *et al.*, 2019), así como la disminución del contenido tisular (Rocha *et al.*, 2015) y liberación de GABA durante las crisis epilépticas (During & Spencer, 1993). Todo ello sugiere una deficiente neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA en pacientes con epilepsia. La disminución de la neurotransmisión GABAérgica probablemente está presente en los trastornos psiquiátricos observados en la ELTF. Sin embargo, en la amígdala cerebral se necesitan estudios de liberación tisular y de receptores que respalden la idea de que la neurotransmisión GABAérgica participe en las comorbilidades psiquiátricas de la ELTF.

En nuestro estudio reportamos que en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF hay menor contenido tisular de Gli en comparación con el tejido control. Respecto a la Gli, estudios en modelos animales indican que induce un efecto inhibitorio (Straub, Köhling & Speckmann, 1997). Por otro lado, en pacientes con ELTF se ha detectado la sobreexpresión del transportador de recaptación GlyT1 en el hipocampo de pacientes con ELTF (Shen *et al.*, 2015). Esta situación probablemente condicionaría el decremento de la disponibilidad de Gli sináptica. En la presente tesis no encontramos cambios significativos en el contenido tisular de Gli en la amígdala cerebral de

pacientes con ELTF sin A y/o D y pacientes ELTF con A y/o D, respecto al tejido control. Sin embargo, un estudio reveló que la activación de los receptores de Gli en la habénula lateral evita los comportamientos similares a la ansiedad y la depresión en un modelo animal de abstinencia alcohólica (Li *et al.*, 2019).

En el presente estudio demostramos también que, los pacientes con ELTF, presentan un incremento significativo del contenido tisular de Tau en la amígdala cerebral en comparación con el tejido control, situación que no ocurrió en el grupo con EEMT. Se ha sugerido que la Tau reduce la actividad epiléptica (Oja & Kontro, 1983b). Sin embargo, la disminución de Tau cerebral no es siempre necesaria para la aparición de crisis epilépticas (Oja & Saransaari, 2013). Por otro lado, los pacientes con ELTF sin A y/o D presentan mayor contenido tisular de Tau respecto al tejido control, situación que no ocurre en los pacientes con ELTF con A y/o D. Además, el análisis de los factores clínicos en el presente estudio reveló que, en los pacientes con ELTF sin A y/o D, el incremento de Tau se correlaciona positivamente con una mayor edad de inicio de las crisis y negativamente con los años de duración de la epilepsia, es decir, los pacientes con menos años de duración de ELTF sin A/D y mayor edad de inicio de las crisis son aquellos que presentan un mayor contenido tisular de Tau en la amígdala cerebral.

Por otra parte, la disminución de Tau inducida por beta-alanina facilita las crisis epilépticas inducidas por inyecciones de ácido kaínico en ratas (Jin *et al.*, 2005).

Por otro lado, la Tau aumenta en la inducción de crisis convulsivas inducidas con pentilentetrazol (Maciejak *et al.*, 2010) y penicilina (Shen & Lai, 2002). Adicionalmente, la administración parenteral de Tau disminuye la expresión de las crisis convulsivas en diferentes modelos experimentales (Izumi *et al.*, 1987; Uemura *et al.*, 1991). El incremento de Tau ofrece neuroprotección contra la excitotoxicidad mediada por Glu (Wu *et al.*, 2005). Recordando que Tau es un ligando endógeno de receptores GABAérgicos y Glicinérgicos inhibitorios, el incremento de Tau en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF podría reflejar un mecanismo de protección en respuesta a la aparición de epilepsia.

En un estudio realizado en ratas con depresión por estrés leve e impredecible, se demostró que la Tau vía intraperitoneal mostró propiedades antidepresivas y la reducción de la ansiedad. Asimismo, se demostró que la taurina protegió la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 2, el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor neurotrófico derivado del cerebro, los cuales se encontraron reducidos en las ratas que padecían depresión (Wu *et al.*, 2017).

En modelos animales, la administración de Tau 100mg/kg vía intraperitoneal muestra efecto antidepresivo (Caletti *et al.*, 2012) y es neuroprotector (Caletti *et al.*, 2015).

El mecanismo antidepresivo de la Tau se ha asociado con la regulación a la baja de las hormonas del estrés y citocinas, efecto mediado a través de las vías Akt y ERK/BDNF (Kim *et al.*, 2020). Se ha especulado que la Tau ejerce efecto antidepresivo al proteger neuronas corticales de la pérdida de espinas dendríticas (Zhu *et al.*, 2022).

En modelos animales la Tau también desempeña acciones ansiolíticas (El Idrissi *et al.*, 2009; Jung & Kim, 2019; Park *et al.*, 2019; Fontana *et al.*, 2020). Además, mejora la homeostasis del K⁺, la función mitocondrial y atenúa los síntomas similares al trastorno de estrés postraumático (un tipo de trastorno de ansiedad) (Bhattacharjee *et al.*, 2021).

Se ha relacionado a la amígdala cerebral con la acción ansiolítica de la Tau (McCool & Chappell, 2007). Así mismo, la administración oral de Tau disminuye el comportamiento ansioso y las crisis epilépticas inducidas por estriquina, presumiblemente actuando sobre el receptor de Glicina (Zhang & Kim, 2007).

Varios estudios han informado sobre el potencial de la Tau contra la epilepsia, ansiedad y depresión, sin embargo, la administración enteral de Tau (300-8000 mg/día) no ha demostrado ser efectiva para disminuir las crisis en seres humanos (König *et al.*, 1977; Airaksinen *et al.*, 1980; Mongiovi, 1978). Probablemente los fracasos clínicos de la Tau se deban a baja biodisponibilidad además de la dificultad del compuesto para difundir al cerebro, puesto que los estudios en animales han empleado la administración parenteral de Tau.

Finalmente podemos concluir que, en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF, probablemente el daño neuronal a la amígdala cerebral, el incremento de la neurotransmisión excitatoria y el decremento de la neurotransmisión inhibitoria participan en la génesis de comorbilidades psiquiátricas y epilepsia, mismas que probablemente podrían ser contrarrestadas por el incremento de Tau tisular.

En el futuro deseamos que la Tau (o fármacos análogos de Tau) sea revalorizada en estudios clínicos/preclínicos que evalúen sus efectos administrada vía intranasal o parenteral. Así mismo, la evaluación terapéutica de Tau en asociación con otros fármacos antiepilépticos con propiedades antidepressivas y ansiolíticas. Todo ello podría aportar potenciales aplicaciones clínicas de Tau en pacientes con ELTF y comorbilidad psiquiátrica de ansiedad y depresión.

8. LIMITACIONES DE LA TESIS

La gran limitante del presente estudio es no haber dispuesto de tejido amigdalino in vivo proveniente de sujetos sanos. Sin embargo, el uso de tejido de autopsia proveniente de sujetos sanos representa una buena alternativa frente a la imposibilidad de obtener tejido de pacientes in vivo. De la misma manera, esta investigación no toma en cuenta la posible influencia de la lateralidad de la amígdala cerebral.

Así mismo, en la presente tesis no es posible descartar si la mediación con los distintos fármacos que recibieron los pacientes con ELTF como tratamiento a su epilepsia y comorbilidad de ansiedad y/o depresión presentan influencia en el contenido tisular de AA en la amígdala cerebral.

Otra limitante de importancia es la falta de conocimiento sobre la distribución del contenido tisular de los AA en la amígdala cerebral de autopsias y pacientes con ELTF, puesto que con la presente investigación no es posible determinar los porcentajes del contenido tisular de AA presentes en los compartimentos intra y extracelulares.

De la misma manera, nuestro estudio se limita a reportar las cantidades de AA presentes en la amígdala cerebral como estructura unitaria, debido a que no fue posible dividirla en los distintos núcleos que la conforman, y que, en la actualidad, se sabe que cada núcleo cumple distintos roles de la regulación emocional.

Por último, de esta investigación no es posible conocer de manera directa si los cambios en el contenido tisular de AA presentes en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF están implicados en un aumento o disminución de la neurotransmisión, esto debido a que no evaluamos la unión funcional de los AA con sus receptores neuronales ni la densidad de receptores a estos AA neurotransmisores.

9. PERSPECTIVAS DE LA TESIS

Como perspectivas derivadas de este trabajo de investigación se encuentran:

- Cuantificación del contenido tisular de AA en la amígdala cerebral de autopsias y pacientes con ELTF regionalizado por las distintas zonas que conforman a la amígdala cerebral.
- Ensayos de autorradiografía de receptores para la determinación de la densidad de receptores en autopsias, pacientes con ELTF con y sin comorbilidad psiquiátrica.
- Estudio de la expresión de subunidades de receptores para determinar la funcionalidad de estos en autopsias, pacientes con ELTF con y sin comorbilidad psiquiátrica.
- Análisis de liberación de AA neurotransmisores a través de sinaptosomas en autopsias y pacientes con ELTF con y sin comorbilidad psiquiátrica, así como estudios de microdiálisis en sujetos sanos y pacientes con ELTF con y sin comorbilidad psiquiátrica.
- Elucidar el efecto farmacológico de la administración aguda y crónica de Taurina y fármacos análogos de Taurina, vía intranasal y parenteral en modelos animales de ELT (kindling eléctrico de la amígdala y modelo de Litio-Pilocarpina), mediante pruebas de ansiedad (laberinto en cruz elevado y prueba de campo abierto) y depresión (prueba de consumo de sacarosa y nado forzado).

