



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

“Evaluación del efecto de la combinación de fluoxetina-tramadol sobre las crisis generalizadas en la rata Wistar.”

M. P. S. S. VANIA GABRIELA GALINDO BAUTISTA

2142034724

ASESOR

DR. ALEJANDRO ALONSO ALTAMIRANO

TUTOR

DR. JOAQUÍN MANJARREZ MARMOLEJO

Laboratorio de Fisiología de la Formación Reticular

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

AGOSTO 2021

Contenido	
CAPÍTULO I INVESTIGACIÓN	5
1.1 Planteamiento del problema	5
1.2 Justificación	5
1.3 Marco teórico	6
-Introducción	6
- Epilepsia	6
- Etiología	7
- Clasificación de las crisis epilépticas	12
- Fisiopatología	12
- Cuadro clínico	16
- Diagnóstico	17
- Tratamiento	20
- Diagnósticos diferenciales	22
- Modelos de crisis generalizadas	22
- Serotonina y epilepsia	23
- Fluoxetina y epilepsia	24
- Mecanismo de acción	24
- Tramadol y epilepsia	28
- Mecanismo de acción	28
- Rota-rod y Fluoxetina	30
- Rota-rod y Tramadol	30
- Síndrome serotoninérgico	30
- C- Fos y epilepsia	31
- GAD y epilepsia	31
1.4 Objetivo general	32
1.5 Objetivos específicos	32
1.6 Hipótesis	32
1.7 Metodología	32
1.7.1 Tipo de estudio	32
1.7.2 Población	32
1.7.3 Variables	33
1.7.4 Definición operacional	33
1.7.5 Material y métodos	34
1.8 Resultados: cuadros y gráficas	39
1.9 Análisis de resultados	42
1.10 Discusión	43
1.11 Conclusión	48

Bibliografía	50
CAPÍTULO II DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN	61
1.Datos históricos	61
2.1 Datos Históricos	63
- Orígenes	63
2.2 Geografía Local	65
2.2.2 Localización	65
2.2.3 Orografía	66
2.2.4 Hidrografía	66
2.2.5 Clima	67
2.2.6 Flora	67
2.2.7 Fauna	68
2.3 Mapas	68
2.3.1 Mapa del estado	68
2.3.2 Mapa del municipio o delegación	69
2.3.3 Mapas de características geográficas	70
2.3.4 Croquis de la comunidad o zona	71
3.1 Población total	71
3.2 Población y seguridad Social	71
3.3 Densidad de población	72
3.4 Población por localidad o delegación	72
3.5 Índice de envejecimiento	72
3.6 Migración	72
3.7 Tasa de Natalidad	73
3.8 Tasa de fecundidad	74
- Indicadores Sociales	74
4.1 Educación	74
4.2 Grupos Vulnerables	74
4.3 Vivienda	75
4.3.1 Organización familiar	75
4.3.2 Disponibilidad de Agua	76
4.3.3 Eliminación de excretas	76
4.3.4 Eliminación de basura	77
4.4 Vías de Comunicación	77
4.5 Medios de Comunicación	80
4.6 Nutrición	81
4.6.1 Alimentos más frecuentes	81
4.6.2 Obtención de alimentos	81

4.7 Economía	82
4.7.1 Población económicamente activa	82
4.8 Energía Eléctrica	82
4.9 Contaminantes ambientales	83
4.10 Religión	83
4.11 Servicios para el recreo comunitario	83
4.12 Hábitos y Costumbres	85
4.12.1 Fiestas Civiles y Religiosas más Importantes	85
5. Daños a la salud	88
5.1 Mortalidad General	88
5.2 Morbilidad	98
5.2.1 Principales causas de morbilidad enfermedades transmisibles	98
5.2.2 Principales causas de morbilidad enfermedades no transmisibles	99
5.3 Brotes Epidemiológicos	99
CAPÍTULO III DESCRIPCIÓN DE INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS.	100
CAPÍTULO IV ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL SERVICIO SOCIAL	101
CAPÍTULO V CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL	102
1.1 En relación con su formación como persona	102
1.2 En relación con su formación profesional	103
1.3 En relación con su aportación a la comunidad	104
1.4 En relación con su institución educativa	105
ANEXO 1	106
ANEXO 2	107

CAPÍTULO I INVESTIGACIÓN

“Evaluación del efecto de la combinación de fluoxetina-tramadol sobre las crisis generalizadas en la rata Wistar”.

1.1 Planteamiento del problema

Epilepsia es una condición neurológica que se caracteriza por crisis epilépticas recurrentes que afecta a millones de personas a nivel mundial y 1- 1-5 % en México. Se han realizado estudios donde se reporta que el déficit de la transmisión serotoninérgica tiene un papel sobre la etiología de la epilepsia y que la administración de Fluoxetina en diferentes modelos animales inhibe la recaptura de serotonina de la neurona presináptica disminuyendo la gravedad de las convulsiones. Otro fármaco que ha mostrado un efecto protector ante las crisis convulsivas es el tramadol, por medio de una inhibición del receptor GABA_A observada en oocitos de xenopus.

No se ha encontrado literatura disponible que relacione el papel de la combinación de FLX-TML en el modelo de Electrochoque máximo (ECH).

1.2 Justificación

En diversos estudios se menciona que la disminución o el aumento de la Serotonina (5-HT) puede generar o bloquear respectivamente las convulsiones inducidas en varios modelos animales de epilepsia, como se ha observado en la administración de Fluoxetina (FLX) y el Tramadol (TML) de forma individual, por lo que se pretende en esta investigación conocer el efecto de la combinación de FLX y TML sobre la extensión tónica de miembros posteriores (ETP) en roedores sometidos al modelo de ECH. Conocer su neurotoxicidad y observar los cambios en la expresión de la proteína c-Fos en hipocampo y tallo cerebral.

Debido a que la epilepsia es un problema de salud pública y presenta múltiples situaciones de complejidad e interés, los resultados de este trabajo se podrían extrapolar para contribuir al desarrollo de nuevos métodos terapéuticos efectivos, para tratar a aquellos pacientes epilépticos que no responden a los tratamientos farmacológicos convencionales. Además, aportará información de un posible mecanismo de modulación del sistema serotoninérgico sobre las crisis generalizadas tónico clónicas.

1.3 Marco teórico

-Introducción

Existe una evidencia creciente que el sistema de serotoninérgico juega un papel importante en la regulación de la actividad convulsiva en varios modelos animales de epilepsia (Petrucci *et al.*, 2019). Debido a que se ha descrito que la 5-HT más allá de su efecto directo sobre sus propios receptores sirve como un modulador de otros sistemas de neurotransmisores como el GABAérgico (Malatynska *et al.*,1988; Malatynska *et al.*,1998).

Se ha demostrado que el tratamiento complementario de pacientes epilépticos con FLX reduce o elimina las convulsiones (Favale *et al.*, 1995). Experimentalmente, la FLX ha demostrado propiedades antiepilépticas (Leander, 1992; Yan *et al.*, 1994a; Yan *et al.*, 1994b; Wada *et al.*, 1995; Hernández *et al.*, 2002; Ugale *et al.*, 2004; Borowicz *et al.*, 2007; Richman y Heinrichs, 2007; Zienowicz *et al.*,2007). Aunque también se ha reportado que este fármaco posee propiedades convulsivas (Ceyhan *et al.*, 2005; Ferrero *et al.*,2005; Zienowicz *et al.*, 2007; Cardamone *et al.*, 2014).

El mecanismo subyacente a la actividad anticonvulsiva de la FLX no ha sido aclarado aún.

- Epilepsia

La epilepsia es una patología del Sistema Nervioso Central (SNC), caracterizada por la presencia de crisis recurrentes y espontáneas, convirtiéndose en una enfermedad incapacitante si no es tratada adecuadamente (Fisher *et al.*, 2005). La incidencia a nivel mundial de la epilepsia es del 1 al 1.5% de la población y en países como México se estima que 10.8 a 20 personas de cada 1000 padecen algún tipo de crisis epiléptica (García-Martin y Serrano-Castro, 2018).

- Epidemiología

La epilepsia es responsable de una proporción significativa de la carga mundial de morbilidad, pues afecta a más de 50 millones de personas. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) en algún momento dado oscila entre 4 y 10 por 1000 personas. Según estimaciones, se diagnostican anualmente unos 5 millones de casos de epilepsia en todo el mundo. En los países de altos ingresos, se estima que 49 de cada 100 000 personas son diagnosticadas de epilepsia cada año. En los países de ingresos bajos y medianos, esa cifra puede ser de hasta 139 de cada 100 000 personas (WHO, 2019).

La prevalencia de epilepsia en América Latina es de 10.7 por 1,000 habitantes y una incidencia de 1.38 por 1,000 habitantes (Noriega y Shkurovich, 2020).

La epilepsia es el trastorno neurológico crónico más común. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, existen 50 millones de personas con la enfermedad en el mundo. La incidencia de la epilepsia en los países desarrollados oscila entre 42 y 61 por 100.000 habitantes; la cifra suele acercarse al doble o más en los países en desarrollo. La epilepsia afecta a todos los grupos etarios con mayor incidencia en la población infantil. En México, la prevalencia estimada es entre 349 a 680 por 100 000 habitantes en la población general y entre 180 a 400 por 100 000 habitantes en la población infantil (Cruz et al., 2017).

- Etiología

La nueva clasificación de la epilepsia del año 2017 incluye entre las causas de epilepsia, las genéticas, estructurales, metabólicas, inmunes, infecciosas y desconocidas. Algunas pueden incluirse en causa estructural y genética como es el caso de la epilepsia en la esclerosis tuberosa.

Cuadro 1. Etiología de la epilepsia.

Genes involucrados en canalopatías y otros trastornos	Epilepsias, síndromes o enfermedades que producen los genes
Canalopatías: SCN1A, SCN1B, SCN2A (Canales de sodio dependientes de voltaje), GBRG1, GBRG2 (Subunidades de los Receptores GABAA), CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2 (Subunidades de los receptores nicotínicos de la acetilcolina).	Síndrome de Dravet, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, epilepsia mioclónica precoz, epilepsia frontal nocturna autosómico dominante
Canalopatías: KCNQ2, KCNQ3 (subunidades Q2 y 3 de los canales de potasio).	Convulsiones neonatales familiares benignas
GEN Protocadherina 19 (PCDH19)	Epilepsia y retraso mental limitado a niñas
Mioclonin1/EFHC1 (canales de ligandos no iónicos), Mioclonin/ICK, Alonsin/IPO8	Epilepsia mioclónica juvenil
Canalopatías: SCN1A, KCNA1, PLCB1	Epilepsia con foco migratorio de la infancia
Canalopatías: KCNA2, KCNA1 (canales de potasio)	Epilepsia y ataxia episódica

Espectro del SLC2A1 (transportador de glucosa tipo 1)	Encefalopatía por déficit del transportador de glucosa, epilepsia con ausencias de inicio precoz, Síndrome de Doose
Genes de las ceroidlipofuscinoses neuronales (CLN3, CLN5, CLN6, CLN, CSTB (gen de la cistatina B), CTSD, EPM2A (gen de la enfermedad de Lafora), MFSD8, NHLRC8, PPT1, TTP1 (tripeptidil peptidasa 1), NEU1 (neuraminidasa), DRPLA (gen de la atrofia dentatorrubropalidoliusiana).	Epilepsias mioclónicas progresivas
ALDH7A1, CDKL5, ARX (X-linked Aristaless related homeobox gene), ATP6AP2, PCDH19, STXBP1 (9q34.1 hipomielinización y atrofia generalizada, síndrome de Othahara), SCL9A6.	Encefalopatías epilépticas de comienzo precoz: epilepsia mioclónica precoz, síndrome de Othahara, síndrome de West
CACNA1A (canales de calcio).	Epilepsia generalizada en la infancia
POLG (síndrome de Alpers), SURF1, ADSL, mutaciones del DNA mitocondrial	Enfermedades neurometabólicas y mitocondriales asociadas a epilepsia
Otros: trisomía 21, cromosoma 20 anillo, LIG4 (gen del glioma inactivado rico en leucina tipo 1), cromosoma 15. Neoplasias con contribución genética sospechada o demostrada.	Síndrome de Down, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Angelman Tumor disembrionario neuroepitelial (DNET), hamartoma hipotalámico, glioma, ganglioglioma, meningioma
Genes involucrados en defectos de la migración	Tipo de malformación
TSC1- TSC2 (complejo de la esclerosis tuberosa, gen de la Tuberina y Hamartina)	Proliferación/ diferenciación anormal (Esclerosis tuberosa, displasias corticales focales)
ARX, DCX (gen de la doble cortina ligada al X), TUBA 1A (gen que codifica para la tubulina 1A), LIS 1 (gen de la lisencefalia 1), TUBB 2B (gen de la beta-tubulina), RELN (gen que codifica una proteína de la matriz extracelular que interviene en la interacción celular y la posición de las neuronas), VLDLR, TUBG 1, KIF2A	Migración anormal, lisencefalia, heterotopias subcorticales en banda

FLNA 1 (Mutación de la filamina 1), ARFGEF 2 (mutación en la ADP-ribosilación de la guanina factor 2).	Migración anormal, heterotopia periventricular
FCMD (Gen fukutina), FKR1P, POM T1, POM T2 (O-mannosil transferasa 1 y 2), POM GnT1, LARGE, TME M5, GPR56 (locus 16q-polimicrogiria frontoparietal bilateral), SNAP 29, ISPD, LAMB1, GTB C2	Cobblestone, Síndrome Walker Warburg, Síndrome músculo- ojo-cerebro
SRPX2, TRB2, PAX6 (polimicrogiria perisilviana bilateral) , GPR56, DYNC1H1, TUBB2B	Organización cortical y giración anormal

- Lesiones epileptógenas: focales y hemisféricas

Las lesiones epileptógenas pueden ser clasificadas en base a la extensión de la lesión (hemisféricas y focales) (Cuadro 2) y a la etiopatología. La localización y extensión de la lesión tienen un gran impacto en las estrategias para la cirugía de epilepsia. En general, la epilepsia por lesiones hemisféricas es frecuentemente farmacorresistente, necesitan de hemisferectomías o sus variantes en casos selectos (Noriega y Shkurovich, 2020).

