



Dirección de Investigaciones en Neurociencias

CARTELES INVESTIGADORES

N-I-1

Efecto del estrés prenatal crónico ligero no predecible sobre la expresión de TRH y CRH del núcleo paraventricular del hipotálamo y sus contenidos en la eminencia media de ratas Wistar adultas

Marcela Morales-Mulia,¹ Gilberto Matamoros-Trejo,¹ Viridiana Alcántara-Alonso,¹ Patricia de Gortari¹

¹ Neurofisiología Molecular, Dirección de Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. México D.F.

Correspondencia: Dra. Patricia de Gortari. Dirección de Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. E-mail: gortari@imp.edu.mx

Palabras clave. Estrés prenatal, eje hipotálamo-pituitario-adrenal, eje hipotálamo-pituitario-tiroideo, tiotropina, hormona liberadora de corticotropina.

Introducción. La exposición al estrés prenatal (EP) es un factor clave para la salud de las crías en la adultez. El EP puede mantener elevadas las concentraciones séricas de glucocorticoides (GC), leptina y triiodotironina, lo que altera la regulación de los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y el hipotálamo-pituitario-tiroideo (HPT), que están en desarrollo. Esto puede afectar la conducta alimentaria y el mantenimiento del peso corporal en el adulto, ya que los ejes neuroendócrinos regulan el gasto de energía en función de la disponibilidad de nutrientes. Además, los péptidos del núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo como la hormona liberadora de corticotropina (Prepro-CRH) y de tiotropina (Prepro-TRH), tienen efectos anorexigénicos, por lo que su alterada síntesis o liberación puede impactar la conducta alimentaria y el peso de los animales.

Objetivo. Puesto que los efectos del estrés dependen de su naturaleza, tiempo y semana de desarrollo de las crías, 2,3 aquí evaluamos la expresión de CRH y TRH del NPV y su contenido en la eminencia media (EM) como medida indirecta de su liberación.

Método. Madres gestantes fueron sometidas a un estrés crónico ligero no predecible durante la última semana de gestación. Los niveles de ARNm de CRH y TRH fueron medidos por RT-PCR en tiempo real, el contenido de CRH en EM y de leptina y T3 séricas fue determinado colorimétricamente por EIA y ELISA, respectivamente; el de TRH en EM por Western blot.

Resultados. Nuestros resultados mostraron que la exposición al EP aumentó la ganancia de peso corporal en los animales desde el destete y hasta la semana 10 en un 22.85% vs. controles; incrementó también el consumo de alimento en un 29.85%. El EP elevó la expresión del ARNm de CRH (68.77%) y de TRH (66.00%) en el NPV vs. Controles. En cambio, el contenido de TRH aumentó (46.35%), mientras que el de CRH disminuyó (41.39%) en la EM en EP. Los niveles séricos de corticosterona (65.09%) y leptina (38.12%) también estuvieron elevados en los animales estresados, sin cambios en T3.

Discusión y conclusiones. Estos resultados muestran cómo la exposición al EP induce incrementos en el consumo de alimentos y ganancia de peso corporal en los animales desde el destete hasta la edad adulta. Estos cambios se asocian a una activación disminuida del eje HPT, principalmente en la EM, y a una sobreactivación del eje HPA que puede facilitar la acumulación de grasa, elevando el peso de los animales e inducir hiperfagia, probablemente debida a una resistencia a la acción de péptidos anorexigénicos, como CRH y TRH, y a la acción duradera del aumento de GC séricos.

Financiamiento. Este estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (No. 128316).

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Harris A, Seckl JR. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav* 2011;59(3):279-289.
- Joseph-Bravo P, Jaimes-Hoy L, Charli JL. Regulation of TRH neurons and energy homeostasis-related signals under stress. *J Endocrinol* 2015;224(3):R139-R159.
- Carbone DL, Zuloaga DG, Lacagnina AF, Handa RJ. Prepro-thyrotropin releasing hormone expressing neurons in the juxtavaraventricular region of the lateral hypothalamus are activated by leptin and altered by prenatal glucocorticoid exposure. *Brain Res* 2012;1477:19-26.

N-I-2

Efectos de la estimulación focal transcraneal sobre la epileptogénesis y la actividad postictal

Alejandro Valdés-Cruz,¹ Benjamín Villasana-Salazar,¹ Walter Besio,² Víctor Manuel Magdaleno-Madrigal,¹ David Martínez-Vargas,¹ Salvador Almazán-Alvarado,¹ Rodrigo Fernández-Mas,¹

- Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación, Dirección de Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.
- Electrical, Computer, & Biomedical Engineering, Interdisciplinary Neuroscience Program, University of Rhode Island, United States.

Correspondencia: Dr. Alejandro Valdés-Cruz. Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación, Dirección de Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, D.F. Tel: 55 4160 5086. E-mail: alevalc@imp.edu.mx

Palabras clave. Estimulación Eléctrica Transcraneal, kindling amigdalino, epileptogénesis.

Introducción. La estimulación eléctrica focal transcraneal (EFT) a través de electrodos circulares concéntricos tripolares (ECCT) es una propuesta experimental no invasiva para tratar la epilepsia farmacorresistente, que ha presentado efectos benéficos en modelos agudos de epilepsia. Sin embargo, aún se desconoce el efecto de la EFT sobre la epileptogénesis. El kindling eléctrico amigdalino (KEA) es un modelo de epileptogénesis que permite el control temporal y de la severidad de las crisis, lo que permite estudiar la activación focal de áreas específicas del cerebro y su efecto en el desarrollo de las crisis.

Objetivo. Analizar el efecto de la EFT a través de ECCT aplicada de manera responsiva (EFTR) y preventiva (EFTP) sobre la actividad convulsiva inducida con el KEA en gatos con libertad de movimientos.

Método. Se utilizaron nueve gatos adultos implantados en la amígdala (AM) y la corteza prefrontal (PFC). Se formaron tres grupos: EFTP (n = 3) con un ECCT sobre el vértex del cráneo; EFTR (n = 3) con el ECCT sobre el hueso temporal ipsilateral a la AM estimulada, y un grupo control (n = 3). El KEA se aplicó diariamente (60 Hz, pulsos 1 ms, 1 s de duración) hasta que los animales presentaron tres crisis convulsivas generalizadas consecutivas (estadio VI del KEA). En la EFTP, la estimulación focal (300 Hz, 200 ms pulsos bifásicos) se aplicó durante 40 minutos antes del KEA. La EFTR se administró durante dos minutos después del inicio del KEA durante 40

días; después se aplicó sólo el KEA. Se analizó el espectro de potencia de la PFC y AM de las bandas de frecuencia de 1-4 Hz, 5-9 Hz, 10-14 Hz y 15-30 Hz.

Resultados. En el grupo EFTR se observó un incremento ($p = .05$) del número de estímulos para alcanzar el estadio VI (84.3 ± 4.25) comparado con el grupo EFTP (25.33 ± 3.75) y el control (26.66 ± 1.20). Además, con la EFTR se retardó la progresión de los estadios ($p = .05$) y disminuyó la duración de la posdescarga ($p = .05$). En el espectro de potencia se observó una disminución en poder espectral desde los 10 Hz hasta los 30 Hz en ambas AM durante el periodo postictal de las crisis focales en el grupo EFTP ($p = .05$). Mientras que en el periodo postictal de las crisis secundariamente generalizadas del grupo EFTP se observó el decremento de la potencia en las bandas 5-9 Hz, 10-14 Hz y 15-30 Hz de manera bilateral en la AM y CPF ($p = .05$, $p = .001$).

Discusión y conclusiones. La EFTP aplicada en el vértex provoca una mayor duración de la depresión postictal que estaría asociada a un incremento en la liberación de péptidos opioides. La EFTR cerca del área epileptogénica reduce la severidad y retarda la epileptogénesis. Este efecto estaría provocando la disminución del glutamato extracelular y el incremento de GABA. Estos hallazgos sugieren el potencial terapéutico de la EFT contra la epilepsia intratable con la ventaja de no ser invasiva.

Financiamiento. Este estudio fue financiado en parte por los National Institutes of Health Fogarty International Center, grant 1R21TW009384-01, y el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz proyecto NC123240.1.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Besio WG, Koka K, Cole AJ. Effects of noninvasive transcutaneous electrical stimulation via concentric ring electrodes on pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Epilepsia*. 2007; 48:2273-2279.
- Vindrola O, Briones R, Asai M, Fernández-Guardiola A. Brain content of leu5- and met5-enkephalin changes independently during the development of kindling in the rat. *Neurosci Lett*. 1981; 26:125-130.
- Santana-Gómez CE, Alcántara-González D, Luna-Munguía H, Bañuelos-Cabrera I, Magdaleno-Madrigal V, Fernández-Mas R et al. Transcranial focal electrical stimulation reduces the convulsive expression and amino acid release in the hippocampus during pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Epilepsy Behav*. 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.037>.