10. CONCLUSIONES

De la presente investigación se concluye que:

- I. Los pacientes con ELTF presentan mayor contenido tisular de aminoácidos excitadores (Gln y Glu) en la amígdala cerebral respecto al grupo control. Dicha situación representa una condición de hiperexcitabilidad cerebral en el tejido de pacientes con epilepsia.
- II. Los pacientes con ELTF presentan menor contenido tisular del aminoácido inhibidor Gli en la amígdala cerebral. Resultado que contribuye a la disminución de la neurotransmisión inhibitoria, lo que conlleva al aumento de hiperexcitabilidad cerebral presente en la epilepsia.
- III. La proporción de Gln/Glu y Glu/GABA se encuentra incrementada en el grupo de pacientes con ELTF respecto al grupo control. Ello sugiere alteraciones del ciclo glutamato/GABA-glutamina, mismas que favorecen la sobreproducción de Glu en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF.
- IV. Se observó incremento significativo del aminoácido inhibidor Tau en la amígdala cerebral de pacientes con ELTF respecto al grupo control. Situación que previamente ha sido sugerida como mecanismo compensatorio a la excesiva hiperexcitabilidad del tejido cerebral en epilepsia.
- V. En la amígdala cerebral de pacientes con ELTL se halló incremento significativo de Tau respecto al grupo control, esto no ocurre en el grupo de pacientes con EEMT. Interesantemente todos los pacientes con ansiedad y/o depresión son pacientes con EEMT.
- VI. La Tau tisular de la amígdala cerebral se encuentra incrementada significativamente en pacientes con ELTF sin A/D, pero no en pacientes con ELTF con A y/o D, respecto al grupo control. Esto podría significar que el incremento de Tau refleja un mecanismo protector contra la aparición de comorbilidad psiquiátrica de ansiedad y depresión en pacientes con ELTF sin A/D.
- VII. El aumento de Tau en la amígdala de los pacientes con ELTF sin A y/o D se correlaciona con una mayor edad de inicio de las crisis y una menor duración

de epilepsia. Hallazgo que sugiere que el incremento de Tau participa como un mecanismo protector contra la aparición de epilepsia y comorbilidad psiquiátrica de A/D.

- VIII. La amígdala cerebral representa un sustrato anatómico potencial que podría explicar las comorbilidades psiquiátricas observadas en pacientes con ELTF, en el cual, el daño neuronal causado por la epilepsia sea el desencadenante de una desregulación en la neurotransmisión, mismo que puede ser la base neuroquímica de la relación entre la epilepsia, ansiedad y depresión.

11.- REFERENCIAS

Adamec RE, Morgan HD. (1994). The effect of kindling of different nuclei in the left and right amygdala on anxiety in the rat. *Physiol Behav.* Jan;55(1):1-12. doi: [10.1016/0031-9384\(94\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90002-7)

Adolphs R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci.* Mar;1191(1):42-61. doi: [10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x)

Afífi & Bergman. (2006). Neuroanatomía funcional. *McGraw Hill*, segunda edición. pp. 280-296.

Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E, Paudel YN. (2021). Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci.* Jan 15;265:118826. doi: [10.1016/j.lfs.2020.118826](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118826)

Albrecht J, Schousboe A. (2005). Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: an update. *Neurochem Res.* Dec;30(12):1615-21. doi: [10.1007/s11064-005-8986-6](https://doi.org/10.1007/s11064-005-8986-6)

Albrecht, J., Sidoryk-Węgrzynowicz, M., Zielińska, M., & Aschner, M. (2010). Roles of glutamine in neurotransmission. *Neuron Glia Biology*, 6(4), 263-276. doi: <https://doi.org/10.1017/S1740925X11000093>

Albrecht J, Zielińska M. (2017). Mechanisms of Excessive Extracellular Glutamate Accumulation in Temporal Lobe Epilepsy. *Neurochem Res.* Jun;42(6):1724-1734. doi: [10.1007/s11064-016-2105-8](https://doi.org/10.1007/s11064-016-2105-8)

Al-Ghoul WM, Meeker RB, Greenwood RS. (1997). Amygdala kindling alters N-methyl-D-aspartate receptor subunit messenger RNA expression in the rat supraoptic nucleus. *Neuroscience.* Apr;77(4):985-92. doi: [10.1016/s0306-4522\(96\)00521-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(96)00521-0)

Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K. (2005) Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl).* Dec;210(5-6):343-52. doi: [10.1007/s00429-005-0025-5](https://doi.org/10.1007/s00429-005-0025-5)

Andersen JV, Schousboe A. (2022). Glial Glutamine Homeostasis in Health and Disease. *Neurochem Res.* Nov 2. doi: [10.1007/s11064-022-03771-1](https://doi.org/10.1007/s11064-022-03771-1)

Angus-Leppan Heather & Parsons Linda M. (2008). Epilepsy: epidemiology, classification and natural history, *Medicine. Epilepsy.* Volume 36, Issue 11, Pages 571-578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2008.08.003>

Aroniadou-Anderjaska, V., Fritsch, B., Qashu, F., & Braga, M. F. (2008). Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy research*, 78(2-3), 102–116. doi: [10.1016/j.eplepsyres.2007.11.011](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.11.011)

Aubrey, K. R., & Supplisson, S. (2018). Heterogeneous Signaling at GABA and Glycine Co-releasing Terminals. *Frontiers in synaptic neuroscience*, 10, 40. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2018.00040>

Babaev, O., Piletti Chatain, C., & Krueger-Burg, D. (2018). Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Experimental & molecular medicine*, 50(4), 1–16. doi: [10.1038/s12276-018-0063-8](https://doi.org/10.1038/s12276-018-0063-8)

Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. (2006) The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem.* Aug;98(3):641-53. doi: [10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x)

Banerjee, J., Banerjee Dixit, A., Tripathi, M., Sarkar, C., Gupta, Y. K., & Chandra, P. S. (2015). Enhanced endogenous activation of NMDA receptors in pyramidal neurons of hippocampal tissues from patients with mesial temporal lobe epilepsy: A mechanism of hyper excitation. *Epilepsy research*, 117, 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.08.007>

Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, Kanner AM, Caplan R, Plioplys S, Salpekar J, Dunn D, Austin J, Jones J; Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. (2008) Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav.* Suppl 1:S1-29. doi: [10.1016/j.yebeh.2008.04.005](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.04.005)

Beghi E. (2019) The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 54(2):185-191. doi: [10.1159/000503831](https://doi.org/10.1159/000503831)

Bennett MR, Balcar VJ. (1999) Forty years of amino acid transmission in the brain. *Neurochem Int*. Oct;35(4):269-80. Doi: [10.1016/s0197-0186\(99\)00068-6](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(99)00068-6)

Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux PM. (2011) Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother*. 11(6):861-76. doi: [10.1586/ern.11.51](https://doi.org/10.1586/ern.11.51)

Bhattacharjee A, Prajapati SK, Krishnamurthy S. (2021). Supplementation of taurine improves ionic homeostasis and mitochondrial function in the rats exhibiting post-traumatic stress disorder-like symptoms. *Eur J Pharmacol*. Oct 5;908:174361. doi: [10.1016/j.ejphar.2021.174361](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174361)

Biraben A, Taussig D, Thomas P, Even C, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P. (2001). Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70(2):186-91. doi: [10.1136/jnnp.70.2.186](https://doi.org/10.1136/jnnp.70.2.186)

Boluda, S., Seilhean, D., & Bielle, F. (2022). Neuropathology of the temporal lobe. *Handbook of clinical neurology*, 187, 407–427. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823493-8.00027-4>

Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC. (2003). GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry*. Aug;8(8):721-37, 715. doi: [10.1038/sj.mp.4001362](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001362)

Brown S and Schafer A. (1888). An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 179: 303–327.

Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bustos JA, Santivañez S, García HH, Nicoletti A; COHEMI Project Study Group. (2013). Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 31;7(10):e2480. doi: [10.1371/journal.pntd.0002480](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002480)

Buckingham SC, Robel S. (2013). Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment. *Neurochem Int.* Dec;63(7):696-701. doi: [10.1016/j.neuint.2013.01.027](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.01.027)

Caletti, G., Almeida, F. B., Agnes, G., Nin, M. S., Barros, H. M., & Gomez, R. (2015). Antidepressant dose of taurine increases mRNA expression of GABAA receptor $\alpha 2$ subunit and BDNF in the hippocampus of diabetic rats. *Behavioural brain research*, 283, 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.018>

Caletti, G., Olguins, D.B., Pedrollo, E.F. *et al.* (2012). Antidepressant effect of taurine in diabetic rats. *Amino Acids* **43**, 1525–1533 <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1226-x>

Cavus I, Kasoff WS, Cassaday MP, Jacob R, Gueorguieva R, Sherwin RS, Krystal JH, Spencer DD, Abi-Saab WM. (2005). Extracellular metabolites in the cortex and hippocampus of epileptic patients. *Ann Neurol.* Feb;57(2):226-35. doi: [10.1002/ana.20380](https://doi.org/10.1002/ana.20380)

Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, et al. (1993). Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology a*; 43: 1083-7. Doi: [10.1212/wnl.43.6.1083](https://doi.org/10.1212/wnl.43.6.1083)

Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, et al. (1993). MRI volumetric measurements of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology b*; 43:719-25. Doi: [10.1212/wnl.43.4.719](https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.719)

Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, et al. (1993). Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol c*; 34: 795-801. [10.1002/ana.410340607](https://doi.org/10.1002/ana.410340607)

Cendes F, Leproux F, Melanson D, Ethier R, Evans A, Peters T, et al. (1993). MRI of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy d. *J Comput Assist Tomogr d*; 17: 206-10. [10.1097/00004728-199303000-00008](https://doi.org/10.1097/00004728-199303000-00008)

Chapman WP, Schroeder HR, Guyer G, Brazier MAB, Fager C, Poppen JL. (1954). Physiological evidence concerning the importance of the amygdaloid nuclear region in the integration of circulating function and emotion in man. *Science* 129: 949–950.