Cuadro 2 - Epilepsias de causa estructural

<p>A. Lesiones hemisféricas</p> <p>Hemimegalencefalia.</p> <p>Malformaciones hemisféricas o multilobares (displasia, polimicrogiria).</p> <p>Síndrome de Sturge-Weber.</p> <p>Encefalitis de Rasmussen.</p> <p>Encefalomalacia por infartos remotos, hemorragias, traumas o infecciones.</p>
<p>B. Lesiones focales</p> <p>Malformaciones del desarrollo cortical (MDC), trastornos en la proliferación, migración u organización cortical</p> <p>Tumores asociados con epilepsia de larga data: ganglioglioma, tumor disembrionoplástico neuroepitelial (DNET), glioma angiocéntrico/tumor neuroepitelial angiocéntrico (ANET),</p>

xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma de bajo grado, otros (oligodendroglioma, oligoastrocitoma), lesiones similares a tumores (quistes dermoides y epidermoides)

Encefalomalacia, porencefalia o gliosis focales; por hipoxia, infartos o hemorragias, traumas, infecciones

Esclerosis mesial temporal: aislada o como patología dual con MDC o tumores

Malformaciones vasculares: cavernomas, malformaciones arteriovenosas, meningioangiomas

Encefalitis: infecciosas (herpes simple), causas autoinmunes (encefalitis de Rasmussen, encefalitis límbica paraneoplásicas, encefalitis de Hashimoto, etc.)

Síndromes neurocutáneos (esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, incontinenia pigmenti, hipomelanosis de Ito, neurofibromatosis)

Otros: calcificaciones, infecciones (neurocisticercosis), enfermedad celíaca.

- Malformaciones del desarrollo cortical

La corteza cerebral es una estructura modular. Los módulos de neuronas son inducidos, proliferan; subsecuentemente se diferencian, migran y se organizan funcionalmente en la corteza cerebral.

Este proceso es regulado por mecanismos genéticos intrínsecos e información extrínseca transmitida a la corteza por vías tálamo-corticales y otras (Noriega y Shkurovich, 2020)..

Proliferación de células madre de capa subependimaria de los ventrículos laterales en la matriz germinal. Se producen neuronas y células gliales.

Migración multidireccional (más frecuente radial): de la quinta a sexta semana hasta las 24 semanas. Comienza la migración de las primeras neuronas jóvenes desde la matriz germinal para formar la corteza cerebral.

Organización cortical. Ocurre aproximadamente a las 16 semanas de gestación. Se organiza en seis capas: 1) molecular, 2) granular externa, 3) piramidal externa, 4) granular interna, 5) piramidal interna, 6) multiforme.

Las malformaciones del desarrollo cortical se expresan por la combinación de causas genéticas y ambientales, como el uso de fármacos y drogas (drogas antitiroideas, antiepilépticas, antimetabólicos, tabaco, cocaína, heroína), factores y condiciones maternas (diabetes, coagulopatía, hipertermia, corioamnionitis), causas infecciosas (toxoplasma, rubéola, herpes virus, VIH, Zika), agentes físicos

y químicos (metales pesados, solventes, radiaciones) que actúan en alguna fase del desarrollo cortical.

- Malformaciones vasculares

Los cavernomas, las malformaciones arteriovenosas (MAV) y los angiomas venosos originan la epilepsia focal. Las primeras son la causa más frecuente de la malformación vascular en epilepsia y están asociadas con un excelente pronóstico, luego de la cirugía de epilepsia en niños y adultos con lesiones únicas. En la IRM, la apariencia de los cavernomas es patognomónica, tiene un centro hiperintenso y un anillo hipointenso en T2, contiene vasos sanguíneos inmaduros y productos del metabolismo sanguíneo en diferentes estadios (Noriega y Shkurovich, 2020).

- Epilepsias de causa metabólica y errores congénitos del metabolismo

La epilepsia es una forma de expresión frecuente en los errores congénitos del metabolismo (ECM), particularmente, en el periodo neonatal y primera infancia. Puede ocurrir tardíamente en el curso de una enfermedad, aparecer de forma ocasional en una patología de curso intermitente o puede ser la primera manifestación que se presente. Se sospecha la causa metabólica de la epilepsia en: niños que al nacer tienen una apariencia normal, succionan normal y subsecuentemente se van deteriorando; niños con historia familiar en tres generaciones anteriores de consanguinidad, de crisis epilépticas, enfermedades metabólicas, muertes neonatales o infantiles de causa desconocida (Noriega y Shkurovich, 2020).

Movimientos anormales como temblor o mioclonías, fontanela anterior grande, olor inusual en piel o el orine, hepatomegalia o fallo hepático, cardiomiopatía, se debe realizar estudios metabólicos básicos como gasometría, glucosa, electrolitos, calcio, magnesio, lactato, amonio, aminoácidos en plasma, ácidos orgánicos en orina, cuerpos cetónicos, punción lumbar.

- Epilepsias de causas infecciosas

La causa infecciosa siempre debe ser considerada en pacientes con convulsiones y epilepsia. Pueden manifestarse como crisis sintomáticas agudas en la primera semana de evolución de la enfermedad o sintomáticas remotas como causas de epilepsias focales (Noriega y Shkurovich, 2020).

Dentro de las infecciones parasitarias, las más frecuentes son la neurocisticercosis y la malaria cerebral, aunque otras como toxoplasmosis, schistosomiasis, toxocariasis (Larva migrans), y más raramente, angiostrongyloidiasis, tripanosomiasis, amebiasis, pueden provocarlas.

Gran número de bacterias están relacionadas con meningitis o encefalitis, abscesos cerebrales o empiemas, dentro de las que se destacan Neumococos, Meningococos, Haemophilus, Escherichia coli, bacterias anaerobias o gramnegativas. Otras producen lesiones granulomatosas intraparenquimatosas donde se destacan la tuberculosis y la neurosífilis (Noriega y Shkurovich, 2020).

Dentro de las causas virales las más frecuentes son el Virus de la Inmunodeficiencia humana, que provoca daño directo sobre las neuronas, infección por gérmenes oportunistas, formación de lesiones ocupativas de espacio y efectos de los medicamentos antirretrovirales. Otra causa importante son las encefalitis virales donde se destacan el virus Herpes simple tipo 1 y Varicela zoster, otros incluyen los enterovirus, virus del Nilo occidental, virus de la Encefalitis Equina venezolana y Encefalitis japonesa.

También están las infecciones micóticas como la criptococosis, aspergilosis, coccidioidomicosis.

- Clasificación de las crisis epilépticas

Las crisis son la característica principal de la epilepsia, su clasificación varía según el autor o grupo de investigación, sin embargo, clínicamente se dividen en crisis focales y generalizadas (Falco-Walter *et al.*, 2018). Las focales a su vez se dividen en simples y complejas, y las generalizadas en ausencia, atónicas, tónicas, clónicas y tónico-clónicas (Falco-Walter *et al.*, 2018). Los dos tipos de crisis generalizadas de mayor importancia son las crisis de ausencia o *petit mal* y las crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTCs) o *grand mal* (Fisher *et al.*, 2005; Angus-Leppan y Parsons, 2008). Este último tipo de crisis generalizadas se sugiere que se generan y/o propagan por la Formación Reticular, ya que, en estudios de microinyección de forma local de fármacos anticonvulsivos en esta estructura, las crisis generalizadas son inhibidas mientras que las focales no (Manjarrez *et al.*, 2001; Raisinghani y Faingold, 2005).

- Fisiopatología

La fisiopatología de la epilepsia no es clara, se sabe que esta se relaciona con el aumento de la neurotransmisión excitadora o fallas en las funciones inhibitorias las cuales son de origen multifactorial tanto a nivel celular como molecular (Pitkänen y Lukasiuk, 2009).

La epilepsia es un fenómeno de naturaleza exclusivamente eléctrica cuya actividad produce manifestaciones clínicas estrechamente ligadas con la función que cotidianamente desempeñan las redes neuronales por donde se distribuyen los estímulos anormales de trenes de potenciales propagados, generando la activación de sistemas motores y sensitivos que pueden, incluso, involucrar la participación de grupos neuronales relacionados con los mecanismos de percepción y pensamiento en sí mismos (Boletín ANMM, 2016).

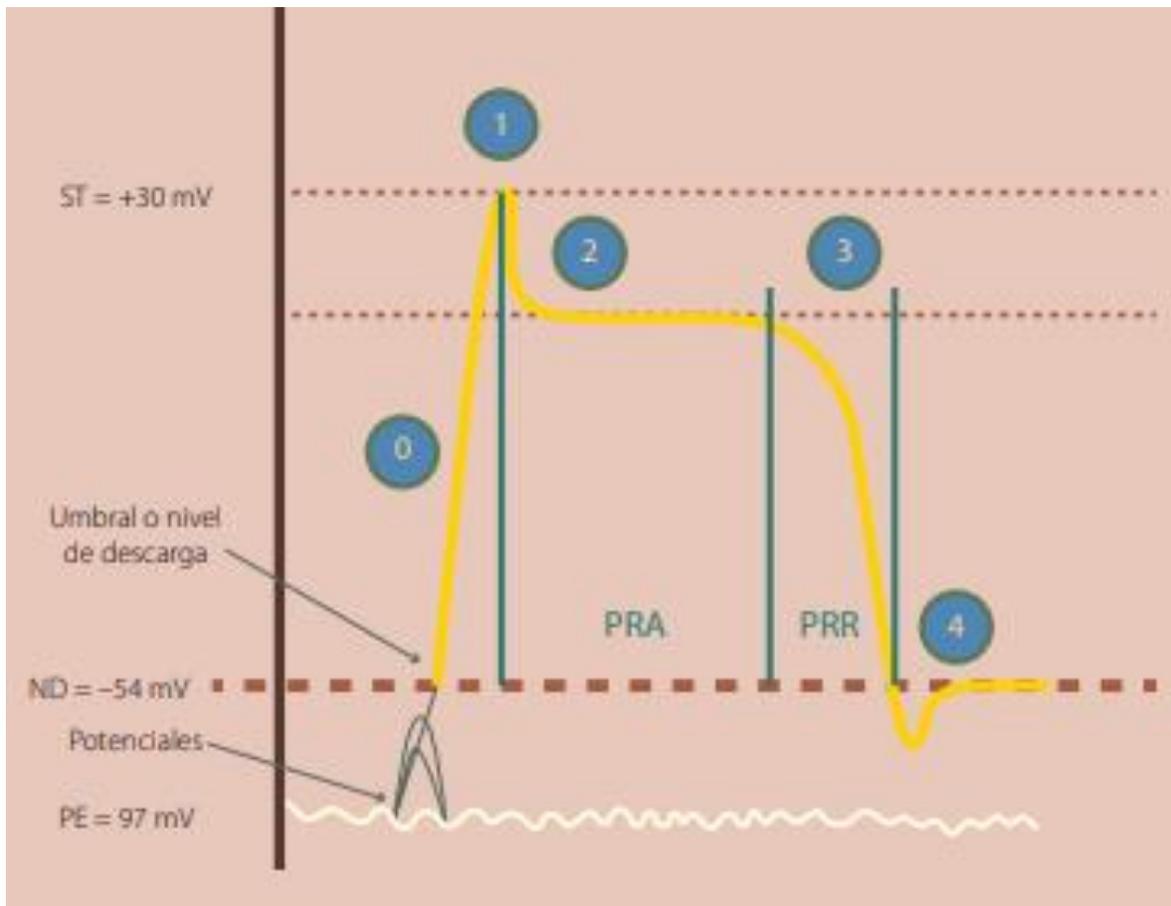


Figura 1: El foco de epileptogénesis equivale a una pequeña área tridimensional localizada en alguna zona de la masa celular encefálica, de la cual parten potenciales propagados que recorren distancias variables en todas direcciones y sentidos, simulando una esfera irregular diminuta, cuyos límites corresponden a un frente de onda en período refractario ya sea absoluto (PRA) o relativo (PRR), que le impide su expansión más allá de sus fronteras (bloqueo de salida) pero que al mismo tiempo evita que estímulos externos invaden su territorio (bloqueo de entrada), al encontrar prolongada de manera infinita su velocidad de conducción en los límites impuestos por ese mismo frente de onda (Noriega y Shkurovich, 2020).