N-I-3

Inhibición de la actividad convulsiva inducida por la aplicación intracerebroventricular (ICV) de kamferitrina

Adrián Martínez,^{1,5} Miguel Aguillón,¹ Hazael Jiménez Garibay,⁴ María Eva González-Trujano,^{2,3}

- Laboratorio de Sueño y Epilepsia Experimental, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.
- Laboratorio de Neurofarmacología en Productos Naturales, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.
- Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México.
- FES Zaragoza Universidad Nacional Autónoma de México.
- FES Aragón Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Adrián Martínez. Laboratorio de Sueño y Epilepsia Experimental. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F. E-mail: adrian-mc@imp.edu.mx

Palabras clave. Kamferitrina, EEG, anticonvulsivo.

Introducción. En estudios previos hemos demostrado el efecto anticonvulsivo del extracto de la planta medicinal muicle o Justicia spicigera en la actividad convulsiva inducida con pentilentetrazol (PTZ). Este efecto pudiera estar relacionado con el principal constituyente y abundante flavonoide kamferitrina, contenido en la Justicia sp. Nos parece necesario corroborar la posible influencia directa en el sistema nervioso central para así discernir el posible mecanismo de acción.

Objetivo. Describir el efecto de la kamferitrina aplicada ICV sobre la actividad convulsiva cortical inducida con PTZ.

Método. Para registrar la actividad eléctrica, se usaron ratas macho *Wistar* (250-350 g) y se implantaron (bajo anestesia con pentobarbital), con electrodos de acero inoxidable en forma de clavo, dos en la corteza prefrontal, dos en la corteza central y una cánula guía dirigida hacia el tercer ventrículo. Cada animal tuvo recuperación postoperatoria de 72 h. Los animales se dividieron en grupos que recibieron vía intracerebro-ventricular (tercer ventrículo o ventrículo lateral): solución salina como vehículo (un microlitro); o kamferitrina (0.5 microgramos/microlitro). Se registraron 30 min de actividad eléctrica cortical basal, se les administró el tratamiento ICV y se registraron durante 10 min. Finalmente se administró PTZ 35mg/kg ip y se registraron durante 30 min., evaluando la conducta convulsiva de acuerdo con la escala de Racine.

Resultados. Conducta: a) Vehículo más PTZ: a los 80 segundos presenta espigas de las extremidades anteriores propagándose a las posteriores; se observan midriasis, guiños de los párpados, balanceo vertical de la cabeza, retracción del cuello y orejas, polipnea, salivación y finalmente convulsión generalizada tónico-clónica (crisis estadio V); b) kamferitrina antes de PTZ: presenta vigilia e inmovilidad. c) kamferitrina más PTZ: midriasis, sacudidas de vibras, balanceo vertical de la cabeza, masticación y crisis de ausencia. Electroencefalograma: Con la kamferitrina se indujo una desincronización del EEG (sedación no hipnótica). Con la presencia de PTZ, las espigas aparecen aproximadamente a los 81 segundos y no se observan crisis estadio V. Hay disminución de las espigas.

Discusión y conclusiones. La kamferitrina produce un efecto anticonvulsivo ante la inducción de crisis tónico-clónicas del PTZ posiblemente por la acción tipo benzodiazepina de este flavonoide en el tálamo. Se sugiere que este efecto ocurre en el tálamo debido a que se tiene que activar para inducir la generalización de la actividad convulsiva en el cerebro anterior. En el EEG se observa la inducción de una sedación no hipnótica. Ésta la podemos explicar porque se activa la parte anterior de la región preóptica que produce la vigilia, debido a un efecto gabaérgico por la acción benzodiazepínica.

Financiamiento. Proyecto financiado por el Instituto Nacional de Psiquiatría (NC123280) y CONACYT-226454.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Gomez-Verjan JC, Reyes-Chilpa R, Aguilar MI. Chemistry and pharmacology of selected asian and american medicinal species of Justicia. In: Gupta VK, editor. *Bioactive Phytochemicals: Perspectives for Modern Medicine* Vol. 1. Delhi: Daya Publishing House; 2012. p. 455-473.
- Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 1972 Mar; 32(3):281-294.
- Browning RA, Nelson DK. Modification of electroshock and pentylene-tetrazol seizure patterns in rats after precollicular transections. *Exp Neurol*. 1986 Sep; 93(3):546-556.

N-I-4**Efecto de los éteres difenilos polibromados sobre la conducta sexual masculina en ratas**

Garduño-Gutiérrez René,¹ Rodríguez-Manzo Gabriela,² Miller-Pérez Carolina,¹ León-Olea Martha,¹

¹ Departamento de Neuromorfología Funcional, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

² Departamento de Farmacobiología, Cinvestav-Sede Sur, IPN, México D.F.

Correspondencia: ADra. Martha León-Olea, Departamento de Neuromorfología Funcional, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, INPRFM. E-mail: marthalo@imp.edu.mx

Palabras clave. Contaminantes, conducta sexual, neurotóxicos.

Introducción. Los compuestos organohalogenados retardantes de flama, como los bifenilos policlorinados (PCB) y los éteres difenilos polibromados (PBDE), comparten similitudes en estructura química y mecanismos de acción. Son persistentes, bioacumulables y lipofílicos, por lo que se acumulan en el tejido adiposo y pasan a la sangre y a la leche materna. Se consideran neurotóxicos y disruptores neuroendocrinos. Afectan el sistema nervioso central (SNC) y alteran la regulación hormonal, el comportamiento y la reproducción, entre otras. Debido a la exposición cotidiana, tienen un efecto adverso sobre la salud humana. El estudio de la conducta sexual en modelos animales ha permitido comprender los mecanismos neuroquímicos involucrados en su regulación. En el caso de la rata, la conducta sexual masculina presenta un patrón estereotipado, compuesto por tres conductas motoras características: la monta, la intromisión y la eyaculación. En el SNC existen diferentes neurotransmisores que participan en la regulación de la conducta sexual masculina. Entre ellos están la serotonina, la dopamina, los neuropéptidos y las hormonas hipotalámicas como la oxitocina. Se reportó que los PCB y PBDE afectan algunos neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas hipotalámicas, por lo que surge la posibilidad de que afecten la cópula.

Objetivo. Describir el efecto de la kamferitrina aplicada ICV sobre la actividad convulsiva cortical inducida con PTZ.

Método. Establecer el efecto de la exposición crónica a los PBDE sobre la conducta sexual de ratas macho. Métodos: Se administró una mezcla comercial de PBDE, el DE-79 (10.2 mg/kg por 5 días v.o.), a ratas sexualmente expertas. Después de dos días se evaluó la conducta sexual mediante el registro de dos series copulatorias. Se determinó el porcentaje de animales que presentaron actividad sexual, así como la latencia de intromisión (I), número de montas (M), número de intromisiones (II), latencia de eyaculación (LE) y el intervalo posteyaculatorio (IPE).

Resultados. Los datos obtenidos muestran que el DE-79 alteró la cópula en algunos individuos, lo que reflejó como un aumento en el número M, de I y una tendencia al aumento en la LE. Se observó sólo un incremento estadísticamente significativo en el número de I durante la segunda serie copulatoria.

Discusión y conclusiones. Se reportó que la conducta de I en ratas macho activa la proteína FOS en neuronas oxitocinérgicas de los núcleos paraventricular y supraóptico. Las neuronas oxitocinérgicas del hipotálamo también participan en la modulación de las respuestas de erección y eyaculación. Resultados previos de nuestro grupo demuestran que tanto el sistema vasopresinérgico como el oxitocinérgico de la rata resultan afectados por la exposición crónica a los PCB y PBDE. Los datos obtenidos muestran que el DE-79 afectó la cópula de distintos animales. Resulta interesante que la mayoría de las alteraciones se relacionen con cambios en el umbral eyaculatorio (aumento de M, I y LE), pues se ha asociado al sistema oxitocinérgico con la regulación del circuito cerebral de la eyaculación. Lo anterior sugiere que el DE-79 pudiera estar alterando la conducta sexual masculina al afectar el sistema oxitocinérgico. Es necesario realizar experimentos específicos para dar peso a esta conjetura.

Financiamiento. El estudio fue financiado con recursos institucionales.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. León OM, Sánchez IE, Mucio RS, Miller PC, Garduño GR. Contaminantes ambientales neurotóxicos cercanos a nuestra vida diaria. *Salud Mental* 2012; 35(5):395-403.
2. Hull EM, Rodríguez MG. Male sexual behavior. In: Pfaff DW, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Rubin RT, editors. *Hormones, Brain and Behavior*. 2nd Ed, vol 1. San Diego: Academic Press. 2009.

CARTELES ESTUDIANTES

N-E-1

Efecto del estrés en la etapa posnatal sobre la regulación del consumo de alimentos mediada por el receptor CRH-R2 del núcleo paraventricular hipotalámico de ratas

Viridiana Alcántara-Alonso,¹ María Isabel Amaya,¹ Gilberto Matamoros-Trejo,¹ Patricia de Gortari,¹

¹ Laboratorio de Neurofisiología Molecular. Dirección de Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Patricia de Gortari Gallardo, Dirección de Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. E-mail: gortari@imp.edu.mx

Palabras clave. Receptor tipo 2 de CRH, urocortina 2, estrés, separación materna.