Chen, S. D., Wang, Y. L., Liang, S. F., & Shaw, F. Z. (2016). Rapid Amygdala Kindling Causes Motor Seizure and Comorbidity of Anxiety- and Depression-Like Behaviors in Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 10, 129. doi: [10.3389/fnbeh.2016.00129](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00129)

Cheng, W., Rolls, E. T., Qiu, J., Xie, X., Lyu, W., Li, Y., Huang, C. C., Yang, A. C., Tsai, S. J., Lyu, F., Zhuang, K., Lin, C. P., Xie, P., & Feng, J. (2018). Functional connectivity of the human amygdala in health and in depression. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(6), 557–568. doi: [10.1093/scan/nsy032](https://doi.org/10.1093/scan/nsy032)

Choi-Kwon S, Chung C, Kim H, Lee S, Yoon S, Kho H, et al. (2003). Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. *Acta Neurol Scand*; 108:428–34. doi: [10.1046/j.1600-0404.2003.00151.x](https://doi.org/10.1046/j.1600-0404.2003.00151.x)

Chowdhury FA, O'Gorman RL, Nashef L, Elwes RD, Edden RA, Murdoch JB, Barker GJ, Richardson MP. (2015). Investigation of glutamine and GABA levels in patients with idiopathic generalized epilepsy using MEGAPRESS. *J Magn Reson Imaging*. Mar;41(3):694-9. doi: [10.1002/jmri.24611](https://doi.org/10.1002/jmri.24611)

Colangeli, R., Morena, M., Pittman, Q. J., Hill, M. N., & Teskey, G. C. (2020). Anandamide Signalling Augmentation Rescues Amygdala Synaptic Function and Comorbid Emotional Alterations in a Model of Epilepsy. *The Journal of Neuroscience*, JN–RM–0068–20. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0068-20.2020>.

Connors W. Barry (2017). En Fisiología médica de Boron & Boulpaep Ed.3º. ELSEVIER. pp 307-334.

Commission on classification and terminology of ILAE. (1989). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-399. doi: [10.1111 / j.1528-1157.1989.tb05316.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x)

Craske, M., Stein, M., Eley, T. et al. (2017). Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17024. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.24>

Curtis, D. R., Phillis, J. W., & Watkins, J. C. (1960). The chemical excitation of spinal neurones by certain acidic amino acids. *The Journal of physiology*, 150(3), 656–682. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1960.sp006410>

Curtis, D. R., & Watkins, J. C. (1960). The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids. *Journal of Neurochemistry*, 6(2), 117–141. doi:10.1111/j.1471-4159.1960.tb13458.x.

Curtis, D. R., & Watkins, J. C. (1963). Acidic amino acids with strong excitatory actions on mammalian neurones. *The Journal of physiology*, 166(1), 1–14. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1963.sp007087>.

Dalangin, R., Kim, A., & Campbell, R. E. (2020). The Role of Amino Acids in Neurotransmission and Fluorescent Tools for Their Detection. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6197. <https://doi.org/10.3390/ijms21176197>

Davis M. (1992) The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci.*;15:353-75. doi: [10.1146/annurev.ne.15.030192.002033](https://doi.org/10.1146/annurev.ne.15.030192.002033)

Dhaher R, Chen EC, Perez E, Rapuano A, Sandhu MRS, Gruenbaum SE, Deshpande K, Dai F, Zaveri HP, Eid T. (2020). Oral glutamine supplementation increases seizure severity in a rodent model of mesial temporal lobe epilepsy. *Nutr Neurosci.* Jan;25(1):64-69. doi: [10.1080/1028415X.2019.1708568](https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1708568)

During MJ, Spencer DD. (1993). Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet.* Jun 26;341(8861):1607-10. doi: [10.1016/0140-6736\(93\)90754-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90754-5)

Dutertre, S., Becker, C. M., & Betz, H. (2012). Inhibitory glycine receptors: an update. *The Journal of biological chemistry*, 287(48), 40216–40223. <https://doi.org/10.1074/jbc.R112.408229>.

Edeh J. & Toone B. (1987). Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry*. 151:95-101. doi: [10.1192/bjp.151.1.95](https://doi.org/10.1192/bjp.151.1.95)

El Idrissi, A., Boukarrou, L., Heany, W., Malliaros, G., Sangdee, C., & Neuwirth, L. (2009). Effects of taurine on anxiety-like and locomotor behavior of mice. *Advances in experimental medicine and biology*, 643, 207–215. https://doi.org/10.1007/978-0-387-75681-3_21

Ellison DW, Beal MF, Martin JB. (1987) Amino acid neurotransmitters in postmortem human brain analyzed by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Neurosci Methods*. Apr;19(4):305-15. doi: [10.1016/0165-0270\(87\)90073-2](https://doi.org/10.1016/0165-0270(87)90073-2)

Ende G. (2015). Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Relevance of Glutamate and GABA to Neuropsychology. *Neuropsychol Rev*. 25(3):315-25. doi: [10.1007/s11065-015-9295-8](https://doi.org/10.1007/s11065-015-9295-8)

Engel J Jr. (2001). Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*. 7(4):340-52. doi: [10.1177/107385840100700410](https://doi.org/10.1177/107385840100700410)

Engel J Jr, Shewmon DA. (1993). Overview: who should be considered a surgical candidate? In: Engel J Jr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven. p 23–34.

Engel J Jr, Williamson PD, Wieser HG. (1997) Mesial temporale lobe epilepsy. In Engel J, Pedley TA (Eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp. 2417–2426.

Etkin A, Wager TD. (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*. Oct;164(10):1476-88. doi: [10.1176/appi.ajp.2007.07030504](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504)

Fan, Y., Chou, M.-C., Liu, Y.-C., Liu, C.-K., Chen, C.-H., & Chen, S.-L. (2021). Intermittent Hypoxia Activates N-Methyl-D-Aspartate Receptors to Induce

Anxiety Behaviors in a Mouse Model of Sleep-Associated Apnea. *Molecular Neurobiology*. doi: [10.1007/s12035-021-02321-0](https://doi.org/10.1007/s12035-021-02321-0)

Feindel W, Rasmussen T. (1991) Temporal lobectomy with amygdalectomy and minimal hippocampal resection: review of 100 cases. *Can J Neurol Sci*. Nov;18(4 Suppl):603-5. doi: [10.1017/s0317167100032807](https://doi.org/10.1017/s0317167100032807)

Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, Bulloch AG, Jette N. (2013). Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 5;80(6):590-9. doi: [10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0).

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 55(4):475-82. doi: [10.1111/epi.12550](https://doi.org/10.1111/epi.12550)

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58(4):522-530. doi: [10.1111/epi.13670](https://doi.org/10.1111/epi.13670)

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, 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(4):470-2. doi: [10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x)

Fontana BD, Duarte T, Müller TE, Canzian J, Ziani PR, Mezzomo NJ, Parker MO, Rosemberg DB. (2020). Concomitant taurine exposure counteracts ethanol-induced changes in locomotor and anxiety-like responses in zebrafish. *Psychopharmacology (Berl)*. Mar;237(3):735-743. doi: [10.1007/s00213-019-05410-0](https://doi.org/10.1007/s00213-019-05410-0)

Fouillieux, C, Contreras, F, Rivera, M, Terán, A, & Velasco, M. (2004). Receptores de glutamato: Implicaciones terapéuticas. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 23(2), 99-108. Recuperado en 12 de febrero de 2023, de

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642004000200002&lng=es&tlng=es.

Francisco Eda S, Guedes RC. (2015). Neonatal taurine and alanine modulate anxiety-like behavior and decelerate cortical spreading depression in rats previously suckled under different litter sizes. *Amino Acids*. 47(11):2437-45. doi: [10.1007/s00726-015-2036-8](https://doi.org/10.1007/s00726-015-2036-8)

Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. (2004). The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. Oct;110(4):207-20. doi: [10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x)

Goddard GV. (1964). Functions of the amygdala. *Psychol Bull*. 62:89-109. doi: [10.1037/h0044853](https://doi.org/10.1037/h0044853)

Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*. 25(3):295-330. doi: [10.1016/0014-4886\(69\)90128-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90128-9)

Godlewska BR, Masaki C, Sharpley AL, Cowen PJ, Emir UE. (2018). Brain glutamate in medication-free depressed patients: a proton MRS study at 7 Tesla. *Psychol Med*. 48(10):1731-1737. doi: [10.1017/S0033291717003373](https://doi.org/10.1017/S0033291717003373)

González-Albo, M. C., Gómez-Utrero, E., Sánchez, A., Sola, R. G., & DeFelipe, J. (2001). Changes in the colocalization of glutamate ionotropic receptor subunits in the human epileptic temporal lobe cortex. *Experimental brain research*, 138(3), 398–402. <https://doi.org/10.1007/s002210100720>

González-Maeso J, Torre I, Rodríguez-Puertas R, García-Sevilla JA, Guimón J, Meana JJ. (2002) Effects of age, postmortem delay and storage time on receptor-mediated activation of G-proteins in human brain. *Neuropsychopharmacology*. Apr;26(4):468-78. doi: [10.1016/S0893-133X\(01\)00342-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00342-6)

Graebenitz S, Kedo O, Speckmann EJ, Gorji A, Panneck H, Hans V, Palomero-Gallagher N, Schleicher A, Zilles K, Pape HC. (2011). Interictal-like network activity

and receptor expression in the epileptic human lateral amygdala. *Brain*. Oct;134(Pt 10):2929-47. doi: [10.1093/brain/awr202](https://doi.org/10.1093/brain/awr202)

Graebenitz S, Lesting J, Sosulina L, Seidenbecher T, Pape HC. (2010). Alteration of NMDA receptor-mediated synaptic interactions in the lateral amygdala associated with seizure activity in a mouse model of chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. Sep;51(9):1754-62. doi: [10.1111/j.1528-1167.2010.02561.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02561.x)

GraphPad Prism version 8.0.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com.