Todas las crisis tienen un origen focal y que, en el caso de las crisis generalizadas, el punto de origen se distribuye casi instantáneamente al resto del encéfalo, parten de un grupo muy específico de neuronas cuya actividad focalizada y anormal produce las señales necesarias en cuanto a magnitud, velocidad de desplazamiento y espacio, para reclutar a otras redes neuronales en el SNC, con las que en coordinación, generan una descarga generalizada.

En contraste con lo anterior, las alteraciones que sufre la actividad eléctrica de una neurona como unidad no pueden dar lugar a la aparición de un foco de descarga capaz de influenciar la función del resto del encéfalo; para que esto ocurra es necesario que la alteración funcional que esa neurona presenta la padezcan en forma simultánea otras neuronas que le rodean, ya que una sola célula aislada no puede desencadenar un fenómeno eléctrico de esta magnitud (Noriega y Shkurovich, 2020).

Cuando un grupo de neuronas contiguas comparten la misma alteración, al sumar sus potenciales en espacio y tiempo, pueden en un momento dado influenciar la actividad eléctrica y la función de otros complejos neuronales, que sin presentar la alteración que produjo el proceso original, contribuyen con la generación y propagación del fenómeno.

- Excitabilidad neuronal

Las neuronas anormales que forman parte del foco de epileptogénesis muestran alteraciones estructurales en su membrana que condicionan modificaciones sustanciales en sus características electrofisiológicas y, por ende, en su potencial de equilibrio y velocidad de conducción. Los procesos moleculares que convergen con la aparición de esta serie de alteraciones dieléctricas dependen fundamentalmente de la actividad de receptores tanto ionotrópicos como metabotrópicos, los que no solo condicionan severas modificaciones en los flujos iónicos, sino en la transmisión sináptica y en la comunicación intracelular (Noriega y Shkurovich, 2020).

El nivel de descarga, por ejemplo, se acerca al potencial de equilibrio, por lo que en comparación con lo que sucede con una neurona en condiciones normales, la cantidad mínima de energía que se requiere para desencadenar una respuesta propagada es menor; en estas circunstancias, los prepotenciales que antes eran incapaces de alcanzar el umbral de estimulación, ahora lo alcanzan, despertando respuestas propagadas sobre un axón cuya velocidad de conducción es también muy superior a la de una neurona del mismo tipo en condiciones normales.

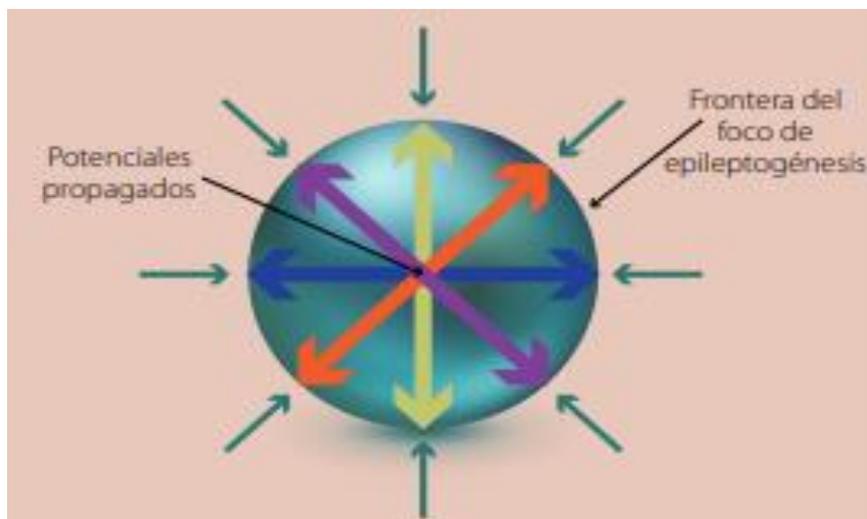


Figura 2: Propagación del estímulo eléctrico a nivel neuronal.

De tal manera que en este proceso juega un papel preponderante la actividad de canales o túbulos iónicos, tanto voltaje dependientes (ionotrópicos) como receptor dependientes (metabotrópicos). A lo largo del fenómeno disminuye la actividad de las neuronas inhibitorias aferentes al foco de epileptogénesis y se incrementa la aferentación de las neuronas excitatorias, desencadenando brotes de descargas epileptiformes breves, autolimitadas y de alta frecuencia (Boletín ANMM, 2013).

- Receptores y neurotransmisores.

Varios sistemas de neurotransmisión en la epilepsia se encuentran alterados como el de la serotonina (5-HT), la neurotransmisión serotoninérgica modula una amplia variedad de convulsiones inducidas experimentalmente (Bagdy *et al.*, 2007), concentraciones bajas de GABA (Treiman, 2001) y elevación de los niveles de glutamato neurotransmisor excitatorio (Barker- Haliski y White, 2015).

- Propagación del estímulo

Los cambios dieléctricos que sufren las membranas de las neuronas involucradas provocan el desgaste y la suspensión del proceso, a través de fenómenos como (Treiman, 2001):

1. La disminución de la velocidad de conducción.
2. La producción de períodos refractarios absolutos o relativos, con duración variable, en distintas zonas del circuito involucrado.

3. La hiperpolarización de las neuronas postsinápticas.
4. La disminución en cuanto al número de quanta del neurotransmisor liberado.
5. La disminución de la permeabilidad a los iones.

- Cuadro clínico

De acuerdo a la clasificación de las crisis epilépticas, será la manera de presentación de los signos y síntomas (Reséndiz *et al.*, 2019).

- Motores. Involucro de la musculatura en cualquier forma, un incremento (positivo) o disminución (negativo) en la contracción muscular para producir un movimiento. Los más frecuentes son: arresto motor, astático, clónico, disartria, distónico, empuje pélvico, figura de 4, hipocinético, hipercinético, descoordinación, jacksoniano, mioclónico, parálisis, paresia, pedaleo, postura de esgrimista y versivo.
- La confusión clínica más frecuente es diferenciar las crisis clónicas de las mioclónicas. Una crisis clónica es un movimiento, ya sea simétrico o asimétrico, que es repetitivo, regular y que involucra los mismos grupos musculares. Crisis mioclónica es una contracción súbita, breve (< 100 ms), involuntaria, única o múltiple de los músculos o grupos musculares de topografía variable (axial, extremidad proximal, distal). El mioclono es menos repetitivo y sostenido.
- Automatismos. Actividad motora más o menos coordinada que ocurre generalmente cuando la cognición está deteriorada y en el cual el sujeto está después generalmente (pero no siempre) amnésico. Habitualmente se asemeja a un movimiento voluntario, los más frecuentes son: agresión, manuales, orofaciales, de perseverancia, sexuales, desvestirse, vocalización, caminar o correr.
- Sensoriales. Relacionados con sensaciones, por lo tanto, no son signos en este caso, sino sólo síntomas. Los que se reportan con mayor frecuencia son: síntomas auditivos, gustativos, olfatorios, somatosensoriales, vestibulares, visuales y dolor específicamente.
- Emocionales. Son crisis que se presentan como una emoción como un rasgo prominente inicial como miedo, alegría o euforia espontánea, risa, llanto, que se dan en ráfagas o brotes.

- Cognitivos. Los datos que con mayor frecuencia se reportan en este grupo son: acalculia, afasia, alteración en la atención, fenómenos de lo ya visto o de lo jamás visto, disfasia, ilusiones, alteración de la memoria, pensamiento forzado, respuesta alterada o alucinación.
- Autonómicas. Alteración de la función del sistema nervioso autónomo, que puede implicar aparato cardiovascular, pupilas, diaforesis, aparato gastrointestinal, vasomotor y funciones de termorregulación.

En las crisis focales aparecen dos apartados que no se tenía previamente en clasificaciones anteriores, el espasmo epiléptico (antes solo se clasificaban dentro de las crisis generalizadas) y el otro es la detención de la conducta (Consalvo et. al., 2013).

- Diagnóstico

Identificar los posibles factores precipitantes de crisis (Consalvo et. al., 2013):

- Fiebre, enfermedad sistémica concomitante o infección.
- Historia de enfermedad neurológica previa.
- Trauma
- Ingestión de medicamentos o tóxicos.
- Inmunizaciones recientes.
- Historia familiar de crisis epilépticas.

El personal implicado en la valoración inicial de un paciente en el deberá identificar e interrogar:

- Afectación del estado de consciencia.
- Tipo y topografía de actividad motora.
- Síntomas sensoriales.
- Síntomas autonómicos.

- Síntomas psíquicos.

- Conducta preictal, ictal y postictal.

Es necesario para el diagnóstico adecuado obtener información acerca de:

- Patología perinatal.

- Características del desarrollo psicomotor.

- Problemas de aprendizaje.

- Otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Se recomienda realizar una exploración neurológica dirigida a la búsqueda de signos de:

- Hipertensión intracraneal.

- Irritación meníngea.

- Déficit neurológico focal u otra urgencia neurológica.

En cuanto a los estudios de imagen:

No existe evidencia de que un EEG de urgencia tenga implicación en el tratamiento inmediato; por lo que se contemplan pocas indicaciones (Consalvo et. al., 2013):

- Sospecha de estado epiléptico no convulsivo o sutil.

- En el estudio del coma de causa desconocida.

- Sospecha de encefalitis herpética.

Pacientes sanos (niños y adultos) con una primera CE y que retornan a su situación basal no está indicada la realización de EEG urgente de forma sistemática.

El EEG es un estudio diagnóstico útil para:

- Apoyar el diagnóstico de epilepsia.
- Determinar el tipo de epilepsia y de síndrome epiléptico en función de la clínica y actividad ictal.
- Valorar el riesgo de recurrencia de CE.
- Apoyar las decisiones terapéuticas.

Se debe realizar TC de encéfalo en situaciones urgentes; sin embargo, su realización no sustituye a la RM de encéfalo de forma programada. El paciente con una primera crisis epiléptica se recomienda realizar un estudio de neuroimagen, TC y/o RM de encéfalo (primera elección) en las siguientes situaciones (Consalvo et. al., 2013):

- CE focales.
- Déficit neurológico focal.
- Alteración persistente del estado mental.
- Traumatismo craneal reciente.
- Cáncer.
- Sospecha de infección por VIH/ inmunosupresión.
- Diátesis hemorrágica.
- Menores de 2 años de edad.
- Cefalea persistente.
- Signos meníngeos.
- Signos de hipertensión intracraneana.

No es útil realizar estudio de imagen en:

- Crisis febril simple.
- CE de ausencia.
- Certeza de CE de etiología metabólica

- Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de la epilepsia es lograr el cese de las crisis sin eventos adversos. Se recomienda iniciar el tratamiento siempre en monoterapia, con el fin de disminuir la toxicidad potencial y con ello reducir la posibilidad de desarrollar eventos adversos, mejorar la adherencia, reducir los costes y la potencialidad de interacciones farmacológicas. La dosis se incrementa de forma progresiva hasta lograr el control de las crisis o la aparición de eventos adversos no tolerables (Consalvo et. al., 2013).

Cuadro 3: Tipos de crisis y su tratamiento farmacológico.

Tipo de crisis	Fármaco
Focal	CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA
	LEV, ZNS
	GBP
Generalizada sin mioclonías	CBZ, OXC, PHT, VPA
	LEV, LTG, PB, TPM, ZNS
Generalizada con mioclonías	VPA
	CZP, LEV, LTG, TPM, ZNS

CBZ: carbamazepina; CZP: clonazepam; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida.

- Epilepsia focal

Fármaco de elección: carbamazepina (pacientes sin comorbilidad) (Treiman, 2001). Otras opciones posibles con buen nivel de evidencia: ácido valproico (no recomendado para mujeres en edad fértil), fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato y zonisamida.

Otras opciones posibles con menor nivel de evidencia: gabapentina, aunque esta última sólo representa una opción en individuos mayores de 60 años.

- Epilepsia generalizada no mioclónica

Fármaco de elección: ácido valproico (no recomendado para mujeres en edad fértil) (Treiman, 2001).

Otras opciones posibles con buen nivel de evidencia: carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina.

Otras opciones posibles con menor nivel de evidencia: fenobarbital, lamotrigina, levetiracetam, topiramato y zonisamida.

- Epilepsia generalizada mioclónica

Fármaco de elección: ácido valproico (no recomendado para mujeres en edad fértil) (Treiman, 2001).

Otras opciones posibles: no hay otros fármacos con buena evidencia para este síndrome epiléptico específico.