Introducción. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es sintetizada en el núcleo paraventricular hipotalámico (NPV) en respuesta a un estímulo estresante para el individuo y a través de la posible activación de su receptor tipo 2 (CRH-R2) de manera parácrina puede inhibir el consumo de alimentos. El estrés en la infancia se vincula con el desarrollo de trastornos de la alimentación en la adultez como anorexia, bulimia o consumo compulsivo de alimentos.

Objetivo. Identificar si una expresión disminuida de CRF-R2 del NPV altera su funcionamiento y es responsable de la hiperfagia observada en animales adultos sometidos a un modelo animal de estrés por separación materna (SM) en etapas tempranas de la vida.

Método. La separación se llevó a cabo durante tres horas diarias del día dos al 14 posnatal, mientras que el grupo control permaneció con la madre todo el tiempo. Las crías macho de ambos grupos fueron destetadas el día 21 y se cuantificó su ganancia de peso corporal y consumo de alimento semanalmente hasta alcanzar la adultez el día 70. Se sacrificaron ocho ratas por grupo para medir la expresión del RNAm y de la proteína del CRF-R2 por PCR en tiempo real y por Western-Blot respectivamente. Otras ratas adultas fueron canuladas estereotóxicamente hacia el NPV para la administración de urocortina 2 (Ucn-2), el agonista específico del receptor CRH-R2 o vehículo (sol. salina 0.9%). De este modo se conformaron cuatro grupos: C-Ucn2 (sin separación materna con Ucn2), C-Veh (sin separación materna con vehículo); SM-Ucn2 (con separación materna con Ucn2), SM-Veh (con separación materna con vehículo). En ellos se determinó el consumo de alimentos/24 h después de la inyección (n=11/grupo) o la fosforilación de la proteína de respuesta a AMP cíclico (CREB-P) por Western-Blot como indicador de la funcionalidad de CRF-R2, 10 minutos después de la inyección (n=4/grupo).

Resultados. La ganancia de peso del grupo SM fue 14% mayor a los controles (C), probablemente derivada del incremento de 12% en su consumo de alimentos versus C. El grupo SM también presentó un incremento de 130% en la expresión del RNAm de CRH-R2, aunque la de su proteína estuvo disminuida en 25%, especialmente en la porción membranar del NPV. El grupo control con inyección de Ucn2 (C-Ucn2) disminuyó, como se esperaba, su consumo de alimento en 25%, mientras que el agonista UCN2 inyectado en el grupo con SM (SM-Ucn2) no tuvo efecto, lo que indicó una alterada funcionalidad del CRH-R2 en el NPV de estos animales. Debido a que CRH-R2 es un receptor acoplado a proteína Gs (3), evaluamos el contenido de CREB-P y observamos un incremento de 40% en el grupo C-Ucn2, mientras que en el SM-Ucn2 no se observó cambio cuando comparamos contra la de SM-Veh.

Discusión y conclusiones. El estrés posnatal por SM provocó una

alteración en la funcionalidad del receptor CRH-R2 del NPV, lo que probablemente se relacione con el incremento en el consumo de alimento que observamos en los animales adultos.

Financiamiento. El presente trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt 128316).

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. De Gortari P, Mancera K, Cote-Velez A, Amaya MI, Martínez A, Jaimés-Hoy L, Joseph-Bravo P. Involvement of CRH-R2 receptor in eating behavior and in the response of the HPT axis in rats subjected to dehydration-induced anorexia. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:259-272.
2. Alciati A, Gesuele F, Casazza G, Foschi D. The relationship between childhood parental loss and metabolic syndrome in obese subjects. *Stress Health*. 2013;29:5-13.
3. Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. *Endocr Rev*. 2006;27:260-86.

N-E-2

Tilia americana var. mexicana aumenta el umbral de inducción al status epilepticus en el modelo de pilocarpina en ratas

Adriana Armendarez,¹ Adrián Martínez,^{2,3} Miguel Aguillón,² Hazael Jiménez Garibay,⁴ María Eva González-Trujano⁵

¹ Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México.

² Laboratorio de Sueño y Epilepsia Experimental, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

³ FES Aragón Universidad Nacional Autónoma de México.

⁴ FES Zaragoza Universidad Nacional Autónoma de México.

⁵ Laboratorio de Neurofarmacología en Productos Naturales, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Correspondencia: Adrián Martínez-Cervantes. Laboratorio de Sueño y Epilepsia Experimental. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370. México, D.F. adrianmc@imp.edu.mx

Palabras clave. Epilepsia, Status epilepticus, Tilia.

Introducción. La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que afecta aproximadamente a 2% de la población mundial. El estado epiléptico o status epilepticus (SE) consiste en una situación clínica que se caracteriza por la repetición sucesiva de crisis epilépticas, sin recuperación del estado de conciencia entre ellas, o por la prolongación de la crisis durante un tiempo estimado superior a 30 min. Actualmente, se le considera como una emergencia médica con una mortalidad de 40%. La presencia de crisis repetidas durante periodos largos de tiempo ocasionan la excitabilidad de las neuronas, lo que lleva al inicio de un proceso llamado excitotoxicidad neuronal (neurotoxicidad), el cual es considerado el principal mecanismo de muerte celular (apoptosis) en epilepsia (Brophy et al., 2014). La Tilia americana L. var. mexicana (Schldl.) Hardin, conocida comúnmente como flor de tilia, se usa para aliviar o controlar la tensión nerviosa, el estrés y la epilepsia, entre otros. A pesar de la importancia que tiene la Tilia como planta medicinal en México, con propiedades

depresoras del sistema nervioso central (SNC), no existe información científica que corrobore sus propiedades antiepilépticas.

Objetivo. Evaluar el efecto de la administración sistémica de un extracto de *Tilia* en el *status epilepticus* inducido en ratas.

Método. Ratas macho *Wistar* (250-300 g) se dividieron en tres grupos independientes de 6-8 animales, los cuales recibieron dosis repetida del vehículo (tween 80 al 0.5% en solución salina), 100 mg/kg vía oral del extracto o fármaco de referencia carbamacepina, una dosis diaria por tres días. Al tercer día se les administró litio (3mEq/100 g) y 24 h después se indujeron las conductas convulsivas con pilocarpina (30 mg/kg, ip), para lo cual se registró la latencia al SE; 60 min después se administraron a las ratas 5 mg/kg, ip de diazepam para parar el SE y, finalmente, los animales fueron sacrificados a las 24 h para la perfusión y extracción de los cerebros con el fin de examinar el posible daño neuronal. Los datos se procesaron por análisis de varianza de una vía seguida de la prueba de Dunnett (programa Sigma-Stat versión 2.3).

Resultados. Los datos indican significancia en el retardo del inicio de la actividad convulsiva y aumento en el umbral de inicio del SE al requerir mayor número de dosis para la inducción o no presentar el SE al menos con cuatro dosis de 30 mg/kg de pilocarpina.

Discusión y conclusiones. Estudios preliminares reportan que extractos de *Tilia* producen efectos depresores del SNC como ansiolítico-sedante (Aguirre-Hernández et al., 2007). Se observó además que reduce las crisis tónico-clónicas inducidas en forma aguda con un antagonista de GABA, pentilentetrazol (Cárdenas-Rodríguez et al., 2014). En este estudio se ofrecen evidencias del papel depresor de la *Tilia* en crisis continuas como las producidas en SE, estado epiléptico que en la actualidad es de difícil manejo y que tiene pocas opciones de tratamiento (Brophy et al., 2012).

Los datos refuerzan la potencial propiedad de la *Tilia* como anticonvulsivo, pero además sugieren su utilidad en SE, corroborando el uso que se le da en la medicina tradicional.

Financiamiento. Proyecto financiado por el INPRFM (NC123280) y por el CONACYT (No. 226454).

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Aguirre-Hernández E, Martínez AL, González-Trujano ME, et al. Pharmacological evaluation of the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* L. var. mexicana in mice. *J Ethnopharmacol.* 2007. Mar;109(1):140-145.
2. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neuro Crit Care* [Internet]. Aug 2012 [cited 2015 Apr 27]; 17(1):3-23. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12028-012-9726-9>
3. Cárdenas-Rodríguez N, González-Trujano ME, Aguirre-Hernández E, et al. Anticonvulsant and antioxidant effects of *Tilia americana* var. mexicana and flavonoids constituents in the pentylenetetrazole-induced seizures. *Oxid Med Cell Longev.* Aug 2014 [cited 2015 Aug 7]; Article ID 329172. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/329172/abs/>.

N-E-3

Participación de los receptores 5HT1A en el efecto afrodisíaco de *Piper auritum* Kunth

Andrea Catalina Bernal-Trujillo,¹ Rosa Estrada-Reyes,² Lucía Martínez-Mota¹

¹ Laboratorios de Farmacología Conductual y Fitofarmacología.

² Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Lucía Martínez-Mota, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. lucia@imp.edu.mx

Palabras clave. *Piper auritum* Kunth, disfunción sexual, efecto afrodisíaco, receptor 5HT1A.