Gruenbaum SE, Wang H, Zaveri HP, Tang AB, Lee TS, Eid T, Dhaher R. (2015). Inhibition of glutamine synthetase in the central nucleus of the amygdala induces anhedonic behavior and recurrent seizures in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. Oct;51:96-103. doi: [10.1016/j.yebeh.2015.07.015](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.015)

Hamamoto O, Tirapelli DPDC, Lizarte Neto FS, Freitas-Lima P, Saggiaro FP, Cirino MLA, Assirati JA Jr, Serafini LN, Velasco TR, Sakamoto AC, Carlotti CG Jr. (2020). Modulation of NMDA receptor by miR-219 in the amygdala and hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci*. Apr;74:180-186. doi: [10.1016/j.jocn.2020.02.024](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.02.024)

Hannesson DK, Pollock MS, Howland JG, Mohapel P, Wallace AE, Corcoran ME. (2008). Amygdaloid kindling is anxiogenic but fails to alter object recognition or spatial working memory in rats. *Epilepsy Behav*. Jul;13(1):52-61. doi: [10.1016/j.yebeh.2008.02.007](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.02.007)

Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. (2017). Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry*. 1;62(11):1310-6. doi: [10.1016/j.biopsych.2007.03.017](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.017)

Hasler G, Buchmann A, Haynes M, Müller ST, Ghisleni C, Brechbühl S, Tuura R. (2019). Association between prefrontal glutamine levels and neuroticism determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Transl Psychiatry*. Jun 18;9(1):170. doi: [10.1038/s41398-019-0500-z](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0500-z)

Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. (1998) Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med.* 12;338(7):429-34. doi: [10.1056/NEJM199802123380704](https://doi.org/10.1056/NEJM199802123380704)

Herring, B. E., Silm, K., Edwards, R. H., & Nicoll, R. A. (2015). Is Aspartate an Excitatory Neurotransmitter?. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(28), 10168–10171. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0524-15.2015>.

Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. (2000) Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol.*;47(2):246-9.

He C, Gong L, Yin Y, Yuan Y, Zhang H, Lv L, Zhang X, Soares JC, Zhang H, Xie C, Zhang Z. (2019). Amygdala connectivity mediates the association between anxiety and depression in patients with major depressive disorder. *Brain Imaging Behav.* 13(4):1146-1159. doi: [10.1007/s11682-018-9923-z](https://doi.org/10.1007/s11682-018-9923-z)

Helfer V, Deransart C, Marescaux C, Depaulis A. (1996). Amygdala kindling in the rat: anxiogenic-like consequences. *Neuroscience.* Aug;73(4):971-8. doi: [10.1016/0306-4522\(96\)00081-4](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00081-4)

Helms G, Ciumas C, Kyaga S, Savic I. (2006). Increased thalamus levels of glutamate and glutamine (Glx) in patients with idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Apr;77(4):489-94. doi: [10.1136/jnnp.2005.074682](https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074682)

Henderson AK, Galic MA, Teskey GC. (2009). Cortical kindling induces elevated levels of AMPA and GABA receptor subunit mRNA within the amygdala/piriform region and is associated with behavioral changes in the rat. *Epilepsy Behav.* Nov;16(3):404-10. doi: [10.1016/j.yebeh.2009.08.015](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.08.015)

Hingray, C., McGonigal, A., Kotwas, I. et al. (2019). The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 21, 40. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1029-9>.

Holmes, G., Ben-Ari, Y. (2003). Seizing hold of seizures. *Nat Med* 9, 994–996. <https://doi.org/10.1038/nm0803-994>

Holmes KH, Keele NB, Shinnick-Gallagher P. (1996). Loss of mGluR-mediated hyperpolarizations and increase in mGluR depolarizations in basolateral amygdala neurons in kindling-induced epilepsy. *J Neurophysiol.* Oct;76(4):2808-12. doi: [10.1152/jn.1996.76.4.2808](https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.4.2808)

Hu, P., Lu, Y., Pan, B. X., & Zhang, W. H. (2022). New Insights into the Pivotal Role of the Amygdala in Inflammation-Related Depression and Anxiety Disorder. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11076. <https://doi.org/10.3390/ijms231911076>

Hudson LP, Munoz DG, Miller L, McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT. (1993) Amygdaloid sclerosis in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 33:622-631

International League Against Epilepsy ILAE. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 30(4):389-99. doi: [10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x)

INEGI (2021) Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. Comunicado de prensa núm. 61/21. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf

Iovino L, Tremblay ME, Civiero L. (2020) Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *J Pharmacol Sci.* Nov;144(3):151-164. doi: 10.1016/j.jphs.2020.07.011.

Izumi, K., Yoshida, M., Koja, T., Munekata, E., Nakanishi, T., Fukuda, T. (1987). Taurine Inhibits Wet-Dog Shakes and Hippocampal Seizures Induced by Opioid Peptides in Rats. In: Huxtable, R.J., Franconi, F., Giotti, A. (eds) *The Biology of Taurine. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 217. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0405-8_24.

Jackson JH. (1888) On a particular variety of epilepsy (intellectual aura), one case with symptoms of organic brain disease. *Brain.* 11: 179. <https://doi.org/10.1093/brain/21.4.580>

Jafarian, M., Modarres Mousavi, S. M., Alipour, F., Aligholi, H., Noorbakhsh, F., Ghadipasha, M., Gharehdaghi, J., Kellinghaus, C., Kovac, S., Khaleghi Ghadiri, M., Meuth, S. G., Speckmann, E. J., Stummer, W., & Gorji, A. (2019). Cell injury and receptor expression in the epileptic human amygdala. *Neurobiology of disease*, *124*, 416–427. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.017>

Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, *517*(7534), 284–292. doi: [10.1038/nature14188](https://doi.org/10.1038/nature14188)

Jung, J. H., & Kim, S. J. (2019). Anxiolytic Action of Taurine via Intranasal Administration in Mice. *Biomolecules & therapeutics*, *27*(5), 450–456. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.218>

Jin, H. B., Li, B., Gu, J., Cheng, J. S., & Yang, R. (2005). Electro-acupuncture improves epileptic seizures induced by kainic acid in taurine-depletion rats. *Acupuncture & electro-therapeutics research*, *30*(3-4), 207–217. <https://doi.org/10.3727/036012905815901280>

Junna MR, Buechler R, Cohen-Gadol AA, Mandrekar J, Christianson T, Marsh WR, Meyer FB, Cascino GD. (2013). Prognostic importance of risk factors for temporal lobe epilepsy in patients undergoing surgical treatment. *Mayo Clin Proc.* *88*(4):332-6. doi: [10.1016/j.mayocp.2013.01.011](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.011). Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2013 May;*88*(5):532. Meyer, Frederic B [corrected to Meyer, Fredric B].

Kairiss EW, Racine RJ, Smith GK. (1984). The development of the interictal spike during kindling in the rat. *Brain Res.* *19*;322(1):101-10. doi: [10.1016/0006-8993\(84\)91185-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91185-5)

Kalkman HO. (2011). Circumstantial evidence for a role of glutamine-synthetase in suicide. *Med Hypotheses.* Jun;*76*(6):905-7. doi: [10.1016/j.mehy.2011.03.005](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.03.005)

Kang JQ. (2017). Defects at the crossroads of GABAergic signaling in generalized genetic epilepsies. *Epilepsy Res.* Nov;*137*:9-18. doi: [10.1016/j.epilepsyres.2017.08.013](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.08.013)

Kanner AM. (2009a). Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav.* May;15(1):83-7. doi: [10.1016/j.yebeh.2009.02.034](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.034)

Kanner AM. (2009b). Depression and epilepsy: do glucocorticoids and glutamate explain their relationship? *Curr Neurol Neurosci Rep.* Jul;9(4):307-12. doi: [10.1007/s11910-009-0046-1](https://doi.org/10.1007/s11910-009-0046-1)

Kanner AM. (2013). Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders? *Curr Opin Neurol.* Apr;26(2):208-13. doi: [10.1097/WCO.0b013e32835ee579](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee579)

Kanner AM. (2016). Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 12(2):106-16. doi: [10.1038/nrneurol.2015.243](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.243)

Kanner AM. (2017). Can Neurochemical Changes of Mood Disorders Explain the Increase Risk of Epilepsy or its Worse Seizure Control? *Neurochem Res.* Jul;42(7):2071-2076. doi: [10.1007/s11064-017-2331-8](https://doi.org/10.1007/s11064-017-2331-8)

Karolewicz B, Szebeni K, Gilmore T, Maciag D, Stockmeier CA, Ordway GA. (2009). Elevated levels of NR2A and PSD-95 in the lateral amygdala in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* Mar;12(2):143-53. doi: [10.1017/S1461145708008985](https://doi.org/10.1017/S1461145708008985)

Kilb W, Fukuda A. (2017). Taurine as an Essential Neuromodulator during Perinatal Cortical Development. *Front Cell Neurosci.* Oct 24;11:328. doi: [10.3389/fncel.2017.00328](https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00328)

Kim S, Hong KB, Kim S, Suh HJ, Jo K. (2020). Creatine and taurine mixtures alleviate depressive-like behaviour in *Drosophila melanogaster* and mice via regulating Akt and ERK/BDNF pathways. *Sci Rep.* Jul 9;10(1):11370. doi: [10.1038/s41598-020-68424-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68424-1)

Kleckner NW, Dingledine R. (1988) Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science.* Aug 12;241(4867):835-7. doi: 10.1126/science.2841759.

Klumpers, U.M., Veltman, D.J., Drent, M.L., Boellard, R., Comans, E.F., Meynen, G., Lammertsma, A.A., Hoogendijk, W.J., (2010). Reduced parahippocampal and lateral temporal GABA-A [11C]-flumazenil binding in major depression: preliminary results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37, 565e574. doi: [10.1007/s00259-009-1292-9](https://doi.org/10.1007/s00259-009-1292-9)

Kolbaev S, Draguhn A. (2008) Glutamine-induced membrane currents in cultured rat hippocampal neurons. *Eur J Neurosci.* Aug;28(3):535-45. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06365.x.

Kutlán, D. and Molnár-Perl, I. (2003). New aspects of the simultaneous analysis of amino acids and amines as their o-phthaldialdehyde derivatives by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 987 311 – 322.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 1: 1069-77.