Cuadro 4: Efectos adversos de los fármacos antiepilépticos

Fármaco	Eventos
Fenitoína	Anemia, leucopenia, <i>rash</i> , hiperplasia gingival, hirsutismo, osteomalacia, alteración hepática, sedación, ataxia, diplopía, alteración del ritmo cardíaco, disminución de la libido
Carbamazepina	<i>Rash</i> , leucopenia, trombocitopenia, anemia, hepatotoxicidad, hiponatremia, sedación, ataxia, disminución de la libido
Ácido valproico	Hepatitis, pancreatitis, hiperamoniemia, alteraciones de la coagulación, temblor, ganancia de peso, caída de cabello
Fenobarbital	<i>Rash</i> , anemia, hepatotoxicidad, alteración cognitiva, disminución de la libido.
Oxcarbazepina	Hiponatremia, <i>rash</i>
Felbamato	Anemia, hepatotoxicidad, alteraciones gastrointestinales, anorexia, insomnio
Gabapentina	Aumento de peso, agresividad, edema periférico, cambios en el comportamiento
Lacosamida	Diplopía, mareos
Lamotrigina	<i>Rash</i> , tics, insomnio, hipersensibilidad con compromiso sistémico incluyendo hepatotoxicidad y fallo renal, artritis

Levetiracetam	Irritabilidad, cambios en el comportamiento, mareos
Tiagabina	Astenia, estatus epiléptico no convulsivo
Topiramato	Nefrolitiasis, glaucoma, miopía aguda, hipohidrosis, acidosis metabólica, pérdida de peso, alteraciones psiquiátricas, alteración cognitiva
Vigabatrina	Defectos del campo visual, depresión, psicosis, aumento de peso
Zonisamida	<i>Rash</i> , nefrolitiasis, hipohidrosis, irritabilidad, pérdida de peso

- Diagnósticos diferenciales

Los principales diagnósticos diferenciales de las crisis epilépticas son los síncope y los eventos no epilépticos de origen psicógeno. En conjunto, estas dos categorías representan casi el 90% de los episodios que se confunden con las crisis epilépticas. Otros, como ataques isquémicos transitorios, trastornos del sueño, migraña, trastornos del movimiento, etc., se confunden con mucha menos frecuencia con las crisis epilépticas.

- Modelos de crisis generalizadas

Se han desarrollado modelos experimentales que exploran la eficacia y seguridad de fármacos antiepilépticos (Castel-Branco *et al.*, 2009), simulan las características epilépticas encontradas en los pacientes, utilizadas para entender el fenómeno de aparición y tratamiento de las crisis generalizadas (CG). Los modelos más empleados son el de pentilentetrazol (PTZ) un antagonista del receptor GABA_A, produce convulsiones severas al ser administrado en animales y que imita las crisis petit mal o convulsiones de ausencia y el electrochoque máximo (ECH) desarrollado por Toman y colaboradores hace más de 70 años que consiste en aplicar un estímulo eléctrico capaz de inducir mioclonías de extremidades posteriores y anteriores, con extensión tónica como punto final de la prueba (Castel-Branco *et al.*, 2009; Franco-Pérez *et al.*, 2015; Toman *et al.*, 1946), identifica la protección convulsiva de fármacos contra las crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas (De Deyn *et al.*, 1992), ya que los fármacos que previenen las crisis por estos modelos son potencialmente útiles para el tratamiento de las crisis de ausencias y CGTCs en seres humanos (Löscher, 2011). Toman *et al.*, evaluaron el efecto antiepiléptico de DFH, fenobarbital, tridiona, benzimidazola, AN22-23 y ácido glutámico en ratones, conejos y gatos, encontraron que la DFH y fenobarbital su porcentaje de inhibición de la ETP en el ECH era mayor comparado con los otros fármacos (Toman *et al.*, 1946).

- Serotonina y epilepsia

La 5-HT es una monoamina, que a nivel cerebral es producida principalmente por neuronas serotoninérgicas que se encuentran en los núcleos del rafe medio del tallo cerebral, desde el bulbo hasta el mesencéfalo, su síntesis es a partir de la descarboxilación e hidroxilación del L-triptofano (Törk, 1990; Hensler, 2012), por medio de la acción de la hidroxilasa de triptófano que sintetiza 5-hidroxitriptófano que se convierte en 5-HT (Benarroch, 2009).

Sus funciones incluyen la regulación de la vigilia, las emociones, la conducta sexual y la ingesta de alimento; también participa en la percepción del dolor y el tono muscular (Hensler, 2012; Brummelte *et al.*, 2017). Su concentración cerebral depende de la interacción entre su síntesis, el mecanismo de recaptura y la actividad de la MAO tipo A (Hensler, 2012). Son siete las familias de los receptores serotoninérgicos en el SNC (5-HT₁ a 5-HT₇) y algunos de ellos presentan varios subtipos, que varían debido al polimorfismo alélico, receptores isomórficos y receptores heterodímeros (Palacios *et al.*, 1990; Buhot, 1997; McCorvy y Roth, 2015; Palacios, 2016). Se sabe que un déficit en la neurotransmisión serotoninérgica desempeña un papel en la etiología de las convulsiones de pacientes epilépticos (Verma *et al.*, 1984; Pranzatelli *et al.*, 1995). Además, hay reportes con varios modelos de epilepsia donde señalan que las propiedades anticonvulsivas de algunos fármacos anticonvulsivos se deben a que indirectamente aumentan la 5-HT (Buterbaugh, 1978; Whitton y Fowler, 1991; Yan *et al.*, 1992).

En el kindling un modelo de epilepsia temporal medial que consiste en la estimulación repetida, eléctrica o química, sobre diversas estructuras del sistema límbico (habitualmente amígdala, corteza e hipocampo) (García- García *et al.*, 2010) la disminución específica de 5-HT facilita la generación de crisis y aumenta su gravedad e intensifica su predisposición, pero su aumento tiene acción anticonvulsiva en este mismo modelo (Siegel y Murphy, 1979; Wada *et al.*, 1993; Wada *et al.*, 1997). Además, la administración de inhibidores de la síntesis de 5-HT y antagonistas serotoninérgicos, exacerbaron las convulsiones de ratas con crisis audiogénicas (Jobe *et al.*, 1973; Statnik *et al.*, 1996). En el modelo de crisis por PTZ la disminución de 5-HT por 5,7-dihidroxitriptamina aumentó las convulsiones en ratas (Lazarova *et al.*, 1983). Mientras que las lesiones electrolíticas en el núcleo rafe potenciaron las convulsiones inducidas por PTZ (Lazarova *et al.*, 1984).

Experimentos en animales han mostrado que los receptores de serotonina se encuentran predominantemente en las áreas límbicas, a través de estos receptores, la serotonina regula el efecto antiepiléptico y anticonvulsivo (Toczek *et al.*, 2003).

- Fluoxetina y epilepsia

La fluoxetina (FLX) es un antidepresivo de la clase de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), ejerce su efecto terapéutico clínico y conductual por el aumento de los niveles extracelulares de 5-HT en la hendidura sináptica de varias regiones del cerebro.

Su mecanismo de acción es el bloqueo del Transportador de la Recaptura de Serotonina (TRS) lo que resulta en la inhibición de su recaptura en la neurona presináptica (Hensler, 2012). Se ha encontrado que la FLX tiene efectos anticonvulsivos en diferentes modelos animales (Yan *et al.*, 1994a; Yan *et al.*, 1994b; Hernández *et al.*, 2002; Ferrero *et al.*, 2005; Richman y Heinrichs, 2007) y que el bloqueo de la captación de 5-HT producido por una dosis baja de FLX parece aumentar el umbral y disminuir la gravedad de las convulsiones en el modelo de kindling de hipocampo (Watanabe *et al.*, 1998). Se ha observado la protección para la generación de crisis convulsivas focales provocadas por la inyección de bicuculina en el área tempestas en ratas cuando es administrada en la sustancia nigra y sistémicamente (Bagdy *et al.*, 2007). Se ha propuesto que la Fluoxetina como antiepiléptico en la sustancia nigra resultando un aumento en la acción sináptica de la 5-HT endógena de la sustancia nigra, mediado por múltiples receptores de 5-HT (Bagdy *et al.*, 2007). Esta transmisión endógena de 5-HT en la sustancia nigra, es capaz de pausar el desarrollo y la propagación de la actividad epiléptica, generada en el circuito límbico (Bagdy *et al.*, 2007).

Se ha identificado que un aumento en los niveles de dopamina extracelular y serotonina en el hipocampo bloquea el desarrollo y la propagación de crisis focales inducidas por pilocarpina a través de la estimulación de los receptores D2 y 5-HT (Clinckers *et al.*, 2004a).

En ratones con electrochoque máximo la FLX aumentó la acción anticonvulsiva de la fenitoína y la carbamazepina (Leander, 1992; Borowicz *et al.*, 2006).

El efecto anticonvulsivo de la fluoxetina está relacionado con su efecto inhibitor sobre los canales iónicos, al suprimir la elevación de K⁺ que induce el disparo en ráfaga de las neuronas hipocámpales de la rata, en las neuronas piramidales la fluoxetina inhibe los canales de calcio tipo L y los canales de sodio (Deák *et al.*, 2000).

- Mecanismo de acción.

Antidepresivo derivado de la fenilpropilamina. Actúa inhibiendo de forma selectiva la recaptación de serotonina en la membrana presináptica neuronal, con lo que se potencia el efecto de este neurotransmisor. Apenas presenta actividad anticolinérgica y sedante.

- Farmacocinética y farmacodinamia.

Se presume que las acciones antidepresivas, anti obsesivo compulsivas y anti bulímicas del clorhidrato de FLX están relacionadas con su capacidad de inhibir la recaptura de serotonina neuronal en el sistema nervioso central (SNC) (Bagdy *et al.*, 2007).

En estudios humanos, también se ha demostrado que el clorhidrato de FLX bloquea la recaptura de serotonina en las plaquetas. Los estudios en animales sugieren que el clorhidrato de FLX es un inhibidor más potente de la captura de serotonina que de norepinefrina.

Se ha postulado que el antagonismo a receptores muscarínicos, histaminérgicos y α 1-adrenérgicos están asociados con varios efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares de los antidepresivos tricíclicos clásicos (ATC) (Bagdy *et al.*, 2007).

El clorhidrato de FLX se une a éstos y otros receptores de membrana del tejido cerebral con mucho menos potencia *in vitro* que los ATC.

- Biodisponibilidad sistémica.

En humanos, después de una dosis única de 40 mg, se observan concentraciones máximas plasmáticas de FLX entre 15 y 55 ng/ml luego de 6 a 8 horas.

La presencia de alimento no parece afectar la biodisponibilidad sistémica de FLX, aunque puede retrasar de manera inconsistente su absorción. Por tanto, se puede administrar con o sin alimentos. En un intervalo de concentración de 200 a 1,000 ng/ml, cerca del 94.5% del clorhidrato de FLX está ligado a las proteínas séricas humanas *in vitro*, incluyendo a la albúmina y a la α 1-glicoproteína (Bagdy *et al.*, 2007). La interacción entre FLX y otros medicamentos que se unen ampliamente a las proteínas no ha sido totalmente evaluada y puede ser importante.

- Enantiómeros.

El clorhidrato de FLX es una mezcla racémica (50/50) de los enantiómeros R-fluoxetina y S-fluoxetina.

En modelos animales, ambos enantiómeros son inhibidores potentes y específicos de la captura de serotonina con actividad farmacológica equivalente. El enantiómero S-fluoxetina es eliminado más lentamente y es el predominante en el plasma en estado de equilibrio (Bagdy *et al.*, 2007).

- Metabolismo.

El clorhidrato de FLX se metaboliza de manera extensa en el hígado a norfluoxetina, y a un número de metabolitos no identificados. El único metabolito activo identificado (norfluoxetina) se forma por la desmetilación del clorhidrato de FLX (Bagdy *et al.*, 2007).

En modelos animales, la S-norfluoxetina es un inhibidor potente y selectivo de la captura de serotonina, y su actividad es esencialmente equivalente a la R o a la S-fluoxetina.

La R- norfluoxetina es significativamente menos potente que el fármaco original en la inhibición de la captura de serotonina. La ruta principal de eliminación parece ser el metabolismo hepático del clorhidrato de FLX a metabolitos inactivos excretados por el riñón (Bagdy *et al.*, 2007).

- Cuestiones clínicas relacionadas con su metabolismo y eliminación.

La complejidad del metabolismo del clorhidrato de FLX posee varias consecuencias que pueden afectar su uso clínico.

- Acumulación y eliminación lenta.

La eliminación relativamente lenta del clorhidrato de FLX (vida media de eliminación de 1 a 3 días después de la administración aguda, y de 4 a 6 días después de la administración crónica) y de su metabolito activo norfluoxetina (vida media de eliminación de 4 a 16 días después de la administración aguda y crónica) da lugar a una acumulación significativa de estas especies activas en el uso crónico, y un retardo en la obtención del estado de equilibrio, aun con la administración de una dosis fija (Bagdy *et al.*, 2007).

Después de 30 días de dosificación con 40 mg/día, las concentraciones plasmáticas de FLX se encuentran en el intervalo de 91 a 302 ng/ml, y las de norfluoxetina en el intervalo de 72 a 258 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de FLX resultaron mayores que las pronosticadas por estudios que utilizaron dosis únicas, debido a que el metabolismo de FLX no es proporcional a la dosis. Sin embargo, la norfluoxetina parece poseer una farmacocinética lineal. La vida media terminal promedio después de una sola dosis fue de 8.6 días y después de dosis múltiples, de 9.3 días. Los niveles en el estado de equilibrio, después de la administración prolongada, son similares a los niveles vistos a las 4 y 5 semanas.

La vida media de eliminación larga de FLX y norfluoxetina aseguran que, aún cuando se suspenda la administración, la sustancia activa del medicamento persistirá en el organismo por semanas (dependiendo principalmente de las características individuales del paciente, los esquemas previos de dosificación, y la duración del tratamiento previo al momento de la suspensión) (Bagdy *et al.*, 2007).