Introducción. *Piper auritum* Kunth es una planta nativa del trópico y Mesoamérica que actualmente se extiende desde México hasta Florida. Las partes consumibles son los tallos y las hojas, los cuales se usan como condimento y diurético, para las afecciones de la piel, para el parto y como afrodisíaco. Sin embargo, existe poca investigación que apoye el uso de la *Piper auritum* Kunth como un auxiliar en la disfunción sexual. Esta investigación se centra en conocer las posibilidades terapéuticas de esta especie a través de experimentos con un modelo experimental de la conducta sexual masculina para caracterizar sus efectos y elucidar un posible mecanismo de acción.

Objetivo. Analizar si un extracto acuoso de partes aéreas de *Piper auritum* Kunth produce efecto prosexual en el modelo de saciedad sexual y analizar el papel de los receptores 5-HT1A en los efectos prosexuales de esta especie botánica.

Método. Para los experimentos se utilizaron ratas macho adultas, de la cepa *Wistar* y clasificadas como sluggish (con un patrón de cópula irregular, culminan en eyaculación la mayoría de las veces, pero con latencias de eyaculación prolongadas). Los machos fueron asignados a uno de los siguientes tratamientos: a) solución del extracto acuoso (0.5, 1, 3, 10 y 30 mg/kg); b) sildenafil (10 mg/kg); c) solución salina isotónica; d) antagonista de los receptores 5-HT1A WAY 100635 (0.5 mg/kg y 1.5 mg/kg) y e) la combinación de dosis efectivas del extracto acuoso de *Piper auritum* + WAY 100635. Se registraron los siguientes parámetros (Dewsbury, 1979): 1. número de montas e intromisiones realizadas antes de la eyaculación; 2. latencia de intromisión; 3. latencia de eyaculación; 4. intervalo posteyaculatorio; 5. intervalo intercopulatorio. Los resultados se analizaron por medio de un ANOVA de una vía para determinar el efecto de diferentes dosis de *Piper auritum* en la conducta sexual, y comparar con sildenafil. Los resultados del antagonismo se analizaron con un ANOVA de dos vías.

Resultados. *Piper auritum* a 1 y 3 mg/kg produjo una reducción estadísticamente significativa de la latencia de eyaculación con acciones similares a las producidas por sildenafil a 10 mg/kg. La dosis más alta inhibió la eyaculación en 40 % de la población de machos sluggish. La administración del antagonista de los receptores 5-HT1A (0.5 mg/kg) bloqueó completamente los efectos del extracto sobre la latencia de eyaculación. **Discusión:** Los efectos de la *Piper auritum* sobre la cópula son comparables en eficacia a los del sildenafil, pero la potencia del extracto parece ser mayor. El estudio con el antagonista sugiere que los efectos de extracto se asocian al proceso eyaculatorio.

Discusión y conclusiones. El tratamiento con *Piper auritum* tiene actividad prosexual en machos con una cópula irregular, en los cuales mejora aspectos relacionados con la eyaculación. Conocer las posibles propiedades afrodisíacas de la *Piper auritum* Kunth permitirá justificar y ampliar su uso clínico y tradicional, coadyuvando así a uno de los principales problemas clínicos, como es la disfunción sexual.

Financiamiento. El proyecto fue financiado por el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (No. NC113370.3).

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Estrada-Reyes R, Martínez-Laurrabaquio A, Ubaldo SD, Araujo-Escalona AG. Neuropharmacological studies of *Piper auritum* Kunth (Piperaceae): antinociceptive and anxiolytic-like effects. *J Med Plants Res.* 2013 Jun;7(23):1718-1729.
2. Dewsbury DA. Description of sexual behavior in research on hormone-behavior interactions. In: Beyer C, editor. *Endocrine Control of Sexual Behavior.* New York: Raven Press; 1979. p. 3-32.
3. Estrada-Reyes R, Ortiz-López P, Gutiérrez-Ortiz J, Martínez-Mota L. *Turnera diffusa* Wild (Turneraceae) recovers sexual behavior in sexually exhausted males. *J Ethnopharmacol.* 2009 Jun; 123(3):423-429.

N-E-4**Papel del sistema mesolímbico dopaminérgico en la reverción de la saciedad sexual inducida por anandamida**

Ana Canseco-Alba,¹ Ulises Coffeen,² Orlando Jaimes,² Francisco Pellicer,² Gabriela Rodríguez-Manzo¹

¹ Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav-Sede Sur), México D.F.

² Laboratorio de Neurofisiología Integrativa, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, México, D.F.

Correspondencia: Dra. Gabriela Rodríguez-Manzo. grodrigu@cinvestav.mx. Dr. Francisco Pellicer. pellicer@imp.edu.mx

Palabras clave. Saciedad sexual, dopamina, endocannabinoides, núcleo accumbens, sistema mesolímbico, anandamida.

Introducción. El sistema mesolímbico (SML) está constituido por neuronas dopaminérgicas cuyos somas se localizan en el área tegmental ventral y se proyectan al núcleo accumbens (NAcc). El sistema endocannabinoide participa en la modulación del funcionamiento del SML. El endocannabinoide anandamida (AEA) actúa sobre receptores CB1, que se expresan en el SML, donde participan en la regulación de la motivación y el procesamiento de recompensas. La conducta sexual actúa como recompensa natural. El SML participa en el inicio y el mantenimiento de la conducta sexual de la rata macho. Si a ratas sexualmente expertas se les permite copular libremente con una misma hembra receptiva, las primeras realizarán varias eyaculaciones sucesivas antes de entrar a un estado de inhibición sexual denominado saciedad sexual. La saciedad sexual consiste en una inhibición de la conducta sexual de larga duración. Veinticuatro horas postsaciedad, 66.6% de los machos no copula en presencia de una hembra sexualmente receptiva. Recientemente se demostró que AEA tiene efectos bifásicos, dependientes de la dosis, sobre la cópula, donde dosis bajas revierten el estado inhibitorio que caracteriza a la saciedad sexual. Se ha sugerido que los animales sexualmente saciados presentan una disminución de la motivación sexual, pero no se ha establecido si hay cambios en el funcionamiento del SML en estos animales.

Objetivo. Determinar cambios en las concentraciones extracelulares de dopamina y sus metabolitos en el NAcc de ratas macho durante la cópula hasta la saciedad y a las 24 horas postsaciedad en animales sin tratamiento o tratados con una dosis de AEA que revierte la saciedad sexual.

Método. Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, implantadas con una cánula de microdiálisis en el NAcc, por medio de una cirugía estereotáxica. Después de 48 horas de recuperación, se colocó una membrana de microdiálisis y se tomaron muestras cada 20 minutos, mientras se registraba la actividad sexual con una misma hembra receptiva hasta alcanzar el criterio de saciedad. A las 24 horas postsaciedad se volvieron a tomar muestras en presencia de una hembra receptiva. El grupo experimental recibió 0.3 mg/kg de AEA vía i.p. Se determinaron los niveles de dopamina (DA) y sus metabolitos HVA y DOPAC por HPLC.

Resultados. Se encontró que los niveles de DA aumentan significativamente en el NAcc de ratas sexualmente expertas en respuesta a la presencia de una hembra receptiva, así como durante la cópula. En animales saciados, los niveles de DA disminuyeron a las 24 horas postsaciedad al compararlos con las concentraciones basales de machos sexualmente expertos. La administración de AEA a ratas sexualmente saciadas produjo un aumento en las concentraciones de DA del NAcc que coincidió con la expresión de la cópula.

Discusión y conclusiones. En ratas sexualmente saciadas, las concentraciones de dopamina y sus metabolitos en el NAcc se encuentran dis-

minuidos, lo que podría explicar la motivación disminuida que presentan estos animales. La AEA induce la cópula que coincide con un aumento en las concentraciones de DA del NAcc, lo que podría ser el resultado de haber restaurado la motivación sexual.

Financiamiento. Proyecto Conacyt 220772, beca Conacyt 332502/232728.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Gardner E. Endocannabinoid signaling system and brain reward: Emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81(2):263-284.
- Hull EM, Rodríguez-Manzo G. Male Sexual Behavior. In: Pfaff D, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE and Rubin RT, editors. *Hormones, Brain and Behavior* 2nd ed., vol 1. San Diego: Academic Press;2009. p. 5-65.
- Canseco-Alba A, Rodríguez-Manzo G. Low anandamide doses facilitate male rat sexual behaviour through the activation of CB1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231(20):4071-4080.

N-E-5**La estimulación cerebral profunda del núcleo reticular del tálamo produce cambios en la coherencia electroencefalográfica en un modelo de esquizofrenia**

Gerardo Contreras-Murillo,¹ Israel Camacho-Abrego,² José Vicente Negrete-Díaz,² Alejandro Valdés-Cruz,¹ Salvador Almazán-Alvarado,¹ Rodrigo Fernández-Mas,¹ Víctor Manuel Magdaleno-Madrigal,¹ Gonzalo Flores²

¹ Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, México, D.F.

² Laboratorio de Neuropsiquiatría, Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

Correspondencia: Dr. Víctor Manuel Magdaleno Madrighal. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Talpan, 14370, México, DF. Tel: 4160 5088. maleno@imp.edu.mx

Palabras clave. KEEG, esquizofrenia, modelos animales.