Labiner DM, Yan CC, Weinand ME, Huxtable RJ. (1999). Disturbances of amino acids from temporal lobe synaptosomes in human complex partial epilepsy. *Neurochem Res.* 24(11):1379-83. doi: [10.1023/a:1022528522373](https://doi.org/10.1023/a:1022528522373)

Laine CM, Spitler KM, Mosher CP, Gothard KM. (2009) Behavioral triggers of skin conductance responses and their neural correlates in the primate amygdala. *J Neurophysiol.* Apr;101(4):1749-54. doi: [10.1152/jn.91110.2008](https://doi.org/10.1152/jn.91110.2008)

Lanteaume L, Khalifa S, Regis J, Marquis P, Chauvel P, Bartolomei F. (2007). Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala. *Cereb Cortex* 17:1307–1313. Doi: [10.1093/cercor/bhl041](https://doi.org/10.1093/cercor/bhl041)

Lau A, Tymianski M. (2010) Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch.* Jul;460(2):525-42. doi: 10.1007/s00424-010-0809-1.

LeDoux J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol.* Oct;23(4-5):727-38. doi: [10.1023/a:1025048802629](https://doi.org/10.1023/a:1025048802629)

Lehner M, Wislowska-Stanek A, Skorzewska A, Maciejak P, Szyndler J, Turzynska D, Sobolewska A, Krzascik P, Plaznik A. (2011). Expression of N-methyl-D-aspartate (R)(GluN2B) - subunits in the brain structures of rats selected for low and high anxiety. *J Physiol Pharmacol*. Aug;62(4):473-82.

Li, K., & Xu, E. (2008). The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development. *Neuroscience bulletin*, 24(3), 195–200. <https://doi.org/10.1007/s12264-008-0109-3>

Liu H, Sañuda-Peña MC, Harvey-White JD, Kalra S, Cohen SA. (1998). Determination of submicromolar concentrations of neurotransmitter amino acids by fluorescence detection using a modification of the 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl carbamate method for amino acid analysis. *J Chromatogr A*. 18;828(1-2):383-95. doi: [10.1016/s0021-9673\(98\)00836-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(98)00836-x)

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 193(1):265-75.

Lucas DR, Newhouse JP. (1957) The Toxic Effect of Sodium L-Glutamate on the Inner Layers of the Retina. *AMA Arch Ophthalmol*. 58(2):193–201. doi:10.1001/archopht.1957.00940010205006.

Maciejak P, Szyndler J, Turzyńska D, Sobolewska A, Bidziński A, Kołosowska K, Płaźnik A. (2010). Time course of changes in the concentrations of amino acids in the brain structures of pentylenetetrazole-kindled rats. *Brain Res*. Jun 25;1342:150-9. doi: [10.1016/j.brainres.2010.04.045](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.045)

Maes C, Hermans L, Pauwels L, Chalavi S, Leunissen I, Levin O, Cuypers K, Peeters R, Sunaert S, Mantini D, Puts NAJ, Edden RAE, Swinnen SP. (2018). Age-related differences in GABA levels are driven by bulk tissue changes. *Hum Brain Mapp*. Sep;39(9):3652-3662. doi: [10.1002/hbm.24201](https://doi.org/10.1002/hbm.24201)

Marsman A, Mandl RC, van den Heuvel MP, Boer VO, Wijnen JP, Klomp DW, Luijten PR, Hilleke E HP. (2013). Glutamate changes in healthy young adulthood. *Eur Neuropsychopharmacol*. Nov;23(11):1484-90. doi: [10.1016/j.euroneuro.2012.11.003](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.003)

McCool, B. A., & Chappell, A. (2007). Strychnine and taurine modulation of amygdala-associated anxiety-like behavior is 'state' dependent. *Behavioural brain research*, 178(1), 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.12.002>

McDonald AJ. Cortical pathways to the mammalian amygdala (1998). *Prog Neurobiol.* Jun;55(3):257-332. doi: [10.1016/s0301-0082\(98\)00003-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00003-3)

McHugh J.C., & Delanty N. (2008). Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *International Review of neurobiology*, 83, 11-26. doi: [10.1016/S0074-7742\(08\)00002-0](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)00002-0)

Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr.* 2000 Apr;130(4S Suppl):1007S-15S. doi: [10.1093/jn/130.4.1007S](https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1007S)

Meldrum BS, Akbar MT, Chapman AG. (1999). Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Res.* Sep;36(2-3):189-204. doi: [10.1016/s0920-1211\(99\)00051-0](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(99)00051-0)

Méndez-Armenta M, Nava-Ruíz C, Juárez-Rebollar D, Rodríguez-Martínez E, Gómez PY. (2014). Oxidative stress associated with neuronal apoptosis in experimental models of epilepsy. *Oxid Med Cell Longev.*;2014:293689. doi: [10.1155/2014/293689](https://doi.org/10.1155/2014/293689)

Miyazaki T, Nakajima W, Hatano M, Shibata Y, Kuroki Y, Arisawa T, Serizawa A, Sano A, Kogami S, Yamanoue T, Kimura K, Hirata Y, Takada Y, Ishiwata Y, Sonoda M, Tokunaga M, Seki C, Nagai Y, Minamimoto T, Kawamura K, Zhang MR, Ikegaya N, Iwasaki M, Kunii N, Kimura Y, Yamashita F, Taguri M, Tani H, Nagai N, Koizumi T, Nakajima S, Mimura M, Yuzaki M, Kato H, Higuchi M, Uchida H, Takahashi T. (2020). Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. *Nat Med.* Feb;26(2):281-288. doi: [10.1038/s41591-019-0723-9](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0723-9)

Miller LA, McLachlan RS, Bouwer MS, Hudson LP, Munoz MG (1994) Amygdalar sclerosis: preoperative indicators and outcome after temporal lobe lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1099–1105.

Minxha, J., Mosher, C., Morrow, J. K., Mamelak, A. N., Adolphs, R., Gothard, K. M., & Rutishauser, U. (2017). Fixations Gate Species-Specific Responses to Free Viewing of Faces in the Human and Macaque Amygdala. *Cell reports*, 18(4), 878–891. doi: [10.1016/j.celrep.2016.12.083](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.083)

Morrison SE, Salzman CD. (2010) Re-valuing the amygdala. *Curr Opin Neurobiol.* Apr;20(2):221-30. doi: [10.1016/j.conb.2010.02.007](https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.007)

Mula M, Kanner AM, Jetté N, Sander JW. (2021). Psychiatric Comorbidities in People With Epilepsy. *Neurol Clin Pract.* Apr;11(2):e112-e120. doi: [10.1212/CPJ.0000000000000874](https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000874)

Nazir, S., Farooq, R. K., Nasir, S., Hanif, R., & Javed, A. (2022). Therapeutic effect of Thymoquinone on behavioural response to UCMS and neuroinflammation in hippocampus and amygdala in BALB/c mice model. *Psychopharmacology*, 239(1), 47–58. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06038-9>

Noriega-Morales G, Shkurovich-Bialik P. (2020) Situación de la epilepsia en México y América Latina. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* 65(3):224-232. doi:10.35366/95680.

Oja, S.S., Kontro, P., (1983b). Free amino acids in epilepsy: possible role of taurine. *Acta Neurol. Scand.* 67 (Suppl. 93), 5—20.

Oja SS, Saransaari P. (2013) Taurine and epilepsy. *Epilepsy Res.* May;104(3):187-94. doi: [10.1016/j.epilepsyres.2013.01.010](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.01.010)

Oja SS, Saransaari P. (2017). Significance of Taurine in the Brain. *Adv Exp Med Biol.*;975 Pt 1:89-94. doi: [10.1007/978-94-024-1079-2_8](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_8)

Olloquequi J, Cornejo-Córdova E, Verdaguer E, Soriano FX, Binvignat O, Auladell C, Camins A. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *J Psychopharmacol.* 2018 Mar;32(3):265-275. doi: [10.1177/0269881118754680](https://doi.org/10.1177/0269881118754680)

Olney J.W., Lawrence G. Sharpe, Ralph D. Feigin. (1972). Glutamate-Induced Brain Damage in Infant Primates, *Journal of Neuropathology & Experimental*

Neurology, Volume 31, Issue 3, Pages 464–488, <https://doi.org/10.1097/00005072-197207000-00006>.

Pabba M. (2013). Evolutionary development of the amygdaloid complex. *Frontiers in neuroanatomy*, 7, 27. doi: [10.3389/fnana.2013.00027](https://doi.org/10.3389/fnana.2013.00027)

Park, E., Elidrissi, A., Schuller-Levis, G., & Chadman, K. K. (2019). Taurine Partially Improves Abnormal Anxiety in Taurine-Deficient Mice. *Advances in experimental medicine and biology*, 1155, 905–921. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8023-5_76

Pasantes-Morales H. (2017). Taurine Homeostasis and Volume Control. *Adv Neurobiol.*;16:33-53. doi: [10.1007/978-3-319-55769-4_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-55769-4_3)

Penfield, W. (1954). Temporal lobe epilepsy. *British Journal of Surgery*, 41(168), 337–343. <https://doi.org/10.1002/bjs.18004116802>

Peng WF, Ding J, Li X, Fan F, Zhang QQ, Wang X. (2016). N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit involved in depression-like behaviours in lithium chloride-pilocarpine chronic rat epilepsy model. *Epilepsy Res.* Jan;119:77-85. doi: [10.1016/j.eplepsyres.2015.09.013](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.09.013)

Peng WF, Ding J, Mao LY, Li X, Liang L, Chen CZ, Cheng WZ, Fan W, Wang X. (2013). Increased ratio of glutamate/glutamine to creatine in the right hippocampus contributes to depressive symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* Oct;29(1):144-9. doi: [10.1016/j.yebeh.2013.07.004](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.004)

Perry EK, Perry RH. (1983). Human brain neurochemistry - some postmortem problems. *Life Sci.* Oct 31;33(18):1733-43. doi: [10.1016/0024-3205\(83\)90680-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90680-x)

Perry TL, Hansen S. (1981). Amino acid abnormalities in epileptogenic foci. *Neurology*. 31(7):872-6. doi: [10.1212/wnl.31.7.872](https://doi.org/10.1212/wnl.31.7.872)