Esto es importante cuando se requiere la suspensión del medicamento, o cuando se prescribe otro fármaco que pudiera interactuar con FLX o norfluoxetina, aun después de ser suspendidos.

- Enfermedad hepática.

Como puede predecirse a partir de su sitio primario de metabolismo, la enfermedad hepática afecta la eliminación del antidepresivo.

En un estudio en pacientes con cirrosis, la vida media de eliminación del clorhidrato de FLX se prolongó a un promedio de 7.6 días, comparándola con el límite de 2-3 días, visto en sujetos sin enfermedad hepática (Bagdy *et al.*, 2007).

La eliminación de la norfluoxetina tiene una duración promedio de 12 días en pacientes con cirrosis, comparándola al periodo de 7 a 9 días en los sujetos normales.

Esto sugiere que el uso de FLX en pacientes con enfermedad hepática se debe hacer con cautela, y emplear dosis menores o menos frecuentes.

- Enfermedad renal.

En pacientes con depresión que se encuentran en diálisis, el clorhidrato de FLX administrado a 20 mg/día por 2 meses produjo concentraciones plasmáticas de FLX y norfluoxetina, en estado de

equilibrio, comparables con el observado en pacientes con función renal normal. Aunque existe la posibilidad de que los metabolitos de FLX excretados por vía renal puedan alcanzar mayores niveles en los pacientes con deterioro severo de la función renal, el uso de una dosis menor o menos frecuente no es rutinariamente necesario en pacientes en estas condiciones (Bagdy *et al.*, 2007).

-Edad.

La eliminación de dosis únicas de FLX en sujetos ancianos sanos (mayores de 65 años) no tuvo diferencias significativas de los sujetos normales más jóvenes. Sin embargo, debido a la vida media prolongada y la disposición no lineal del medicamento, un estudio de dosis única no es adecuado para descartar la posibilidad de alteraciones en la farmacocinética en el paciente anciano, en particular si presentan enfermedades sistémicas o si están recibiendo múltiples medicamentos por enfermedades intercurrentes. El efecto de la edad en el metabolismo del clorhidrato de FLX se investigó en 260 pacientes ancianos con depresión, pero sin otra enfermedad agregada (> 60 años), quienes recibieron 20 mg de FLX por 6 semanas. Combinadas, el clorhidrato de FLX más la concentración plasmática de norfluoxetina fue de 209.3 + 85.7 ng/ml al final de las 6 semanas. No se han observado efectos adversos relacionados con patrones de edad en los pacientes ancianos (Kayser *et al.*, 1992).

- Tramadol y epilepsia

Otro tipo de fármaco que ha presentado relación con el sistema serotoninérgico es el TML (Manocha *et. al*, 2005). El TML es un analgésico, cuya acción agonista pro-opioide débil y atípica activa los receptores opioides; tiene cierta selectividad para los receptores opioides Mu, mientras que se une débilmente a los receptores Kappa y Delta (Raffa *et al.*, 1992; Scott y Perry, 2000). Se metaboliza en el hígado; el metabolito O-desmetiltramadol (M1) es farmacológicamente activo y tiene mayor afinidad por los receptores opioides Mu que el fármaco original (TML) (Scott y Perry, 2000; Valle *et al.*, 2000). Sus efectos analgésicos se atribuyen a acciones opioides y no opioides (inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina) (Kayser *et al.*, 1992; Raffa *et al.*, 1992; Ide *et al.*, 2006). En ratones al inducir crisis epilépticas por medio de electrochoque máximo (ECH), se ha reportado el efecto anticonvulsivo del TML (Manocha *et. al*, 2005), ha mostrado propiedades convulsivas (Raffa y Stone, 2008) y anticonvulsivas, esta última podría estar asociada a la inhibición del receptor GABA_A y el metabolito de Tramadol M1 observada en oocitos de xenopus (Hara *et al.*, 2005).

Un estudio clínico indica que el riesgo de convulsiones con TML puede estar asociado con la terapia a largo plazo o la presencia de cofactores, o limitarse a un pequeño subgrupo de población sensible

(Gardner *et al.*, 2000). Pero otros sugieren que el riesgo para los pacientes que toman TML no es distinto en comparación con otros analgésicos (Gasse *et al.*, 2000).

- Mecanismo de acción.

El tramadol es un potente analgésico de acción central, considerado dentro del grupo de los agonistas opiáceos. Tiene una afinidad fundamentalmente para el receptor μ .

Adicionalmente, tramadol activa sistemas descendentes inhibitorios del dolor, ya que inhibe la reutilización de noradrenalina y serotonina. El tramadol tiene un efecto antitusivo.

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente, pero varía considerablemente en casos aislados. La concentración sérica efectiva usualmente es 100-300 ng/mL. La administración por vía oral es igual de eficaz que la aplicación por vía parenteral. Esto lo diferencia positivamente de los demás analgésicos de acción central, cuya administración por vía oral va unida a una considerable pérdida del efecto. Los efectos sobre la circulación mayor, menor y sobre el corazón son escasos y clínicamente poco relevantes, por lo que no existe limitación para su empleo en las enfermedades coronarias acompañadas de dolor. Dosis terapéuticas no genera alteraciones en el aparato respiratorio y la motilidad gastrointestinal no es afectada (Kayser *et al.*, 1992).

- Farmacocinética.

- Absorción.

Más del 90 % es absorbido después de la administración oral independientemente de la ingestión concomitante de alimentos ($T_{max} = 1,9$ h). La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado disponible es probablemente causado por el bajo efecto del primer paso (Kayser *et al.*, 1992).

- Metabolismo.

El tramadol es metabolizado en el hígado, tiene alta afinidad al tejido ($V = 203 \pm 40$ l), es principalmente metabolizado por vías de N- y O- desmetilación y conjugación de los productos de la O-desmetilación con ácido glucurónico. La unión a proteínas es de alrededor del 20 % (Kayser *et al.*, 1992).

- Vida media.

La vida media $t_{1/2}$ es de $6,0 \pm 1,5$ h. La vida media de los metabolitos es similar a la sustancia intacta.

- Excreción.

El tramadol y sus metabolitos son casi completamente excretados por vía renal. En casos de insuficiencia renal y hepática, la vida media podría estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación ha sido determinada de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol) (Kayser *et al.*, 1992).

- Rota-rod y Fluoxetina.

Rota-rod se ha utilizado para evaluar la coordinación, equilibrio y proporciona datos de la habilidad locomotora en roedores (Pritchett y Mulder, 2003). El sistema serotoninérgico distribuido en el cerebro modula funciones en el SNC como la actividad motora (Benarroch, 2009). En un estudio se mostró que la administración de FLX en ratas neonatas la administración de FLX a dosis de 20 mg/kg/día vía s.c. al inicio del test generó menor control motor de las ratas sometidas al Rota-rod, posteriormente con entrenamientos repetidos encontraron que la FXL aumentó la coordinación motora y el aprendizaje motor en los roedores (Lee y Lee, 2012). Aristieta y cols. 2013, sugieren que cambios en las concentraciones de la 5-HT generan modificaciones en el núcleo subtalámico y en el comportamiento motor, al administrar FLX a dosis de 10 mg/kg i.p. no encontraron alteraciones en coordinación motora, generando catalepsia en ratas en la prueba de barra.

- Rota-rod y Tramadol.

En cuanto al TML, un opioide de acción débil, se ha observado que a dosis de 20 y 30 mg/kg vía i.p., 30 y 120 minutos posterior a su administración produjo sedación y alteración en la motricidad en ratas, sin embargo, TML a 5, 10 y 20 mg/kg, no modificó la actividad motora (Guneli *et al.*, 2007). En un modelo de lesión medular, se inyectó a las ratas una dosis de 15 mg/kg y el 50 % de las ratas en 30 minutos no completaron la prueba de Rota-rod, a dosis de 1mg/kg 100% de las ratas cumplieron el tiempo establecido en el test (Loram *et al.*, 2007). Otro estudio muestra que el número de caídas en el Rota-rod con la combinación de Tramadol y Gabapentina (3.2- 10 mg/kg respectivamente) en ratas no muestra diferencia significativa en comparación a la administración de TML a dosis de 3.2 y 17.8 mg/kg (Corona - Ramos *et al.*, 2016).

- Síndrome serotoninérgico

El Síndrome Serotoninérgico (SS) resulta del uso terapéutico o excesivo de medicamentos con actividad pro-serotoninérgica (Boyer y Shannon, 2005; Thanacoody, 2007; Beakley *et al.*, 2015). La mayoría de los casos de SS reportados en pacientes son a causa de la combinación de TML con FLX (Kesavan y Sobala, 1999; Bartlett, 2017), esto debido a que la FLX inhibe al citocromo P-4502D6, lo que conduce a concentraciones más altas o incluso tóxicas de TML, retrasando la conversión de (+) y (-) Tramadol a sus metabolitos inactivos, tal enlentecimiento metabólico permite al (+) y (-) Tramadol más tiempo para ejercer sus efectos monoaminérgicos (Falls, 2016; Hassamal *et al.*, 2018). Una de las complicaciones del síndrome serotoninérgico son las crisis convulsivas (Almallouhi *et al.*, 2019).

- C- Fos y epilepsia

C-fos es un proto-oncogen, el cual es un gen celular inmediato temprano (IEG), se expresa ante diversos estímulos externos: trauma, estrés acuático, miedo, inyecciones parenquimatosas, drogas, agentes convulsivos, isquemia, electricidad y estimulación fisiológica (Baronne *et al.*, 1993; Barros *et al.*, 2015). La expresión de Fos se ha observado en áreas cerebrales de roedores, a consecuencia de su estimulación por pentilentetrazol, picrotoxina, kainato, electrochoque máximo o kindling, dicha activación sugiere que es un marcador metabólico, que comienza a aumentar sus niveles basales después de 15 minutos posterior a la estimulación eléctrica o química y se observa su disminución a las 16 horas de la inducción de crisis epilépticas (Barros *et al.*, 2015). El giro dentado es una estructura del hipocampo que se ha identificado como parte de la iniciación y propagación de las crisis epilépticas en la epilepsia del lóbulo temporal, generando un umbral de despolarización para la generación de la actividad epiléptica, a consecuencia de un potencial de membrana más negativo en las células granulares dentadas (Dudek, 2006).

Se ha encontrado la expresión de Fos en las células granulares dentadas después de 15 minutos de inicio de las convulsiones espontáneas en ratones en un modelo de epilepsia inducido por pilocarpina (Dudek, 2006), la presencia de c-Fos involucra la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el cual regula la transmisión sináptica en el hipocampo (Ahn *et al.*, 2002). Los niveles de c-Fos se modifican con la administración de fármacos anticonvulsivos en un modelo de inducción de crisis epilépticas con PTZ (Ceyhan *et al.*, 2005)

- GAD y epilepsia

El ácido gama aminobutírico conocido como GABA es el principal neurotransmisor inhibitor en el SNC. Para su síntesis a partir de glutamato, es necesaria la enzima descarboxilasa del glutamato

(GAD) (Lilleker *et al.*, 2014), que se encuentra en 2 isoformas GAD 65 y GAD 67, las cuales difieren en su región N- terminal. GAD 67 mantiene los niveles basales de GABA, mientras GAD 65 se activa cuando la demanda de GABA se ve aumentada, provoca su síntesis y liberación en la sinapsis (Kakisaki *et al.*, 2020). En el desarrollo de células granulares se observa la expresión de marcadores de GABA como GAD 65 (Maqueda, 2003). Se ha identificado que la deficiencia de *Gad2*^{-/-} fenotipo de GAD 65, está involucrada en la generación de crisis espontáneas en ratones y alteraciones en la sensación al dolor (Kakisaki *et al.*, 2020). Anticuerpos contra GAD, se han encontrado en diversos pacientes, con alteraciones neurológicas, ataxia cerebelar, encefalitis límbica, mioclonías y pacientes con epilepsia (Lilleker *et al.*, 2014).

1.4 Objetivo general

Evaluar el efecto de la combinación de FLX-TML sobre las CG inducidas por ECH en ratas.

1.5 Objetivos específico

- a) Determinar la toxicidad de la administración de vehículo, FLX-TML y DFH con la prueba de Rota-rod.
- b) Valorar el efecto de la administración del vehículo sobre las CG inducidas por ECH.
- c) Evaluar la presencia de la proteína c-Fos y GAD 65 en el hipocampo y tallo cerebral después de la administración de FLX y/o TML y ECH.

1.6 Hipótesis

Si la administración combinada de FLX-TML eleva las concentraciones cerebrales de 5-HT y este aumento se relaciona con incrementos de GABA, entonces se producirá la inhibición de las CG inducidas con el modelo de ECH, reflejándose en la disminución de la proteína c-Fos en hipocampo y tallo cerebral.

1.7 Metodología

1.7.1 Tipo de estudio

Estudio experimental, transversal.

1.7.2 Población

El tamaño de muestra fue de 17 ratas, cepa Wistar macho adultas.

- Criterios de inclusión

Ratas Wistar macho adultas sanas, con peso de 250 - 280 g.