Introducción. La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico que afecta a 1% de la población mundial. Estudios preclínicos y clínicos evidencian alteraciones en la vía tálamo-cortical (TC) que se reflejan en los patrones oscilatorios aberrantes de la actividad electroencefalográfica (EEG). La estimulación cerebral profunda (ECP) es capaz de modular la excitabilidad neuronal y modificar la actividad EEG global.

Objetivo. El objetivo de este trabajo fue caracterizar el efecto de la ECP en el núcleo reticular del tálamo (NRT) sobre la coherencia EEG en un modelo experimental de esquizofrenia (LNHV).

Método. Se utilizaron 14 ratas hembras Sprague-Dawley (215-270gr). En el séptimo día posnatal se llevó a cabo la lesión del hipocampo ventral. A siete animales se les inyectaron 5 µg/0.5 µl de ácido iboténico (grupo LNHV). A los animales restantes se les inyectaron 0.5 ml de solución salina y conformaron el grupo Sham. En el día posnatal 90 se implantaron electrodos en el área prelímbica (PrL) y en el núcleo dorsomedial del tálamo (DM)g, dos electrodos tripolares en el NRT para estimular eléctricamente. Se registraron bajo las siguientes condiciones experimentales: 60min de línea base (LB), 60min de ECP (100Hz, 200µA, 100µs) y 60min posteriores a la ECP.

Resultados. El perfil de la frecuencia de la coherencia fue distinta en diferentes redes intracorticales. El hemisferio izquierdo mostró un incremento en el ancho de banda de 0-4Hz entre NRT/DM y un decremento

de NRT/PrL, mientras que en el derecho se observó un incremento entre NRT/DM y NRT/PrL. En la coherencia en el ancho de banda de 35-55Hz del hemisferio izquierdo se observó un decremento global excepto entre NRT/DM del grupo Sham, mientras en el hemisferio derecho incremento entre NRT/DM y decremento DM/PrL en los dos grupos. La coherencia transhemisférica reveló un incremento en el ancho de banda de 0-4Hz entre ambos NRTs y PrLs en ambos grupos. En el ancho de banda de 35-55Hz se encontró un incremento entre DMs y PrLs, un decremento en NRTs en el grupo Sham, mientras en el Grupo LNHV hubo decremento entre DMs y PrLs, un incremento en NRTs.

Discusión y conclusiones. Los cambios en las redes neuronales con la aplicación de la ECP en el NRT sugieren una desincronización de los patrones oscilatorios EEG aberrantes que podría beneficiar a los procesos atencionales y de memoria de trabajo, ya que el NRT es un modulador de la vía TC, un mediador de la atención selectiva y el iniciador de la actividad rítmica de la TC.

Los resultados indican que la ECP en el NRT puede modificar la conectividad funcional de estructuras de la red TC en ratas con LNHV. Asimismo, la ECP en el NRT puede incrementar la actividad TC que contribuya a la activación de la corteza y el tálamo en la esquizofrenia.

Financiamiento. Este proyecto ha sido apoyado parcialmente por el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (NC 123240.1) y Conacyt (129303).

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Klein J, Soto-Montenegro ML, Pascual J, Gunther L, Kupsch A, Desco M, et al. A novel approach to investigate neuronal network activity patterns affected by deep brain stimulation in rats. *J Psychiatr Res* 2011;45(7):927-930.
- Flores G, Barbeau D, Quirion R, Srivastava LK. Decreased binding of dopamine D3 receptors in limbic subregions after neonatal bilateral lesion of rat hippocampus. *J Neurosci* 1996;16:2020-2026.
- Pinault D. Dysfunctional thalamus-related networks in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:238-243.

N-E-6

Efecto del *kindling* amigdalino y la fluoxetina sobre la conducta tipo depresiva y la susceptibilidad a las crisis convulsivas generalizadas en rata

Alejandra Díaz-Jiménez,¹ Alejandro Valdés-Cruz,¹ Dieter Uriel González-Méndez,¹ Lucía Martínez-Mota,² Ana Elizabeth Hidalgo-Balbuena,¹ Beatriz Alejandra Garay-Cortes¹

- Dirección de Neurociencias Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.
- Dirección de Neurociencias, Laboratorio de Farmacología Conductual, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Alejandro Valdés-Cruz, Dirección de Investigación en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. E-mail: aleva@imp.edu.mx

Palabras clave. *Kindling*, epileptogénesis, fluoxetina, depresión, nado forzado.

Introducción. La depresión es una comorbilidad común de la epilepsia. Aunque la sintomatología de ambos trastornos es distinta, existen factores anatómicos y bioquímicos que comparten. Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos de dicha comorbilidad. Para estudiar estos trastornos, se han desarrollado modelos experimentales en animales.

El *kindling* amigdalino (KA) es un modelo experimental de epilepsia que induce gradualmente cambios en la excitabilidad neuronal y la conducta, y permite tener un control temporal sobre la generación y la gravedad de las crisis. La prueba de nado forzado (PNF) es un modelo validado para inducir conductas tipo depresivas. La base del tratamiento farmacológico de los trastornos del estado de ánimo son los antidepresivos como la fluoxetina (FLX), la cual afecta la excitabilidad neuronal. Sin embargo, existe controversia acerca de su efecto sobre las crisis convulsivas generalizadas (CCG) producidas con KA1 y de la influencia de éste en la conducta tipo depresiva inducida con la PNF.

Objetivo. Analizar el efecto del KA y la FLX sobre la conducta tipo depresiva inducida con la PNF y la susceptibilidad para evocar crisis convulsivas generalizadas (CCG).

Método. Se utilizaron cuatro grupos de ratas macho Wistar: KEA-FLX (n = 7), KEA-Vh (n = 6) (vehículo NaCl 0.9%), Sham-Vh (n = 6) y control (n = 7), sometidos a la PNF. El KA fue inducido con una estimulación cada 24 h (1 s, 1 ms, 60 Hz, 250-500 µA), con un electrodo tripolar implantado en la amígdala del lóbulo temporal, hasta que los animales presentaron tres CCG consecutivas. Una h después de la tercera CCG se realizó la prePNF (15 min) y 24 h después la PNF (5 min). Se administró FLX (10 mg/kg en 2 ml NaCl 0.9%) 21, 5 y 1 h antes de la PNF. Se analizó el tiempo de inmovilidad y la corriente necesaria (µA) para evocar espigas y CCG 24 h después de la PNF.

Resultados. Se observó una disminución en el tiempo de inmovilidad en la PNF (p = .001) en todos los grupos comparados con el control (KEA-Vh 14 ± 0.32; KEA-FLX 11.57 ± 0.49; Sham-Vh 15.33 ± 0.3; Control 46.14 ± 0.53). Un día después de la PNF se observó una disminución de la corriente necesaria para evocar espigas en los grupos KA-Vh (383.3 ± 0.1 vs. 208.33 ± 0.11) (p = .028) y KA-FLX (385.7 ± 0.9 vs 214.28 ± 0.1) (p = 0.001) y para evocar CCG (385.7 ± 0.9 vs 285.71 ± 0.11) (p = .006) en el grupo KEA-FLX.

Discusión y conclusiones. La disminución de la inmovilidad en la PNF sería consecuencia de los cambios neuronales provocados por la manipulación del sistema límbico. Mientras que la aplicación de FLX aumenta la susceptibilidad para la evocación de las CCG en ratas sometidas a PNF, lo que podría asociarse a cambios en la expresión del receptor 5-HT1A que interfiere en el equilibrio inhibición-excitación, que es determinante para la evocación de las CCG.

Financiamiento. Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (NC 1213240.1).

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Mazarati A, Shin D, Auvin S, Caplan R, Sankar R. Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):377-383.
- Pérez-Caballero L, Pérez-Egea R, Romero-Grimaldi C, Puigdemont D, Mole J, Caso J-R, et al. Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Mol Psychiatry* 2014;19(5):607-614.
- Cardamone L, Salzberg R, Koe A, Ozturka E, O'Brien T, Jones N. Chronic antidepressant treatment accelerates kindling epileptogenesis in rats. *Neurobiol Dis* 2014;63:194-200.

N-E-7

Localización específica de un mecanismo de autoinhibición en las terminales de neuronas serotoninérgicas

García Ávila Miriam,¹ Torres Castro Paola Ximena,¹ Trueta Segovia Citlali¹

- Departamento de Neurofisiología, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

² Laboratorio de Neurofisiología Integrativa, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. México, D.F.

Correspondencia: Citlali Trueta Segovia, Departamento de Neurofisiología, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. ctrueta@imp.edu.mx

Palabras clave. Serotonina, autoinhibición, vesículas electrodensas, secreción perisináptica.