Pitkänen A, Tuunanen J, Kälviäinen R, Partanen K, Salmenperä T. (1998). Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* Sep;32(1-2):233-53. doi: [10.1016/s0920-1211\(98\)00055-2](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(98)00055-2)

Pittau F, Bisulli F, Mai R, Fares JE, Vignatelli L, Labate A, Naldi I, Avoni P, Parmeggiani A, Santucci M, Capannelli D, Di Vito L, Gambardella A, Baruzzi A, Tinuper P. (2009). Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 50 Suppl 1:41-4. doi: [10.1111/j.1528-1167.2008.01969.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01969.x)

Programa Prioritario de Epilepsia. (2018). Retrieved August 20, 2022, from <http://www.epilepsiamexico.gob.mx/info-paciente.html>

Qiao Juan, Tao Shiwan, Wang Xinyi, Shi Jiabo, Chen Yu, Tian Shui, Yao Zhijian, Lu Qing. (2020). Brain functional abnormalities in the amygdala subregions is associated with anxious depression. *Journal of Affective Disorders*. 276, 653-659. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.077>

Racine R.J., Paxinos G., Mosher J.M., Kairiss E.W. (1988). The effects of various lesions and knife-cuts on septal and amygdala kindling in the rat. *Brain Research*. 454, 264-274. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90826-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90826-8)

Rajkowska, G., O'Dwyer, G., Teleki, Z., Stockmeier, C.A., Miguel-Hildago, J.J., (2007). GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology* 32, 471e482. doi: [10.1038 / sj.npp.1301234](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301234)

Rainnie DG, Asprodini EK, Shinnick-Gallagher P. (1992). Kindling-induced long-lasting changes in synaptic transmission in the basolateral amygdala. *J Neurophysiol*. Feb;67(2):443-54. doi: [10.1152/jn.1992.67.2.443](https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.2.443)

Ren E, Curia G. (2021). Synaptic Reshaping and Neuronal Outcomes in the Temporal Lobe Epilepsy. *Int J Mol Sci*. Apr 8;22(8):3860. doi: [10.3390/ijms22083860](https://doi.org/10.3390/ijms22083860)

Riaza Bermudo-Soriano C, Perez-Rodriguez MM, Vaquero-Lorenzo C, Baca-Garcia E. (2012). New perspectives in glutamate and anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*. Feb;100(4):752-74. doi: [10.1016/j.pbb.2011.04.010](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.04.010)

Ripps, H., & Shen, W. (2012). Review: taurine: a "very essential" amino acid. *Molecular vision*, 18, 2673–2686.

Rocha L, Alonso-Vanegas M, Orozco-Suárez S, Alcántara-González D, Cruzblanca H, Castro E. (2014). Do certain signal transduction mechanisms explain the comorbidity of epilepsy and mood disorders? *Epilepsy Behav.* Sep;38:25-31. doi: [10.1016/j.yebeh.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.01.001)

Rocha L, Alonso-Vanegas M, Martínez-Juárez IE, Orozco-Suárez S, Escalante-Santiago D, Feria-Romero IA, Zavala-Tecuapetla C, Cisneros-Franco JM, Buentello-García RM, Cienfuegos J. (2015). GABAergic alterations in neocortex of patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy can explain the comorbidity of anxiety and depression: the potential impact of clinical factors. *Front Cell Neurosci.* 5;8:442. doi: [10.3389/fncel.2014.00442](https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00442)

Rodríguez-Puertas R, Pascual J, Pazos A. (1996). Effects of freezing storage time on the density of muscarinic receptors in the human postmortem brain: an autoradiographic study in control and Alzheimer's disease brain tissues. *Brain Res.* Jul 22;728(1):65-71. doi: [10.1016/0006-8993\(96\)00385-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00385-x)

Rosenkranz, J. A., Venheim, E. R., & Padival, M. (2010). Chronic stress causes amygdala hyperexcitability in rodents. *Biological psychiatry*, 67(12), 1128–1136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.008>

Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. (2003). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev.* 83(3):803-34. doi: [10.1152/physrev.00002.2003](https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003)

Salgado PC, Yasuda CL, Cendes F. (2010) Neuroimaging changes in mesial temporal lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. *Epilepsy Behav.* 19(3):422-7. doi: [10.1016/j.yebeh.2010.08.012](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.08.012)

Sano K, Malamud N. (1953). Clinical significance of sclerosis of the cornu ammonis: ictal psychic phenomena. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 70(1):40-53. doi: [10.1001/archneurpsyc.1953.02320310046003](https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1953.02320310046003)

Saransaari P., Oja S.S. (2008) Taurine in Neurotransmission. In: Lajtha A., Vizi E.S. (eds) *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30382-6_13

Sato, T., Mori, N. and Kumashiro, H., (1985). A new model of epileptic seizure utilizing the additive excitatory activity by combining two excitatory amino acids, *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 39 431-432.

Satterthwaite, T. D., Cook, P. A., Bruce, S. E., Conway, C., Mikkelsen, E., Satchell, E., Vandekar, S. N., Durbin, T., Shinohara, R. T., & Sheline, Y. I. (2016). Dimensional depression severity in women with major depression and post-traumatic stress disorder correlates with fronto-amygdalar hypoconnectivity. *Molecular psychiatry*, 21(7), 894–902. doi: [10.1038/mp.2015.149](https://doi.org/10.1038/mp.2015.149)

Savic I, Thomas AM, Ke Y, Curran J, Fried I, Engel J Jr. (2000). In vivo measurements of glutamine + glutamate (Glx) and N-acetyl aspartate (NAA) levels in human partial epilepsy. *Acta Neurol Scand.* Sep;102(3):179-88. doi: [10.1034/j.1600-0404.2000.102003179.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.102003179.x)

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 58(4):512-521. doi: [10.1111/epi.13709](https://doi.org/10.1111/epi.13709)

Sharifi G, Hallajnejad M, Dastgheib SS, Lotfinia M, Mirghaed OR, Amin AM. (2021) Clinical outcome of selective amygdalectomy in a series of patients with resistant temporal lobe epilepsy. *Surg Neurol Int.* Nov 23;12:575. doi: [10.25259/SNI_199_2021](https://doi.org/10.25259/SNI_199_2021). Erratum in: *Surg Neurol Int.* 2022 Jan 18;13:18.

Sheline YI. (2003). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry.* 1;54(3):338-52. doi: [10.1016/s0006-3223\(03\)00347-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00347-0)

Sheline YI, Gado MH, Price JL. (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport.* 22;9(9):2023-8. doi: [10.1097/00001756-199806220-00021](https://doi.org/10.1097/00001756-199806220-00021)

Shen, Y., Lai, Y.J., (2002). In vivo microdialysis study of excitatory and inhibitory amino acid levels in the hippocampus following penicillin-induced seizures in mature rats. *Acta Paediatr.* Taiwan 43, 313—318.

Shen, H. Y., van Vliet, E. A., Bright, K. A., Hanthorn, M., Lytle, N. K., Gorter, J., Aronica, E., & Boison, D. (2015). Glycine transporter 1 is a target for the treatment of epilepsy. *Neuropharmacology*, 99, 554–565. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.031>

Sherwin A, Robitaille Y, Quesney F, Olivier A, Villemure J, Leblanc R, Feindel W, Andermann E, Gotman J, Andermann F, et al. (1988). Excitatory amino acids are elevated in human epileptic cerebral cortex. *Neurology*. 38(6):920-3. doi: [10.1212/wnl.38.6.920](https://doi.org/10.1212/wnl.38.6.920)

Shin RS, Anisman H, Merali Z, McIntyre DC. (2002). Changes in extracellular levels of amygdala amino acids in genetically fast and slow kindling rat strains. *Brain Res*. Aug 9;946(1):31-42. doi: [10.1016/s0006-8993\(02\)02821-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02821-4)

Schubert M, Albrecht D. Activation of kainate GLU(K5) transmission rescues kindling-induced impairment of LTP in the rat lateral amygdala. (2008). *Neuropsychopharmacology*. Sep;33(10):2524-35. doi: [10.1038/sj.npp.1301633](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301633)

Skidmore CT. (2016). Adult Focal Epilepsies. Continuum (Minneapolis, Minn). 221 *Epilepsy*:94-115. doi: [10.1212/CON.0000000000000290](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000290)

Stefanits H, Milenkovic I, Mahr N, Patariaia E, Baumgartner C, Hainfellner JA, Kovacs GG, Kasprian G, Sieghart W, Yilmazer-Hanke D, Czech T. (2019). Alterations in GABAA Receptor Subunit Expression in the Amygdala and Entorhinal Cortex in Human Temporal Lobe Epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. Nov 1;78(11):1022-1048. doi: [10.1093/jnen/nlz085](https://doi.org/10.1093/jnen/nlz085)

Straub H, Köhling R, Speckmann EJ. (1997). Strychnine-induced epileptiform activity in hippocampal and neocortical slice preparations: suppression by the organic calcium antagonists verapamil and flunarizine. *Brain Res*. Oct 31;773(1-2):173-80. doi: [10.1016/s0006-8993\(97\)00933-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00933-5)

Tani H, Bandrowski AE, Parada I, Wynn M, Huguenard JR, Prince DA, Reimer RJ. (2007). Modulation of epileptiform activity by glutamine and system A transport in a model of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*. Feb;25(2):230-8. doi: [10.1016/j.nbd.2006.08.025](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.08.025)

Tsang SW, Vinters HV, Cummings JL, Wong PT, Chen CP, Lai MK. (2008). Alterations in NMDA receptor subunit densities and ligand binding to glycine recognition sites are associated with chronic anxiety in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. Oct;29(10):1524-32. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.014](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.014)

Tebartz van Elst L, Groffmann M, Ebert D, Schulze-Bonhage A. (2009). Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*. Sep;16(1):105-12. doi: [10.1016/j.yebeh.2009.06.009](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.06.009)

Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Thompson PJ, Trimble MR. (2000). Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala. *Brain*. Feb;123 (Pt 2):234-43. doi: [10.1093/brain/123.2.234](https://doi.org/10.1093/brain/123.2.234)

Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Trimble MR. (1999). Amygdala enlargement in dysthymia--a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry*. Dec 15;46(12):1614-23. doi: [10.1016/s0006-3223\(99\)00212-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00212-7)

Télliez-Zenteno José Francisco & Diana Ladino Lady. (2013). Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *REV NEUROL*. 56:229-242. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5604.2012661>

Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. (2007). Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 48(12):2336-44. doi: [10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x)

Thom M. (2014). Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathology and applied neurobiology*, 40(5), 520–543. <https://doi.org/10.1111/nan.12150>

Thomas PM, Phillips JP, Delanty N, O'Connor WT. (2003). Elevated extracellular levels of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid within the intraoperative, spontaneously epileptiform human hippocampus. *Epilepsy Res*. Apr;54(1):73-9. doi: [10.1016/s0920-1211\(03\)00035-4](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(03)00035-4)

Thomas PM, Phillips JP, O'Connor WT. (2005). Microdialysis of the lateral and medial temporal lobe during temporal lobe epilepsy surgery. *Surg Neurol.* Jan;63(1):70-9; discussion 79. doi: [10.1016/j.surneu.2004.02.031](https://doi.org/10.1016/j.surneu.2004.02.031)

Torta R, Keller R. (1999). Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia.* 40 Suppl 10:S2-20. doi: [10.1111/j.1528-1157.1999.tb00883.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00883.x)

Uemura S, Ienaga K, Higashiura K, Kimura H. (1991). Effects of intraamygdaloid injection of taurine and valyltaurine on amygdaloid kindled seizure in rats. *Jpn J Psychiatry Neurol.* Jun;45(2):383-5. doi: [10.1111/j.1440-1819.1991.tb02496.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1991.tb02496.x)

Valdivieso C, Oscar F, Mota G, Verónica, Velasco M, Ana L, Figueroa P, Esteban, Criales C, José Luis, & Cardoso Ramón, Manuel. (2005). Esclerosis temporal mesial. *Gaceta médica de México, 141(6)*, 539-540. Recuperado en 12 de julio de 2023, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000600014&lng=es&tlng=es.

Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nature reviews. Neurology*, 7(1), 31–40. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.178>

Vibholm AK, Dietz MJ, Beniczky S, Christensen J, Højlund A, Jacobsen J, Bender D, Møller A, Brooks DJ. (2021). Activated N-methyl-D-aspartate receptor ion channels detected in focal epilepsy with [18 F]GE-179 positron emission tomography. *Epilepsia.* Dec;62(12):2899-2908. doi: [10.1111/epi.17074](https://doi.org/10.1111/epi.17074)

Volcy-Gómez M. (2004). Mesial temporal lobe epilepsy: its physiopathology, clinical characteristics, treatment, and prognosis. *Rev Neurol.* 38 (7): 663-667. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.3807.2003398>

Vos T, *et al.* (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 15;380(9859):2163-96. doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2). Erratum in: *Lancet.* 2013 Feb 23;381(9867):628.

Waelsch H. (1951) Glutamic acid and cerebral function *Adv. Prot. Chem.*, 6 (1951), pp. 299-341. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60506-9](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60506-9).

Werman, R. (1966). A review — critical for identification of a central nervous system transmitter. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 18(4), 745–766. doi: [10.1016/0010-406x\(66\)90209-x](https://doi.org/10.1016/0010-406x(66)90209-x)

Wilson CL, Maidment NT, Shomer MH, Behnke EJ, Ackerson L, Fried I, Engel J Jr. (1996). Comparison of seizure related amino acid release in human epileptic hippocampus versus a chronic, kainate rat model of hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res.* 26(1):245-54. doi: [10.1016/s0920-1211\(96\)00057-5](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(96)00057-5)

Wong CG, Bottiglieri T, Snead OC 3rd. (2003) GABA, gamma-hydroxybutyric acid, and neurological disease. *Ann Neurol.*;54 Suppl 6:S3-12. doi: 10.1002/ana.10696.

World Health Organization, 2003. Investing In Mental Health. http://www.who.int/mental_health/media/investing_mnh.pdf.

World Health Organization. Epilepsy. (20 de junio de 2019). Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

Wu G. (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids.* May;37(1):1-17. doi: [10.1007/s00726-009-0269-0](https://doi.org/10.1007/s00726-009-0269-0)

Wu, G. F., Ren, S., Tang, R. Y., Xu, C., Zhou, J. Q., Lin, S. M., Feng, Y., Yang, Q. H., Hu, J. M., & Yang, J. C. (2017). Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Scientific reports*, 7(1), 4989. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05051-3>

Wu H, Jin Y, Wei J, Jin H, Sha D, Wu JY. (2005). Mode of action of taurine as a neuroprotector. *Brain Res.* Mar 21;1038(2):123-31. doi: [10.1016/j.brainres.2005.01.058](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.01.058)

Yilmazer-Hanke D, O'Loughlin E, McDermott K. (2016). Contribution of amygdala pathology to comorbid emotional disturbances in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Res.* Jun;94(6):486-503. doi: [10.1002/jnr.23689](https://doi.org/10.1002/jnr.23689)

Yoo HC, Yu YC, Sung Y, Han JM. (2020). Glutamine reliance in cell metabolism. *Exp Mol Med*. Sep;52(9):1496-1516. doi: [10.1038/s12276-020-00504-8](https://doi.org/10.1038/s12276-020-00504-8)

Yue, J., Wang, X. S., Guo, Y. Y., Zheng, K. Y., Liu, H. Y., Hu, L. N., Zhao, M. G., & Liu, S. B. (2018). Anxiolytic effect of CPEB1 knockdown on the amygdala of a mouse model of inflammatory pain. *Brain research bulletin*, 137, 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.12.002>

Zafra F, Ibáñez I, Bartolomé-Martín D, Piniella D, Arribas-Blázquez M, Giménez C. (2017). Glycine Transporters and Its Coupling with NMDA Receptors. *Adv Neurobiol.*;16:55-83. doi: [10.1007/978-3-319-55769-4_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-55769-4_4)

Zhang, C. G., & Kim, S. J. (2007). Taurine induces anti-anxiety by activating strychnine-sensitive glycine receptor in vivo. *Annals of nutrition & metabolism*, 51(4), 379–386. Doi: [10.1159/000107687](https://doi.org/10.1159/000107687)

Zhang, Y. P., Wang, H. Y., Zhang, C., Liu, B. P., Peng, Z. L., Li, Y. Y., Liu, F. M., & Song, C. (2018). Mifepristone attenuates depression-like changes induced by chronic central administration of interleukin-1 β in rats. *Behavioural brain research*, 347, 436–445. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.033>

Zheng, Z. H., Tu, J. L., Li, X. H., Hua, Q., Liu, W. Z., Liu, Y., Pan, B. X., Hu, P., & Zhang, W. H. (2021). Neuroinflammation induces anxiety- and depressive-like behavior by modulating neuronal plasticity in the basolateral amygdala. *Brain, behavior, and immunity*, 91, 505–518. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.007>

Zhu Y, Wang R, Fan Z, Luo D, Cai G, Li X, Han J, Zhuo L, Zhang L, Zhang H, Li Y, Wu S. (2022). Taurine Alleviates Chronic Social Defeat Stress-Induced Depression by Protecting Cortical Neurons from Dendritic Spine Loss. *Cell Mol Neurobiol*. Apr 18. doi: [10.1007/s10571-022-01218-3](https://doi.org/10.1007/s10571-022-01218-3)

12. ANEXOS.

9.1 Cursos.

1) Curso online “Explorando la Epilepsia”.

Certificado de conocimientos sobre Epilepsia



2) Curso online “Epilepsia: lo que debo saber”.



9.2 Actividades de divulgación científica.

1) Publicación del artículo de divulgación “Fisiopatología de la enfermedad Covid-19” en la revista de divulgación científica del Estado de Morelos “Hypatia”.



Cuatlaningo, Puebla; a 6 de agosto de 2020

Mtro. José Francisco Pulido Macías
Director General del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Morelos
Editor de la revista Hypatia

PRESENTE

Por medio de la presente cedo los derechos de autoría al Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Morelos, sectorizado a la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología del Poder Ejecutivo del Estado de Morelos, la propiedad literaria de la colaboración titulada: “Fisiopatología de la enfermedad COVID-19” que se publicará en la revista de divulgación *Hypatia* Núm. 64, en la cual el material tiene fines de contribuir a la divulgación científico-tecnológica.

Atentamente



Joaquín Hernández Román

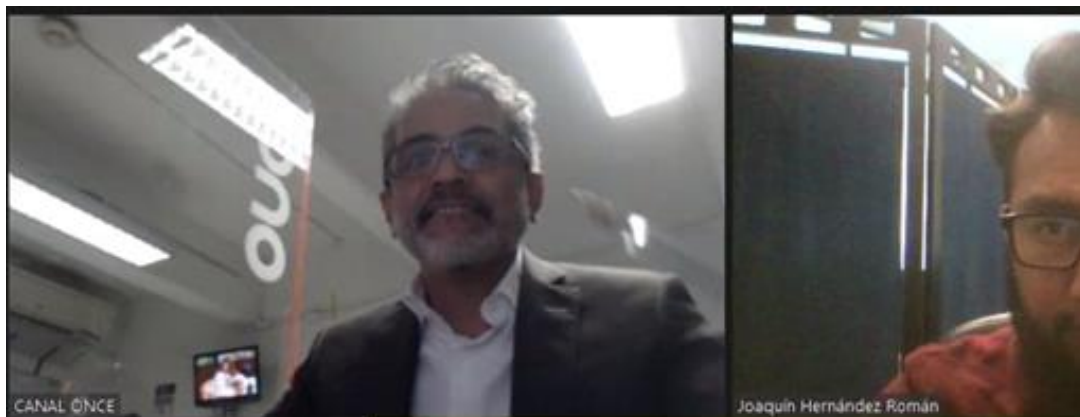
2) Participación como moderador en el debate científico de la semana mundial del espacio.