- Criterios de exclusión

No aplica.

1.7.3 Variables

- Variable dependiente

- Rota-rod: latencia a la primera caída.
- Rota-rod: número de caídas en 60 minutos posterior a la administración de vehículo, combinación de FLX/TML o DFH.
- MES: presencia o ausencia de extensión de miembros posteriores (ETP).

- Variable independiente

- Dosis de vehículo.
- Dosis de FLX/TML.
- Dosis de DFH.

1.7.4 Definición operacional

- Latencia a la primer caída: tiempo que tardó el animal en caer de la barra del Rota-rod.
- Número de caídas: cuantificación de las caídas del animal en un periodo de 5 minutos.
- Electrochoque máximo (ECH): presencia o ausencia de ETP con la estimulación eléctrica.

- Epilepsia: trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas y sociales de esta condición (Fisher *et al.*, 2005).

- Crisis epilépticas: son la manifestación clínica de una alteración funcional cerebral transitoria caracterizada por una descarga anómala, excesiva y sincrónica de un grupo de neuronas (García – García *et al.*, 2010).

- Crisis generalizadas: aquellas que surgen e involucran rápidamente a redes neuronales distribuidas bilateralmente (Salas Puig, 2011).

- Rota-rod: Es un aparato que consiste en un cilindro elevado en movimiento para evaluar la habilidad locomotriz de roedores (Pritchett y Mulder, 2003).

1.7.5 Material y métodos

- Animales

Se utilizaron 17 ratas de la cepa Wistar adultas macho, con peso de 250 – 280 g. Todos los animales utilizados en este proyecto se obtuvieron del bioterio del INNN y fueron manipulados y tratados de acuerdo a las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-2001) “ESPECIFICACIONES TÉCNICAS PARA LA PRODUCCIÓN, CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO” y del CICUAL interno para evitar su dolor y sufrimiento, de acuerdo al protocolo No. 9/20 aprobado por este instituto.

- Electrodo

Se fabricaron electrodos con alambre de acero inoxidable aislados con barniz, se le retiró 2 mm del aislante en una punta del alambre y se le realizó una curvatura en un extremo, la cual fue unida a un cable de 2 cm de longitud, por medio de una solución para soldar (Flux inorgánico). Se retiró en el otro extremo del alambre 0.5 mm de barniz, que quedaría en contacto con el tejido nervioso.

- Grupos experimentales.

Las ratas fueron divididas en los siguientes grupos:

Grupo 1 Vehículo: Solución salina (2 ml /kg i.p.).

Grupo 2 Fluoxetina y Tramadol (20 – 10 mg/ kg i.p. respectivamente).

Grupo 3 Difenilhidantoina (40 mg/kg i.p.).

Todos los fármacos se aplicaron en un volumen de 2 ml/kg de solución salina.

- Cirugía Estereotáxica

Para la cirugía, las ratas fueron anestesiadas con una mezcla de Ketamina-Xilazina (80 – 10 mg/kg i.p.) respectivamente, fueron colocadas en un marco estereotáxico, por medio de barras de metal graduadas en ambos canales auditivos externos y un sujetador de incisivos. Se aplicó en la cabeza Yodopovidona y se rasuró para retirar el pelo. Posteriormente se hizo una incisión sagital de aproximadamente 3 cm en la piel del cráneo con un bisturí del # 20, se colocaron 4 separadores de tejido 2 frontales y 2 posteriores, se retiró el periostio con un bisturí a ambos lados de la herida para visualizar las suturas anatómicas Bregma y Lambda.

Se realizaron perforaciones en el cráneo con un taladro de baja velocidad para insertar electrodos en la corteza motora (CxM). El electrodo #1 sirvió como tierra, se colocó en el hueso frontal tomando como referencia Bregma a 2 mm lateral izquierda y 3 mm anterior a la sutura fronto-parietal; los electrodos #2 y #3 se colocaron a 2 mm lateral izquierda o derecha a Bregma, 1 mm anterior y 1 mm posterior a la sutura fronto-parietal respectivamente. Se realizaron 2 trépanos de mayor diámetro y se colocaron 2 tornillos de acero inoxidable. El tornillo #1 se colocó a 2 mm lateral derecha de Bregma y 2 mm anterior a la sutura fronto-parietal derecha. El tornillo #2 se colocó a 2 mm lateral izquierdo respecto a Lambda y 2 mm anterior a la sutura parieto occipital izquierda.



Figura 3: Colocación de electrodos y tornillos. B: Bregma, L: Lambda, E1: electrodo 1 (Tierra), E2: Electrodo 2 CxM, E3: electrodo 3 CxM, T1: tornillo 1, T2: tornillo 2.

Se limpió y se secó el área quirúrgica con gasas estériles, se mezcló monómero con acrílico de secado rápido transparente y se colocó una primera capa al cráneo entre cada electrodo. Los electrodos fueron soldados a un conector hembra con un cautín y soldadura de estaño, se colocó una segunda capa de acrílico en las paredes del conector hembra y se dejó secar.

Sobre la herida quirúrgica, se colocó gentamicina local y se suturó con Premilene 4/0 iniciando por la parte anterior y concluyendo en la parte posterior del cráneo. Al finalizar la cirugía, se retiraron a las ratas del marco estereotáxico.

Como profilaxis durante 3 días posteriores a la cirugía, se les administró Meloxicam como sedante y antiinflamatorio (1 g/kg i.p.) y antibiótico enrofloxacino 0.2% (0.6 mL/kg v.o.) disuelto en el bebedero de agua.

Las ratas fueron colocadas en una caja individual, para su recuperación quirúrgica durante 7 días, con alimento y agua *ad libitum*.

- Rota-rod

La prueba de Rota-rod RS/ 232 (Panlab) se utilizó para evaluar la coordinación y el probable deterioro motriz en ratas. Los animales fueron pre entrenados por 3 días consecutivos en el Rota-rod a una velocidad de 18 rpm en 3 sesiones diarias, divididas en 10, 5 y 5 minutos, con descanso de 25 minutos entre cada rata para evitar su fatiga. Se registró la latencia a la primera caída en segundos y el número de caídas. Los animales fueron sometidos a la fase experimental, se les realizó una prueba previa en el Rota-rod por 4 minutos a 18 rpm y se dejaron descansar por 25 minutos. Se colocaron las ratas para la prueba basal en la barra de Rota-rod por 5 minutos, se contabilizó la latencia a la primera caída y el número de caídas. Al terminar la prueba basal, se inyectó el tratamiento de acuerdo con el grupo experimental (VEH, FLX-TML o DFH), se evaluaron 60 minutos posterior al tratamiento, registrando la latencia a la primera caída y contabilizando el número de caídas.

- Registro electroencefalográfico y modelo de ECH

Los experimentos fueron realizados entre 10:00 am y 15:00 h para disminuir la influencia circadiana sobre los episodios epilépticos. Se colocaron a las ratas en cajas de observación de acrílico transparente de 30 x 30 x 30.

Para el modelo de ECH, 24 horas previas se identificó a los animales que responden al estímulo eléctrico, se limpiaron las orejas de las ratas 10 minutos previos a la aplicación de ECH con un algodón impregnado de alcohol, para retirar el exceso de grasa y aumentar la conducción de la corriente, se colocaron 2 caimanes en ambas orejas cubiertos por un algodón humedecido con solución salina. Se aplicó vía auricular una corriente eléctrica de 90 mA y frecuencia de 60 Hz con ancho de pulso de 0.6 ms por 1 segundo (s) con un equipo Hugo Basile modelo 57800–001.

En la fase experimental, las ratas fueron conectadas al polígrafo por medio de una trenza con un conector macho de 3 polos insertados a un amplificador que digitalizó los registros electroencefalográficos con el equipo de video EEG modelo BE Light (EBNeuro®. Firenze, Italy). Se les realizó un registro electroencefalográfico basal de 10 minutos a las ratas despiertas y en libre movimiento, se administraron los tratamientos farmacológicos (VEH, FLX-TML o 0DFH), en el minuto 55 comenzó el registro EEG de la actividad neuronal y a los 60 minutos se provocaron las crisis generalizadas (CG) con electrochoque máximo (ECH), se registró la latencia de la crisis generalizada y la presencia o ausencia de la extensión tónica de los miembros posteriores (ETP), en el minuto 65 se pausó el registro de vídeo EEG y se almacenó por medio del software Galileo NT (EBNeuro®. Firenze, Italy) para su análisis posterior.

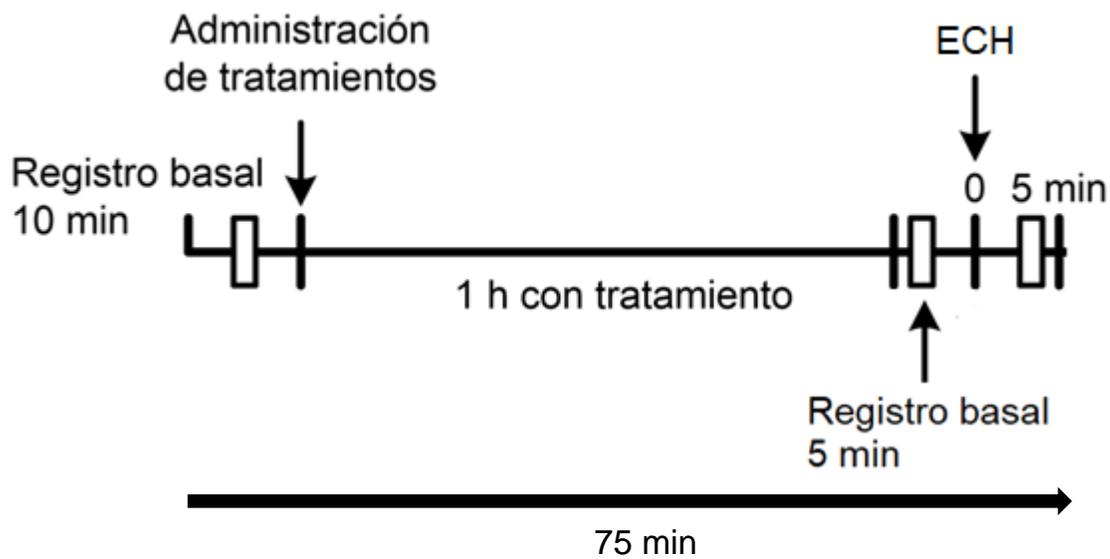


Figura 4: Diseño experimental del registro EEG y aplicación del modelo de ECH.

- Perfusión y extracción del cerebro

Al final de la fase experimental los animales fueron anestesiados con pentobarbital (150 mg/kg) (Pisa, Guadalajara, JC, México). Se efectuó un corte longitudinal a nivel toraco -abdominal sobre la línea

media, se retiró piel y músculos, se expuso el esternón, se separó el diafragma y el corazón quedó expuesto. Con pinzas Adison sin dientes se tomó un extremo del ventrículo izquierdo, se insertó un catéter y se perfundió por vía intracardiaca 500 ml. de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU) seguido de 250 ml. de paraformaldehído al 4% (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) en PBS.

Para la extracción del encéfalo, se decapitó a las ratas a nivel de la primera y segunda vértebra cervical. Posteriormente, con una pinza Alice, se separó el conector del cráneo y se hizo una incisión longitudinal de la piel de la cabeza para disecar los músculos dorsales de la nuca. Para separar el hueso occipital, temporal y frontal, se introdujo la punta de unas tijeras finas a nivel de la línea sagital y se realizó un corte en ambos lados del hueso del cráneo y presionando hacia afuera con el instrumento. Para separar la duramadre del encéfalo, con tijeras quirúrgicas se realizó un corte longitudinal a nivel interhemisférico. El cerebro se extrajo seccionando con una espátula los nervios olfatorios y ópticos y los nervios craneales que salen a uno y otro lado del tronco cerebral, quedando libre el encéfalo y se dejó en post-fijación con paraformaldehído al 4% durante 24 h.

- Inmunohistoquímica para GAD65 y C-Fos

Los cerebros se colocaron secuencialmente en concentraciones crecientes de sacarosa (10, 20, 30 %) durante tres días a 4 °C. Se hicieron cortes sagitales (15 µm) de todo el cerebro utilizando un micrótopo de congelación. Los cortes obtenidos se almacenaron a -20 °C en una solución crioprotectora (etilenglicol al 10 % + glicerol al 40 % en PBS, pH 7.4) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.), hasta que se realizara el protocolo de inmunohistoquímica.