Introducción. En las neuronas serotoninérgicas, la serotonina secretada activa mecanismos importantes de autorregulación. La serotonina es secretada en sinapsis y en sitios extrasinápticos del soma, las dendritas y los axones mediante distintos mecanismos y produciendo diferentes efectos. Por ello, es posible que los mecanismos de autorregulación de cada compartimento sean también distintos. En las neuronas serotoninérgicas de Retzius del sistema nervioso central de la sanguijuela, la serotonina liberada en respuesta a la actividad eléctrica actúa sobre autorreceptores acoplados a canales de cloro, provocando una respuesta autoinhibidora que hiperpolariza la membrana y reduce su resistencia, disminuyendo la excitabilidad subsecuente. Este mecanismo parece ser específico de las terminales presinápticas, pero esta localización no ha sido demostrada. Además, se desconoce si la liberación que ocurre a partir de vesículas electrodensas perisinápticas participa en el fenómeno de autoinhibición.

Objetivo. Determinar si la autoinhibición dependiente de cloro ocurre exclusivamente en las terminales sinápticas. Investigar si la liberación perisináptica a partir de vesículas electrodensas participa en el fenómeno de autoinhibición.

Método. Para estudiar la localización del mecanismo de autoinhibición utilizamos neuronas de Retzius in situ en los ganglios del sistema nervioso de *Hirudo sp.* o somas de estas neuronas aisladas con o sin un segmento del axón primario. Las neuronas se estimularon con trenes de diez impulsos a 10 Hz mediante microelectrodos en el soma. Para estudiar si la serotonina liberada de vesículas electrodensas perisinápticas participa en el fenómeno de autoinhibición, bloqueamos los canales de calcio tipo L, que se requieren para producir liberación extrasináptica, pero no sináptica, con nimodipina 10 μ M.

Resultados. La respuesta autoinhibidora, amplificada e invertida por la inyección intracelular de cloro, se observó como una despolarización de 16.9 ± 0.85 mV después del tren de estimulación en neuronas que se aislaron conservando un segmento del axón primario, donde se forman terminales sinápticas cerca del soma. Sin embargo, en somas neuronales aisladas sin axón, en los que no hay terminales sinápticas o en neuronas in situ en el ganglio nervioso, en las que las terminales sinápticas se encuentran electrotonicamente distantes del soma, no se observó respuesta autoinhibidora. En neuronas aisladas con un segmento del axón primario, la nimodipina disminuyó la amplitud de la respuesta autoinhibidora de manera específica y dependiente del tiempo.

Discusión y conclusiones. El mecanismo de autoinhibición es exclusivo de las terminales nerviosas, y la serotonina liberada de las vesículas electrodensas perisinápticas participa en la autoinhibición en las terminales.

Financiamiento. Este trabajo fue financiado con recursos internos del Instituto Nacional de Psiquiatría.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. De-Miguel FF, Trueta C. Synaptic and extrasynaptic secretion of serotonin. *Cell Mol Neurobiol.* marzo de 2005;25(2):297-312.
2. Cercós MG, De-Miguel FF, Trueta C. Real-time measurements of synaptic autoinhibition produced by serotonin release in cultured leech neurons. *J Neurophysiol.* agosto de 2009;102(2):1075-1085.

3. Reuter H. Diversity and function of presynaptic calcium channels in the brain. *Curr Opin Neurobiol.* junio de 1996;6(3):331-337.

N-E-8

Elaboración y aplicación de un instrumento de evaluación de bienestar animal para macaco cola de muñón (*Macaca arctoides*) en cautiverio

Guillermina Jana Hernández Cruz,¹ Ana María Santillán Doherty,^{3,4} Adriana Cossío Bayúgar,¹ Rita Virginia Arenas Rosas^{2,3,4}

¹ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

² Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México.

³ Dirección de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

⁴ Centro Mexicano de Rehabilitación de Primates, A.C.

Correspondencia: Guillermina Jana Hernández Cruz. tomatita_guille@hotmail.com

Palabras clave. Bienestar, primates, comportamiento.

Introducción. Con frecuencia, mantener primates en cautiverio afecta de manera negativa su bienestar. El tipo, el grado y las causas de este impacto pueden identificarse por medio de una evaluación integral del nivel de bienestar. Medir el bienestar animal es complejo pues hay muchos factores por considerar. Aunque existen indicadores ya estudiados para medir el bienestar en primates, no existe un instrumento de medición integrado específicamente para los macacos cola de muñón (*Macaca arctoides*). Esta especie se utiliza como modelo animal experimental en México, por lo que medir su nivel de bienestar es importante para disminuir sesgos en los resultados de las investigaciones, lo que a su vez facilita que los experimentos y estudios tengan solidez científica.

Objetivo. 1. identificar indicadores que permitan medir de forma sistemática, objetiva y no invasiva diferentes aspectos del bienestar en macacos cola de muñón, 2. integrar los indicadores en un instrumento único, 3. aplicar el instrumento en dos grupos de macacos cola de muñón bajo diferentes condiciones de alojamiento, y 4. comparar la aplicabilidad del instrumento bajo las diferentes condiciones de alojamiento.

Método. Mediante la revisión de literatura científica se seleccionaron y modificaron 33 indicadores de bienestar animal, no invasivos y aplicables a esta especie. Estos indicadores se dividieron en cuatro criterios: 1. Salud, 2. Comportamiento y estados emocionales, 3. Alimentación, y 4. Alojamiento y estructura grupal, con base en los criterios de Honess y Wolfensohn (2010). Todos fueron integrados en un solo instrumento que fue aplicado una vez al mes por tres observadores durante tres meses consecutivos a dos grupos de macacos. Uno de los grupos se encuentra alojado en un encierro con un área de 135 m² y pertenece al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz en el Distrito Federal (N=27). El segundo, de la Universidad Veracruzana (N=7), habita una isla del lago de Catemaco, Veracruz, con un área aproximada de 3100 m².

Resultados. Se realizó un análisis de confiabilidad al conjunto de indicadores de los criterios de salud y comportamiento. Los resultados de confiabilidad entre observadores (alfa de Cronbach) fueron de 0.81, 0.98 y 0.82 para los indicadores de salud, comportamiento y estados emocionales, respectivamente. Los indicadores de alimentación y alojamiento fueron evaluados únicamente de manera descriptiva.

Discusión y conclusiones. A pesar de que todas las pruebas de confiabilidad arrojaron resultados aceptables, hubo varios indicadores cuya medición fue complicada debido a la distancia a la que se encontraban los animales y a la poca experiencia en distintas áreas de algunos de los observadores.

El instrumentó permitió identificar las áreas en que hay que trabajar para que el nivel de bienestar de los individuos sea mayor y emitir recomendaciones al respecto. Es necesario que haya una capacitación previa a la aplicación del instrumento.

Financiamiento. Ninguno.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Honess P, Wolfensohn S. The Extended Welfare Assessment Grid: A Matrix for the Assessment and Cumulative Suffering in Experimental Animals. 2010; ALTEX 38:205-212.
2. Wemelsfelder F, Hunter TEA, Mendl MT, Lawrence AB. Assessing the 'whole animal': a free choice profiling approach. 2001; Animal Behav 62:209-220.

N-E-9

Evaluación de un programa de rehabilitación del mono araña (*Ateles geoffroyi*)

Mendoza Nakano Gabriela,^{1,3} Santillán-Doherty Ana María,^{2,3} García Orduña Francisco,⁴ Serio Silva Juan Carlos⁵

- 1 Universidad Nacional Autónoma de México.
- 2 Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.
- 3 Centro Mexicano de Rehabilitación de Primates A.C.
- 4 Instituto de Neuroetología de la Universidad Veracruzana.
- 5 Instituto de Ecología.

Correspondencia: Ana María Santillán-Doherty. santild@gmail.com

Palabras clave. Tráfico ilegal, mascotas, monos araña, conducta.

Introducción. Se considera que las ganancias por el comercio ilegal de flora y fauna silvestre son de entre cinco a 20 mil millones de dólares, y que ocupa el tercer lugar después del de las armas y el de las drogas. Entre las atribuciones asignadas a las autoridades gubernamentales correspondientes —como PROFEPA (Procuraduría Federal de Protección al Ambiente) o SEMARNAT (Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales— están las de decomisar los primates producto del tráfico ilegal. Sin embargo, como la PROFEPA no se encarga del mantener a estos animales, son organizaciones civiles las que los custodian y las que diseñan programas de rehabilitación y reintroducción. Aunque se empieza a leer en la literatura sobre programas de rehabilitación de primates cautivos en México, casi ninguno incluye un método de evaluación que mida su eficiencia. Por esto, el propósito de este trabajo fue evaluar el avance de un grupo consolidado de siete monos araña (*Ateles geoffroyi*) juveniles huérfanos sometidos a un programa de rehabilitación.

Objetivo. Los objetivos fueron: 1. Estudiar las conductas especie-específicas del grupo de monos tanto en cautiverio como en estado de preliberación para comparar los avances en el proceso de rehabilitación y 2. Evaluar el programa de rehabilitación del CMRP.

Método. El estudio se llevó a cabo en la UMA Doña Hilda Ávila de O'Farril, en Catemaco, Veracruz, y se estudiaron las conductas especie-específicas (medido por frecuencia), el uso del espacio y forrajeo (medido por tiempo) en tres diferentes etapas: jaulas (últimas 10 semanas de los individuos en jaulas; enero-marzo 2014), preliberación 1 (los tres primeros meses de los individuos en el encierro de preliberación; abril-junio 2014) y preliberación 2 (seis meses después de que los individuos entraron al encierro de preliberación; octubre-diciembre 2014) con el método focal animal (35 min. por mono por día, siete días a la semana).