3) Participación en el programa “De la A a la Z, Puebla en Casa”. Contando mi experiencia al recibir el Premio Estatal de la Juventud del Estado de Puebla, categoría B “Logro académico, ciencia y tecnología”. Emisión 169, 12 de enero de 2021



4) Participación en la cápsula “Ciencia y tecnología” de Once Noticias. Contando mi experiencia en el Nobel Prize Dialogue Latin America and the Caribbean. Entrevistado por el periodista: Carlos Guevara Casas. 19 de noviembre de 2021.



5) Participación en el programa “Curio ciencias” de UAH-radio. ¿Cómo es el proceso de investigación farmacológica? 7 de abril de 2022.

UAH RADIO
Conectándote con el conocimiento...

UNIVERSIDAD DE AMÉRICA

Jueves
7 de abril
6:00pm

SINTONIZA EL PROGRAMA:
TEMA: ¿Cómo es el proceso de investigación farmacológica?
INVITADO: Joaquín Hernández Román

Curio ciencias
Con: Omar y Liz

2° Calle de Matamoras #12 Col. Centro, Chignahuapan, Pue. ☎ (797) 97 11 58 📞 797 111 87 08 🌐 UniAlianzaHispana 📷 unialianzahispana

6) Impartición de una conferencia a los alumnos del “Bachillerato Anexo a la Normal Superior del Estado de Puebla”, sobre los daños a la salud ocasionados por adicción a metanfetaminas. 4 de mayo de 2023.

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN DEL ESTADO DE PUEBLA
ENSEP

EL BACHILLERATO ANEXO A LA NORMAL SUPERIOR DEL EDO.

ENTREGA EL PRESENTE

RECONOCIMIENTO

AL MTR. EN NEUROLOGÍA JOAQUÍN HERNÁNDEZ ROMÁN

POR SU PARTICIPACIÓN LA CONFERENCIA IMPARTIDA A LA COMUNIDAD ESCOLAR TITULADA METANFETAMINA “TE ENGANCHÁ”

“EDUCACIÓN DE CALIDAD COMPROMISO CON LA VIDA”
CUATRO DÍAS HEROICA PUEBLA DE ZARAGOZA A 04 DE MAYO DE 2023

PEDRO CRUZ SEDEÑO
DIRECTOR

7) Publicación del artículo de divulgación “La enfermedad de Parkinson” en la “GACETA USEP” No. XIII, abril 2023 .



La enfermedad de Parkinson: EL MAL MOTOR CRECIENTE DEL SIGLO XXI

Hernández Román Joaquín¹
Torija Ponce María de los Ángeles²
Díaz Castillo Jahzeel³

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes a nivel global, misma que conlleva al desarrollo de altas tasas de discapacidad y necesidades de atención para quienes la padecen, debido a las limitaciones de movilidad y otras restricciones en numerosas esferas de la vida. Al presente, se desconoce con exactitud la causa de la enfermedad, sin embargo, las investigaciones recientes apuntan a una compleja interacción entre factores genéticos y la exposición a factores ambientales. La EP no tiene cura, en la actualidad el tratamiento se basa en métodos farmacológicos y quirúrgicos.

Desde 1997, cada 11 de abril se conmemora el día mundial de la Enfermedad de Parkinson, como homenaje al natalicio del neurólogo británico, James Parkinson, quien describió la enfermedad. La importancia de la EP radica en ser reconocido por la OMS como el segundo trastorno neurodegenerativo más común, solamente por detrás de la enfermedad de Alzheimer. (Dexter & Jenner, 2013).

1. Presidente de la Academia de Farmacología, Universidad de la Salud del Estado de Puebla.
2. Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad de la Salud del Estado de Puebla.
3. Médico Residente de Inmunología Clínica y Alergia, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE

9.3 Actividades de retribución social.

1) Organizador y co-patrocinador de una jornada de salud gratuita como retribución social a la beca de maestría del CONACYT.



Constancia de actividades de retribución social

Actividad 1. **Jornada de salud en el pueblo de la Trinidad Sanctórum, Cautlancingo, Puebla.**

Descripción de la actividad: **Organizador de la jornada de salud.**

Fecha de inicio: **09 de abril de 2022**

Fecha de término: **09 de abril de 2022**

Institución en la que se realizó la actividad: **Presidencia Auxiliar Ignacio Romero Vargas.**

Nombre del responsable de supervisar la actividad: **Lic. José Enrique Matamoros García.**

Cargo del responsable de supervisar la actividad: **Presidente Auxiliar**

Datos de contacto del responsable de la actividad: **presiauxiliariv2025@gmail.com**

Descripción del impacto social de la actividad: **Jornada de salud comunitaria gratuita con los servicios de: consulta médica general y de especialidad, consulta nutricional, fisioterapia, atención de enfermería, examen de la vista, aplicación de flúor dental, análisis clínicos y talleres de prevención de la violencia intrafamiliar.**


Joaquín Hernández Román
916448


Dr. Emilio Javier Galván Espinosa

CINVESTAV
FARMACOBIOLOGIA
COORDINACION
ACADEMICA


**Puebla**
Lic. José Enrique Matamoros García
Gobierno Municipal

SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN
UNIDAD DE CONCERTACIÓN EN JUNTAS
AUXILIARES Y ATENCIÓN VECINAL
JUNTA AUXILIAR DE
IGNACIO ROMERO VARGAS
ADMINISTRACIÓN 2021-2024
Q/149/SEGOB/JAIR/E

9.4 Premios y reconocimientos

1) Ganador del Premio Estatal de la Juventud 2020 “Vicente Suárez”, en la categoría B, mención “Logro académico, ciencia y tecnología”.



2) Seleccionado nacional por la Academia Mexicana de Ciencias para representar a México en el “Dialogo con los Premios Nobel 2021 de Latinoamérica y el Caribe”.



Nobel Prize Outreach, the Brazilian Academy of Sciences (ABC), and the InterAmerican Network of Academies of Sciences (IANAS) certificate that

Joaquín Hernández Román

participated in a roundtable with May-Britt Moser (2014 Nobel Prize laureate in Physiology or Medicine), during the United by Science – Nobel Prize Dialogue Latin America and the Caribbean. The event was held online, on 16 November 2021.

November 19, 2021

Laura Sprechmann
CEO, Nobel Prize Outreach

Luiz Davidovich
President, Brazilian Academy of Sciences

Helena B. Nader
Co-Chair, InterAmerican Network of Academies of Sciences

Jeremy McNeil
Co-Chair, InterAmerican Network of Academies of Sciences

NOBEL PRIZE OUTREACH



GLOBAL PARTNERS



SPONSORSHIP FROM: 3M, ABB, Capgemini, ERICSSON, SCANIA, Ministry of Science, Technology and Innovation of the Government of Brazil, State Funding Agencies of Ceará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, and Rio Grande do Sul.

9.5 Producción científica

1) Publicación del artículo científico “Galvanic vestibular stimulation activates the parietal and temporal cortex in humans: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study” en el European Journal of Neuroscience. Mayo 2023.



RESEARCH REPORT

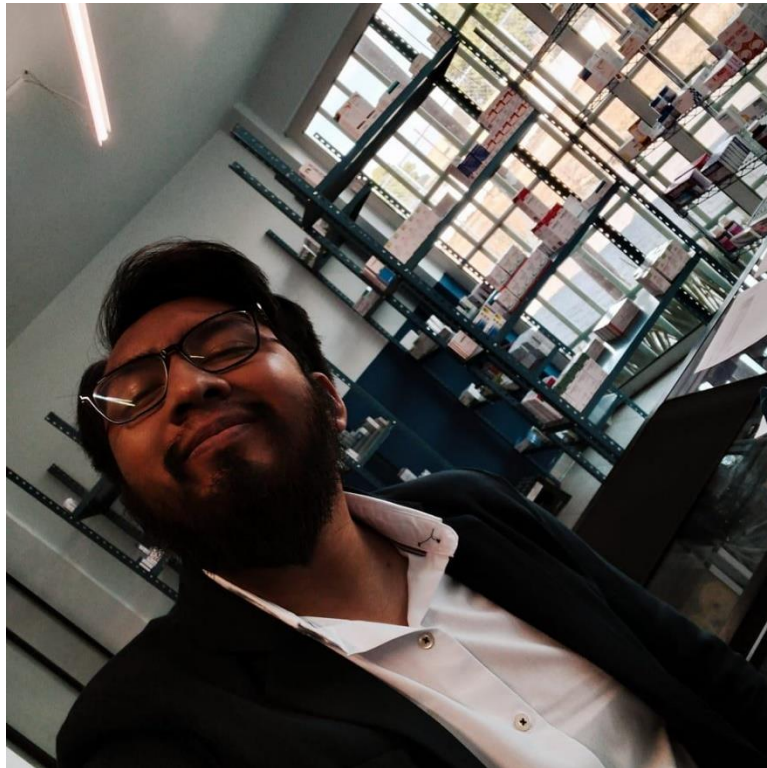
Galvanic vestibular stimulation activates the parietal and temporal cortex in humans: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study

Joaquín Hernández-Román, Samuel Montero-Hernández, Rosario Vega, Felipe Orihuela-Espina, Enrique Soto ✉

First published: 10 May 2023 | <https://doi.org/10.1111/ejn.16041>

9.6 Productos de la maestría

1) Empeñamiento de una farmacia de medicamentos genéricos y de patente.



2) Contratación como Profesor Hora-Clase de la materia de Farmacología I, en la Universidad de la Salud del Estado de Puebla (semestre agosto 2022, 2/6 secciones).

Actualmente presidente de la Academia de Farmacología de la Universidad de la Salud del Estado de Puebla, Profesor Hora-Clase de la materia de Farmacología II (semestre enero 2023, 3/6 secciones).

Recontratación para el semestre agosto 2023, 3/6 secciones de Farmacología I, 1/6 secciones de Fisiología I y asesoría de proyectos de titulación.



Puebla, Pue. a 26 de diciembre de 2022