Para evaluar la presencia y/o ausencia de GAD65 y c-Fos en áreas involucradas con las CG, se procesaron los tejidos cerebrales mediante inmunofluorescencia. Los tejidos se montaron en portaobjetos con poli-L-lisina. Se procedió a realizar 4 lavados con PBS y 3 lavados con Tritón x-100 (1:1000, BP151-100, J.T. Baker) en PBS, 5 minutos cada uno y de forma alternada se lavaron con PBS. Se continuó con el bloqueo con suero normal de cabra (1:25, Vector Laboratories) en PBS durante 20 minutos. Se inició la incubación de los cortes con anticuerpo primario de conejo policlonal contra c-Fos (1: 500, sc-253, Santa Cruz Biotechnology) en PBS a 4 °C por 48 horas, posteriormente se incubaron con anticuerpo secundario anti-conejo conjugado con Alexa 594 (1:300, A11062, Thermo Fisher Scientific) en PBS por 3 horas y se lavaron con PBS durante 5 minutos. A continuación, los cortes se incubaron con anticuerpo primario de cabra policlonal contra GAD-65 (1:

50, sc-7513, Santa Cruz Biotechnology) en PBS a 4 °C por 48 horas, se enjuagaron con PBS 5 minutos y se incubaron con anticuerpo secundario anti-cabra conjugado con Alexa 488 (1:300, A11001, Thermo Fisher Scientific) en PBS por 3 horas y se lavaron con PBS durante 5 minutos. Se contrastaron los núcleos con DAPI (1:1000, H3570, Thermo Fisher Scientific) en PBS por 10 minutos, y se cubrieron con medio de montaje Fluoromount-G (17984-25, Technical Data Sheets).

Los cortes se revisaron utilizando un microscopio confocal invertido Nikon Ti Eclipse equipado con un sistema de imagen A1, ambos controlados con el software patentado NIS Elements v.4.50. Las imágenes se observaron con un objetivo de 20x (seco, NA 0.8). Las emisiones de fluorocromos se leyeron en los siguientes rangos: 425–475 nm (DAPI) 488 nm y 594 nm (Alexa Fluor), utilizando los juegos de filtros del fabricante. Las imágenes se adquirieron mediante NIS Elements v.4.50.

- Análisis estadístico

Se usó la prueba de ANOVA y Tukey para las latencias a la primer caída en la prueba de Rota-rod. La prueba exacta de Fisher se empleó para evaluar el porcentaje de protección a ECH. Se tomaron en cuenta los resultados cuya significancia fue de $p \leq 0.05$.

1.8 Resultados: cuadros y gráficas

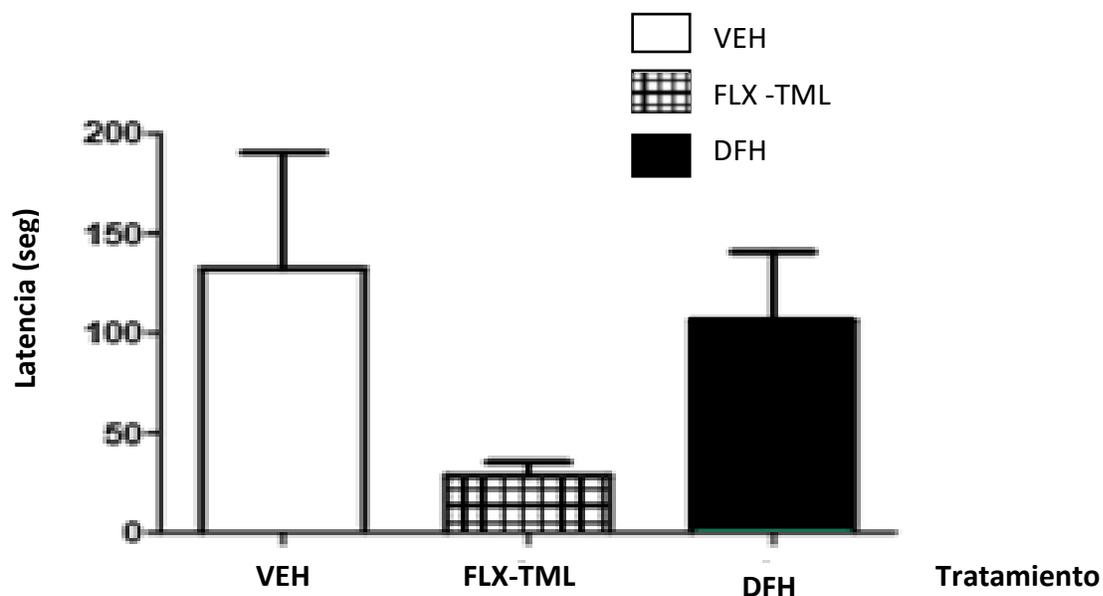


Fig. 3. Latencia a la primer caída en Rota-rod 60 minutos posterior a la administración de VEH, FLX- TML y DFH. $n= 5- 6$. Cada grupo representa la media \pm EE, resultado no significativo. Prueba ANOVA, Tukey.

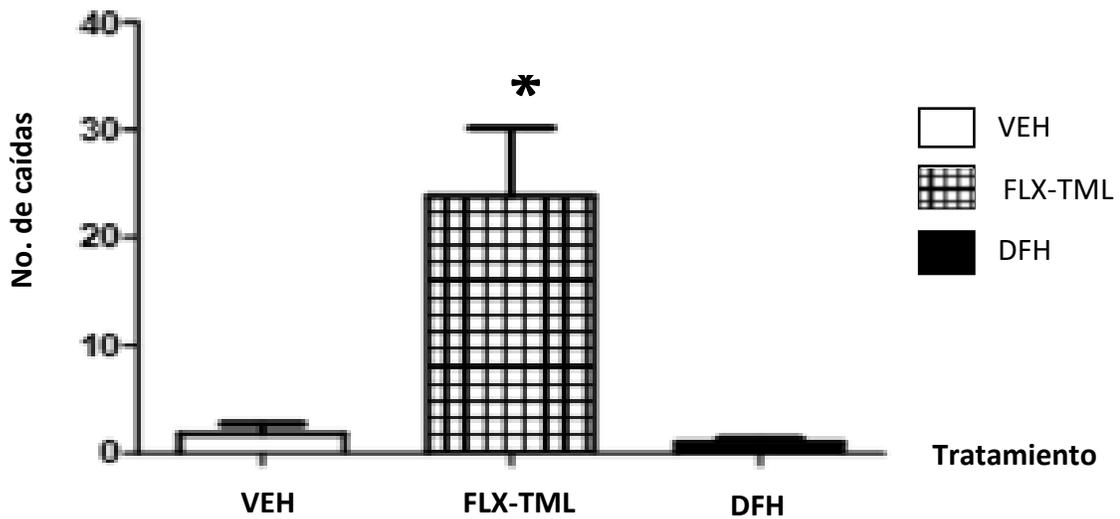


Fig. 4. Efecto de la administración de diferentes tratamientos sobre la capacidad motora de la rata en Rota-rod 60 minutos posterior a la administración de VEH, FLX-TML, DFH. Cada grupo representa la media \pm EE * $P < 0.05$ comparado al grupo control. Prueba ANOVA, Tukey.

TRATAMIENTO	n=	C/ETP (%)	S/ETP (%)
VEH	5	80	20
FLX-TML	6	0	100*
DFH	6	17	83 ^{NS}

Tabla 1. Efecto del tratamiento sobre el % de protección de las crisis epilépticas inducidas por ECH (* $P < 0.05$ Prueba exacta de Fisher).

ETP= extensión tónica de miembros posteriores.

NS= no significativo.

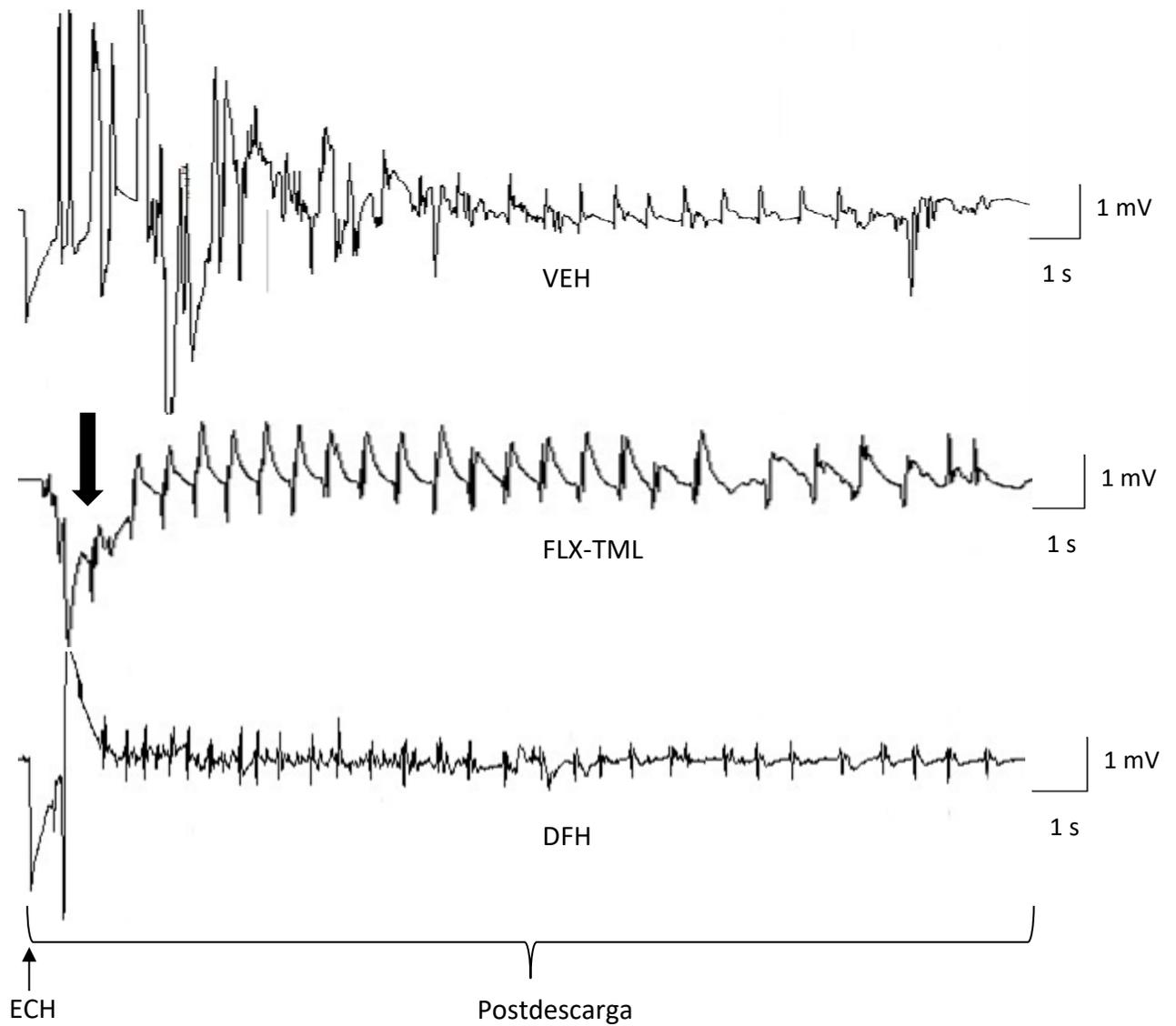


Fig. 5. Efecto del VEH, FLX-TML y DFH sobre la actividad electroencefalográfica inducida por el ECH. Nótese que con la FLX-TML se produjo una disminución del voltaje (flecha gruesa).

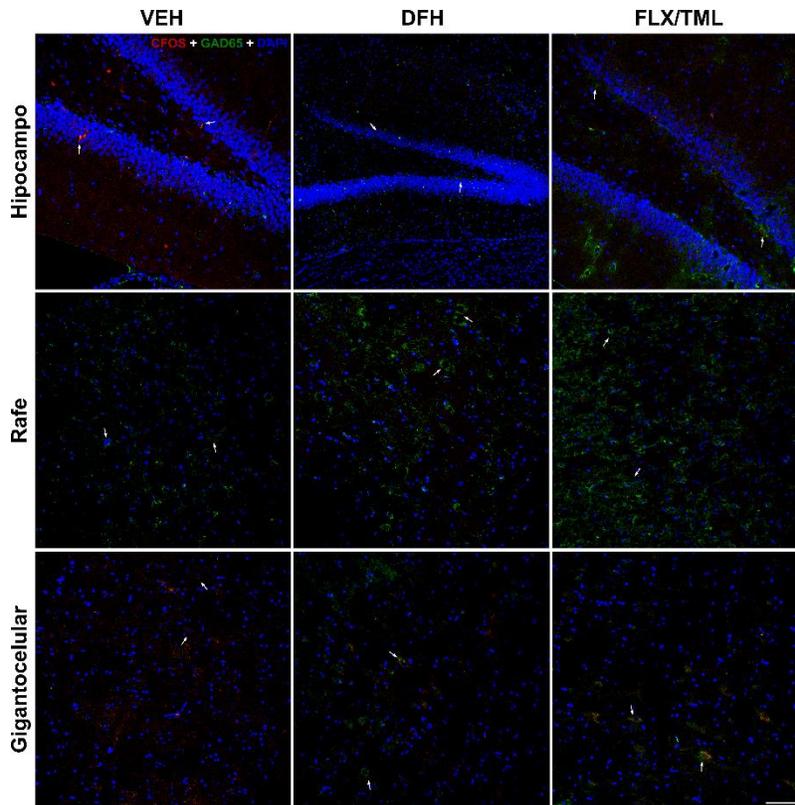


Fig. 6. Fotomicrografía representativa de rebanadas de HPC, Rafe y Gi inmunoteñidas para c-Fos (rojo) y GAD 65 (verde) posterior al ECH en ratas. Nótese que con los tratamientos con DFH y FLX-TML, en las ratas protegidas contra ECH se aumentó la marca con GAD-65 en Rafe y Gi (flechas). Cortes de 15 μ m de espesor. Escala 100 μ m.