Resultados. Nuestros resultados indican que, en la mayoría de las conductas que se evaluaron, las diferencias significativas ($p=0.0001$) se encuentran entre las etapas jaulas y de preliberación 2, donde el tiempo

de forrajeo y del uso del espacio vertical fueron mayores. En cuanto a las conductas especie-específicas, las diferencias se reflejan en una disminución en las conductas antagonistas y afiliativas.

Discusión y conclusiones. De acuerdo con nuestros resultados, el programa de rehabilitación del CMRP funciona porque ha permitido que los monos desarrollen y mantengan habilidades que les serán útiles en libertad, aunque todavía se deberán hacer algunos cambios; por ejemplo, en la manera en que se alimenta a los monos cuando están en el encierro.

Financiamiento. El presente proyecto no cuenta con fuentes de financiamiento.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Mancini A, Senko J, Borquez-Reyes R, Póo JG, Seminoff J a., Koch V. To Poach or Not to Poach an Endangered Species: Elucidating the Economic and Social Drivers Behind Illegal Sea Turtle Hunting in Baja California Sur, Mexico. Hum Ecol [Internet]. 2011 Oct 5 [cited 2014 Oct 26];39(6):743-56. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10745-011-9425-8>

N-E-10

El cempasúchil, planta tranquilizante, potencia el efecto depresor del pentobarbital sódico

Gimena Pérez-Ortega,¹ María Eva González-Trujano²

- 1 Facultad de Medicina, Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- 2 Laboratorio de Neurofarmacología en Productos Naturales, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: María Eva González-Trujano. Laboratorio de Neurofarmacología en Productos Naturales, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. evag@imp.edu.mx

Palabras clave. Ansiedad, moduladores GABAérgicos, pentobarbital, tranquilizantes.

Introducción. La ansiedad como enfermedad mental afecta a personas de todo el mundo. Para ella, existen diversas formas de terapia, como la psicológica y la farmacológica. Los fármacos utilizados son activadores GABAérgicos y serotoninérgicos de eficacia reconocida. Sin embargo, los de mayor uso, como las benzodiacepinas, generan efectos adversos como tolerancia y dependencia. La herbolaria es considerada una terapia alternativa que utiliza plantas para reducir los síntomas de los llamados "nervios", enfermedad asociada con la ansiedad. En el estado de Morelos, la especie *Tagetes erecta* L., o cempasúchil, es utilizada por curanderos y comerciantes, ya sea sola (esencialmente sus flores) o combinada sobre todo con otras plantas, para el tratamiento de los referidos "nervios" y la pérdida del sueño causados por un susto. Para tal efecto se prepara como infusión y/o en tintura. No obstante, no se sabe si su uso combinado con otros depresores, como los fármacos, puede generar sinergismos.

Objetivo. Evaluar la interacción de la acción GABAérgica del sedante-hipnótico y anestésico pentobarbital sódico (PB) con el efecto depresor del extracto acuoso y etanólico de las flores de *T. erecta*.

Método. Ratones macho de la cepa SW (25-30 g) se utilizaron en grupos independientes de 6-8 animales, los cuales recibieron dosis de 10 a 300 mg/kg de los extractos. Sesenta minutos después, los animales recibieron 42 mg/kg, i.p. de PB (González-Trujano et al., 1998) y se registró la latencia a la sedación, a la hipnosis (sueño) y la duración de la hipnosis

(sueño). El fármaco testigo fue el ansiolítico diazepam (1 mg/kg, i.p.). Los datos se procesaron por análisis de varianza de una vía seguida de la prueba de Dunnett, para comparar los tratamientos contra el vehículo. En las comparaciones con dos grupos se utilizó la prueba t-Student utilizando el programa Sigma Stat versión 2.3.

Resultados. Los datos indican significancia ($P < 0.001$) en la facilitación del inicio de la sedación con la dosis de 30 mg/kg de extracto etanólico, y en el inicio de la fase de hipnosis en el grupo que recibió 30 y 100 mg/kg del extracto acuoso. Ambos extractos produjeron en todas las dosis un aumento significativo en la duración de la hipnosis.

Discusión y conclusiones. El presente estudio aporta evidencia del efecto tranquilizante de las flores de cempasúchil, el cual, en combinación con un depresor del sistema nervioso central (SNC), como el sedante-hipnótico PB, puede generar una respuesta sinérgica de potenciación. Esto sugiere la participación primordial de constituyentes de naturaleza polar presentes en ambos extractos, donde un mecanismo diferente al GABAérgico, como el de la serotonina (Khulbe et al., 2013), o bien una acción en sitios alostéricos al GABA y a los barbitúricos que podrían estar involucrados.

Este estudio refuerza el uso como tranquilizante atribuido al cempasúchil en la medicina tradicional mexicana para reducir los síntomas asociados con "los nervios". Se señala que debe usarse con cautela al combinarlo con terapias depresoras del SNC, como los barbitúricos, para evitar la incidencia de posibles efectos adversos potenciados.

Financiamiento. Proyecto financiado por NC123280, Conacyt-226454, y beca de doctorado Conacyt 332465.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- González-Trujano ME, Navarrete A, Hong E. Some pharmacological effects of the ethanol extract of leaves of *Annona diversifolia* on the central nervous system in mice. *Phytother. Res.* 1998;12:600-602.
- Khulbe A, Pandey S, Sah SP. Antidepressant-like action of the hydromethanolic flower extract of *Tagetes erecta* L. in mice and its possible mechanism of action. *Indian J. Pharmacol.* 2013;45(4):386-390.

N-E-11

Participación de la sinapsina en la secreción perisináptica en neuronas serotoninérgicas

Ximena Torres Castro,¹ Miriam García Ávila,¹ Citlalli Trueta Segovia¹

¹ Departamento de Neurofisiología, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Citlalli Trueta Segovia, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñoz. ctrueta@imp.edu.mx

Palabras clave. Serotonina, sinapsina, secreción extrasináptica, vesículas electrodenasas.

Introducción. La sinapsina es una fosfoproteína que regula la poza de reserva en las terminales presinápticas. Con esto mantiene las vesículas de esta poza ancladas al citoesqueleto. Su fosforilación disminuye la afinidad por la actina y por las vesículas, permitiendo la movilización hacia la poza liberable, lo que mantiene la transmisión ante la actividad repetitiva.

Además de las vesículas sinápticas claras, en muchas terminales sinápticas hay vesículas electrodenasas que liberan su contenido alrededor de la zona activa en zonas perisinápticas. Los mecanismos que regulan este tipo de secreción se han estudiado poco y se desconoce si la sinapsina participa en la regulación de esta poza vesicular.

Objetivo. Investigar si la sinapsina participa en la regulación de la secreción perisináptica a partir de vesículas electrodenasas.

Método. Utilizamos neuronas serotoninérgicas de Retzius aisladas del sistema nervioso central de la sangüijuela. Estas neuronas sobreviven en cultivo por semanas, conservando sus características fisiológicas. La serotonina liberada por las terminales sinápticas y las zonas perisinápticas produce una respuesta autoinhibidora mediada por autorreceptores acoplados a canales de cloro. Medimos la integral de la respuesta autoinhibidora producida por un tren de diez impulsos a 10Hz, invertida y amplificada por la inyección intracelular de cloro, como medida de la serotonina liberada por las zonas sinápticas y perisinápticas. Comparamos esta respuesta en condiciones control y en las siguientes condiciones experimentales: 1. para bloquear la secreción perisináptica, bloqueamos los canales de calcio tipo L con nimodipina 10 μ M; 2. para bloquear la movilización de la poza sináptica de reserva, bloqueamos la cinasa dependiente de calcio y calmodulina (CAMKII), que fosforila a la sinapsina, con KN-93 10 μ M; 3. para bloquear tanto la secreción perisináptica como la movilización de la poza de reserva y medir la respuesta producida únicamente por las vesículas de la poza liberable, utilizamos la combinación de nimodipina 10 μ M y KN-93 10 μ M.

Resultados. El bloqueo de canales de calcio tipo L con nimodipina disminuyó en $59 \pm 3.7\%$ la respuesta autoinhibidora, mostrando que las vesículas electrodenasas de la zona perisináptica contribuyen en cerca de 60% a esta respuesta. El bloqueo simultáneo de la secreción a partir de vesículas perisinápticas con nimodipina y de la movilización de la poza sináptica de reserva con KN-93 disminuyó en $84 \pm 3.1\%$ la respuesta autoinhibidora, mostrando que la poza liberable de vesículas sinápticas contribuye en 16% a la respuesta. Estos resultados sugieren que la poza de reserva sináptica contribuye en aproximadamente 25% de la respuesta autoinhibidora. El bloqueo de la fosforilación de la sinapsina con KN-93 para bloquear la movilización de la poza de reserva sináptica disminuyó en $62 \pm 8\%$ la respuesta autoinhibidora, mostrando cierta sobreposición del efecto de este fármaco y el de la nimodipina. Esto sugiere que el bloqueo de la fosforilación de la sinapsina, además de disminuir la movilización de la poza de reserva, disminuye en parte la secreción a partir de vesículas electrodenasas perisinápticas.

Discusión y conclusiones. Nuestros resultados sugieren que la sinapsina participa funcionalmente en el anclaje de las vesículas electrodenasas perisinápticas.

Financiamiento. Este trabajo ha sido financiado con recursos internos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Conflicto de intereses. No existen conflictos de intereses.

Referencias

- Cesca F, Baldelli P, Valtorta F, Benfenati F. The synapsins: key actors of synapse function and plasticity. *Prog Neurobiol.* 2010 Aug;91(4):313-48.
- Hökfelt T. Looking at neurotransmitters in the microscope. *Prog Neurobiol.* 2010 Feb 9;90(2):101-18.
- Cercós MG, De-Miguel FF, Trueta C. Real-time measurements of synaptic autoinhibition produced by serotonin release in cultured leech neurons. *J Neurophysiol.* 2009 Aug;102(2):1075-85.

N-E-12

Impacto de la estimulación mecánica del nervio vago y el kindling en la corteza prefrontal ventromedial en las respuestas emocionales en ratas

Luis Fernando Villa Maldonado,¹ Salvador Almazán-Alvarado,¹ Rodrigo Fernández-Mas,¹ Víctor Manuel Magdaleno-Madrigal¹

¹ Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. México, D.F.

Correspondencia: Dr. Víctor Manuel Magdaleno Madrigal. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, D.F. Tel: 4160-5088. maleno@imp.edu.mx

Palabras clave. Nervio vago, vmPFC, depresión.

Introducción. La depresión ha sido identificada como el trastorno psiquiátrico comórbido más frecuente en pacientes con epilepsia. La estimulación del nervio vago (ENV) se utiliza como tratamiento para casos refractarios en ambos padecimientos.

Objetivo. El presente trabajo analizó el efecto de la ENV en la epileptogénesis de la corteza ventromedial (PFCvm) producida por el kindling y los cambios en las conductas de tipo depresivas en ratas sometidas a la prueba de nado forzado (PNF) y a la prueba de aversión al sabor (PAS).

Método. Ratas macho de la cepa Wistar (250-290g) fueron divididas aleatoriamente en dos grupos: control y kindling. El grupo control no fue implantado y se le sometió a la PNF y a la PAS. El protocolo experimental del grupo kindling fue el siguiente: los animales fueron implantados con un electrodo bipolar colocado alrededor del nervio vago izquierdo. Posteriormente les fueron insertados electrodos tripolares mediante cirugía esterotáxica en la vmPFC (AP +3.2, L ±0.5, DV 4.0) y el núcleo basolateral de la amígdala (AP -4.9, L ± 5.5, DV 8.8). Siete días después de la operación se realizó la preprueba de la PNF. Posteriormente se llevó a cabo el protocolo de estímulo kindling (5s, 60Hz, 0.1ms) en intervalos de una hora, cinco veces al día hasta alcanzar cinco crisis generalizadas tónico-clónicas o llegar a 60 estímulos. Tras 24 hrs de la última estimulación kindling, se sometieron a la PNF seguida de la PAS. Al final de los protocolos para ambos grupos, los animales se sometieron a la prueba de ambiente novedoso campo abierto (CA).

Resultados. La epileptogénesis en vmPFC mostró un desarrollo progresivo hasta alcanzar crisis tónico-clónicas, siguiendo un proceso de cambios conductuales diferente al establecido por Racine.³ Los animales no presentaron estadio IV y las crisis generalizadas tónico-clónicas estuvieron caracterizadas por no presentar levantamiento del tren anterior previo a la pérdida de la postura. Otro resultado relevante que llamó nuestra atención fue la presencia de erecciones y conducta masturbatoria durante los intervalos de estimulación en los animales sometidos al kindling en vmPFC. Asimismo, se observó un aumento significativo en la conducta de nado y una disminución significativa en la conducta de inmovilidad comparadas con el grupo control. **Discusión:** Los resultados obtenidos podrían concordar con reportes anteriores,² según los cuales un daño en el tejido de la PFCvm produce efectos antidepressivos similares a los observados en tratamientos farmacológicos.

Discusión y conclusiones. Nuestros resultados sugieren que la estimulación mecánica del nervio vago puede ser suficiente para provocar efectos tipo antidepressivos y quizá no tenga efecto protectores contra la epileptogénesis de la CPFvm.

Financiamiento. Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (NC 1213240.1).

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Kanner A. Depression in epilepsy: A neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr* 2005;5(1):21-27.
2. Perez-Caballero L, Pérez-Egea R, Romero-Grimaldi D, Puigdemont D, Molet J, Caso JR, et al. Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Mol Psychiatry* 2014;19(5):607-614.
3. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32(3):281-294.

N-E-13

Cambios electroencefalográficos provocados por la microinyección intracerebroventricular de Nbelyax®

Cázares Martínez Claudia Elizabeth,¹ Contreras-Murillo Gerardo,¹ González-Trujano María Eva,² Albarrán Mena León,³ León Gutiérrez Gabriela,³ Arteaga-López Paola Rebeca,³ León Gutiérrez Sergio,³ Magdaleno-Madrigal Víctor Manuel¹

¹ Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación.

² Laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales. Dirección de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

³ GRESMEX, S.A. de C.V.

Correspondencia: Dr. Víctor Manuel Magdaleno Madrigal. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, D.F. Tel: 4160-5088. maleno@imp.edu.mx

Palabras clave. EEG, nanopartículas funcionalizadas, dióxido de titanio.

Introducción. Con el desarrollo de la nanotecnología, se ha incrementado la aplicación de nanopartículas en sistemas de administración de fármacos, materiales antibacteriales, cosméticos, bloqueadores solares y electrónicos. Recientemente se han reportado daños al sistema nervioso central (SNC) por exposición al dióxido de titanio (TiO₂). Para disminuir estos daños, la TiO₂ se funcionaliza con material biológico (TiO₂). El Nbelyax® es un desinfectante compuesto por nanopartículas de TiO₂ funcionalizadas. Por otra parte, el electroencefalograma (EEG) permite el registro de cambios temporales de la actividad neuronal. Ésta es una herramienta clave para detectar cambios en la excitabilidad y la funcionalidad de las redes corticales e intracorticales.

Objetivo.

Objetivo. Caracterizar los cambios en la actividad eléctrica del cerebro provocados por la microinyección intracerebroventricular (ICV) de Nbelyax® en ratas libres de movimiento.

Método. Se utilizaron ocho ratas macho de la cepa Wistar con un peso de 280-360 g. Los animales se colocaron en un aparato estereotáxico para implantar electrodos bilaterales de registro en las cortezas frontal, parietal y occipital, y cánulas guía para la microinyección en los ventrículos laterales (AP -0.5; L 1.5; H -2.0). Después de siete días de recuperación, se utilizó el siguiente protocolo experimental: se registró el EEG y se obtuvo una línea base de 10 minutos, seguidos de una microinyección bilateral ICV (dosis de 1µl/1min de Nbelyax®). Después de la microinyección se registró una hora para observar los cambios en el EEG con un seguimiento de cuatro días. Catorce días después de la primera microinyección, se realizó una segunda microinyección bilateral ICV de 3µl/1min de Nbelyax®. Al final del experimento, las ratas fueron eutanasiadas con una sobredosis de pentobarbital sódico. Se realizó un análisis del poder espectral de la actividad EEG en el ancho de banda 0.1-4, 4-10, 10-30 y 35-55 Hz.

Resultados. Se obtuvieron 40 registros EEG de una hora de duración. La microinyección ICV de Nbelyax® no provoca cambios en el poder espectral de la actividad EEG en el ancho de banda de 0.1-4, 4-10, 10-30 y 35-55 Hz. Sin embargo, conductualmente, las ratas presentaron acicalamiento, masticación, movimiento de vibras y contracciones faciales dentro de los primeros 30 minutos después de la primera inyección. A los 20 minutos posteriores a la segunda microinyección, las ratas mostraron masticación, movimiento de vibras, contracciones faciales, piloerección y aletargamiento.

Discusión y conclusiones. Hasta el momento no es clara la falta de citotoxicidad del TiO₂f en el SNC. Nuestros resultados preliminares

muestran que la microinyección ICV parece no tener efectos sobre la excitabilidad cerebral. Sin embargo, los cambios en la conducta sugieren cambios en el nivel de ansiedad de los animales que pueden asociarse a efectos adversos en el sistema nervioso autónomo.

El Nbelyax® no provoca alteraciones en el registro EEG. Es necesario realizar más experimentos para determinar cambios citológicos a corto y largo plazos con el fin de descartar citotoxicidad en el sistema nervioso por exposición a TiO_2 .

Financiamiento. Este proyecto ha sido apoyado parcialmente por el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (NC 123240.1).

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Particle and Fibre Toxicology* 2013;10(15):1-33.
2. Marosi E. Electroencefalografía de la A a la Z. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala; 2008.