1.9 Análisis de resultados

Con la prueba de Rota-rod la administración del vehículo presentó una latencia a la primer caída de 132.6 ± 25.9 seg, con el tratamiento de DFH 106.33 ± 14.1 seg. Pero con la combinación FLX-TML se obtuvo una latencia de 28.5 ± 3 . Esta reducción en la latencia no fue estadísticamente significativa, pero muestra una tendencia a disminuir (Fig. 3).

En el número de caídas los roedores sometidos al test de Rota-rod, con la administración del vehículo se obtuvieron 1.8 ± 0.40 caídas, con FLX-TML se produjo un aumento significativo 28.83 ± 2.50 ($p=0.0013$). Con la DFH se obtuvo 1 ± 0.14 este cambio no fue estadísticamente significativo (Fig. 4).

Para el ECH (Tabla 1), con el vehículo el 20 % de los animales (1/5) no presentó ETP, con la DFH el 83% de los animales (5/6) presentó una inhibición de la ETP, este resultado no fue

estadísticamente significativo y con la combinación FLX-TML el 100 % no presentaron ETP (6/6) resultado significativo ($p= 0.0152$).

Respecto al registro EEG y ECH con la administración de VEH se observó que la aplicación del ECH provocó una postdescarga de gran amplitud y frecuencia. Con la administración de la mezcla FLX-TML se registró un cambio en la polaridad electroencefalográfica (flecha gruesa) y la disminución del voltaje y la frecuencia de la postdescarga. La aplicación de DFH produjo también una disminución del voltaje de las espigas epileptiformes. Los cambios producidos con la mezcla y DFH, se asociaron a la inhibición de la ETP con ECH (Fig. 5).

En cuanto a la presencia de c-Fos en el grupo vehículo se expresó en el HPC y las 2 áreas del tallo cerebral. La administración de FLX-TML y DFH provocó una disminución del marcaje de c-Fos en hipocampo (HPC), núcleos de Rafe y Gigantocelular (Gi) (Fig. 6).

La combinación de FLX- TML y DFH indujo un aumento en la expresión de GAD65 en HPC, Rafé y GI, comparado con el grupo de vehículo donde no se expresó en tallo cerebral (Fig. 6).

1.10 Discusión

En el presente estudio se logró replicar el modelo de ECH para evaluar el efecto de fármacos antiepilépticos (Toman *et al.*, 1946; Castel-Branco *et al.*, 2009), en el cual los roedores al recibir un estímulo eléctrico se indujo la extensión tónica de las extremidades posteriores. Encontramos que al administrar la combinación de FLX y TML se inhibió el 100 % de la ETP, este resultado sugiere que la FLX puede aumentar el efecto anticonvulsivo del TML. Este efecto ha sido observado en diversos modelos animales de epilepsia, donde la mezcla con la FLX aumenta el efecto de los fármacos antiepilépticos como carbamazepina y DFH (Leander, 1992).

Con este trabajo se confirma y aumenta el conocimiento del papel de la FLX y del TML sobre la inhibición de la extensión tónica de los miembros posteriores, como lo encontrado por diversos autores al estudiar el mecanismo antiepiléptico de la FLX en ratas susceptibles a crisis audiogénicas en las que la administración FLX a 25 mg/kg i.p. 1 hora previa, disminuyó significativamente las crisis (Sparks y Buckholtz, 1985; Dailey *et al.*, 1992; Buterbaugh, 1978; Prendiville y Gale 1993). Además, observaron un aumento de los niveles de 5-HT a nivel de la corteza frontal (Ismayilova *et al.*, 2021). En otro estudio se mostró que la FLX 25 mg/ kg aumentó el tiempo de latencia para el inicio de la actividad motora asociada a las crisis (Majidi, 2020). En roedores que fueron estimulados a nivel de hipocampo y se les administró FLX de manera crónica a dosis de 10 mg/kg, observaron que su efecto antiepiléptico aumentaba y se incrementaban los umbrales a las postdescargas en ratas, sugiriendo una facilitación de la neurotransmisión serotoninérgica, a través de la desensibilización de los autoreceptores presinápticos 5-HT (Wada, *et al.*, 1995). La acción de la FLX coadministrada con

hidroxitriptófano (5- HTP) potenció su mecanismo de acción y la intensidad de las crisis audiogénicas en ratas genéticamente propensas a epilepsia disminuyó. En el mismo estudio al administrar p-clorofenil-alanina (PCPA) un inhibidor de la triptófano hidroxilasa enzima que sintetiza serotonina, el efecto anticonvulsivo de FLX fue de 71%, sin embargo al administrar FLX- PCPA sólo el 18% de los animales tuvieron protección, sin presentar aumento en el porcentaje de serotonina sérica, comparado con un aumento significativo del 300% al administrar FLX (Yan *et al.*, 1994b), los mismos autores encontraron un aumento en los niveles de serotonina con efectos anticonvulsivos en ratas genéticamente propensas a epilepsia (Yan *et al.*, 1995). Hernández y colaboradores en un modelo de epilepsia del lóbulo temporal encontraron un aumento en los niveles de serotonina al administrar FLX en roedores y una disminución en la frecuencia de crisis motoras espontáneas (Hernández *et al.*, 2002). En células no serotoninérgicas del hipocampo existen receptores a 5-HT_{1A} que inhiben la actividad celular al activar la proteína G rectificadora de los canales de K⁺ (GIRK), tal vez la FLX produce activación de estos receptores (Dale *et al.*, 2015). Al combinar FLX y fármacos antiepilépticos, se aumentaron sus efectos anticonvulsivos en el modelo de ECH en ratones (Borowicz *et al.*, 2006), similar a lo encontrado por Magyar *et al.*, 2003 al administrar FLX a 10 mg/kg en ratones en el modelo de crisis epilépticas con PTZ. En nuestro estudio la dosis utilizada de FLX fue de 20 mg/kg vía i.p. similar a las dosis de estudios previos donde mostraron el efecto anticonvulsivo dosis dependiente de FLX a 5, 10, 20 mg/kg en ratas en un modelo de crisis focales motoras límbicas, sugiriendo su efecto anticonvulsivo por influencia de las proyecciones serotoninérgicas a nivel de prosencéfalo y rombencéfalo (Prendiville y Gale, 1993). En otra investigación con ratas al suministrar 20 y 30 mg/kg vía i.p. de FLX se demostró un efecto anticonvulsivo en el modelo de ECH (Kumar *et al.*, 2015).

En cuanto al TML, experimentos con ratones para evaluar la constricción abdominal al administrar TML, mejoró la afinidad por los receptores Mu e inhibió la captura de serotonina (Raffa *et al.*, 1992). El núcleo del Rafé contiene grandes grupos de neuronas serotoninérgicas (Hensler, 2012). Los receptores 5-HT₁ situados en el soma y en dendritas funcionan como receptores inhibitorios en el núcleo del Rafé y como receptores postsinápticos inhibitorios en células blanco, los receptores 5-HT_{1A} actúan inhibiendo los receptores presinápticos, localizados en las terminaciones celulares y en las terminales de liberación de glutamato, GABA y otros neurotransmisores (Benarroch, 2009). En un estudio in vitro se observó que con la administración de enantiómeros de tramadol a una concentración de 5 µmol en el núcleo de Rafé, ambos enantiómeros (+/-) produjeron un aumento en la liberación de serotonina, aunque el (-) TML retrasó la recaptura de serotonina en algunas estructuras cerebrales (resultados no significativos) (Bamingbade *et al.*, 1997).

En un estudio in vitro realizado en los sinaptosomas de la corteza de ratas, se administraron enantiómeros de TML y su metabolito O-desmetiltramadol, el enantiómero (+) inhibió la recaptura de serotonina, resultados similares a la nitroquipazina y zimeldina (Driessen y Reimann, 1992). Se ha

observado un mecanismo dual de TML como agonista opioide e inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina, debido a su perfil de tolerabilidad y por potenciar sus efectos analgésicos (Scott y Perry, 2000). En un estudio con TML administrado en hipocampo, también aumentó los niveles extracelulares de serotonina y noradrenalina en forma dosis dependiente, resultando 1.5 veces mayor a otros inhibidores de la recaptura de serotonina como duloxetine (Blooms- Funke *et al.*, 2011). En el presente trabajo se administró TML 10 mg/kg vía i.p. provocando la inhibición de ETP. También Manocha *et al.*, 2005 evaluó la interacción de TML a dosis de 10, 25 y 50 mg/kg con fármacos agonistas de GABA_A, GABA_B en ratones generando un efecto anticonvulsivo, proponiendo un mecanismo de interacción sobre los receptores GABA_A, GABA_B y NMDA, formando un complejo de unión BDZ-GABA_A.

Toman y colaboradores 1946 reportaron que en ratas y conejos la DFH a 10 y 50 mg/ kg i.p. se inhibía la ETP con el modelo de ECH. Con este mismo modelo al comparar el efecto antiepiléptico entre 3 benzodiazepinas, la DFH produjo el 100% de inhibición de la ETP en roedores (Banerjee y Yeoh 1981). En otros estudios se ha mostrado que la combinación piperina (que aumenta los niveles de 5-HT) y DFH indujo una protección del 90 - 100 % de ratones con ECH y aumentó su potencia antiepiléptica (Saraogi *et al.*, 2013). En este trabajo la DFH inhibió la ETP en el 83% de las ratas.

Se ha reportado que la combinación de FLX con fármacos antiepilépticos como DFH, carbamazepina (CBZ), resulta en la disminución del aclaramiento de los fármacos antiepilépticos, aumentando su efecto anticonvulsivo en ratones con ECH (Borowicz *et al.*, 2006).

Se ha reportado un aumento en la potencia anticonvulsiva de DFH, CBZ y ameltolida en combinación con FLX a una dosis de 10 mg/kg en ratones con el modelo de ECH, tal vez por la atenuación de la propagación de la actividad convulsiva (Leander, 1992). Adicionalmente, en el presente estudio con el registro EEGráfico la administración de FLX-TML y DFH, indujo la disminución en el voltaje, frecuencia y duración de las post descargas producidas con ECH. Con la administración sistémica crónica de FLX 10 mg/kg a ratas y posterior al día 14, se observó un aumento en el umbral convulsivo (Gangopadhyay *et al.*, 2017, Hitchings, 2016). El TML a dosis de 10 y 20 mg/ kg, disminuyó la duración de las crisis y de la postdescarga, en el modelo de Kindling en ratas (Potschka *et al.*, 2000); a dosis de 40 mg/kg disminuyó las descargas punta onda a nivel de la corteza prefrontal y parietal de ratas (Jang *et al.*, 2010). Nuestros resultados son similares a otros estudios, la diferencia es que nosotros administramos la combinación de FLX-TML, obteniendo que se disminuyó la amplitud y la frecuencia de las postdescargas en el registro del EEG.

Se ha estudiado la participación de los aminoácidos excitatorios como el receptor de N- metil- D- aspártico (NMDA) en la epilepsia. La administración de antagonistas de NMDA como el MK801, produjeron el bloqueo de la actividad epiléptica; además de esta actividad anticonvulsiva aumentaron

la actividad anticonvulsiva del TML con ECH (Manocha et. al, 2005). Así el efecto observado en nuestra investigación podría sugerir que también está mediado por los receptores NMDA, modulado por medio de los receptores opioides kappa.

Con la prueba de Rota-rod la combinación de FLX-TML aumentó el número de caídas de las ratas de la barra. Se observó que la administración de los fármacos disminuyó la actividad locomotora espontánea y produjo somnolencia. Sin embargo, no cuantificamos estos efectos conductuales. En comparación con nuestros resultados, otros autores demostraron que a dosis de 30 mg/kg en ratas, el TML generó convulsiones generalizadas, depresión respiratoria, ataxia, catalepsia, pérdida de reflejos y de enderezamiento (Potschka *et al.*, 2000) y a distintas dosis en ratones (17-100 mg/kg) el porcentaje de control motor de los animales sobre el tubo giratorio fue inversamente proporcional a las dosis administradas (Ono *et al.*, 2014). El TML a 15 mg/kg provocó que el 50 % de los animales completaran la prueba de Rota-rod y a 1 mg/kg el 100% de los animales completó la prueba, demostrando un efecto neurotóxico dependiente de la dosis ya que a mayor dosis los animales presentaron un menor control locomotor sobre la barra giratoria (Loram *et al.*, 2007). Guneli *et al.*, 2007 mostraron que a dosis de 5 - 20 mg/kg de TML, no se produjeron cambios en la sedación y motricidad de roedores. Con la administración crónica de FLX a 10 mg/ kg, se observó catalepsia, sin cambios en la locomoción, sugiriendo que las alteraciones motrices de los roedores son generadas por los efectos adversos de la FLX a nivel extrapiramidal (Aristieta *et al.*, 2013). La administración de FLX 10 mg/kg en ratones con mutaciones en proteína ligadora 2 metil-CpG- metil-CpG (Mecp2) asociado al cromosoma X, causantes del Síndrome de Rett en humanos con alteraciones en el sistema nervioso central y periférico, aumentó la coordinación motora de los roedores en Rota-rod, pudiendo ser un tratamiento benéfico en los pacientes con este síndrome (Villani *et al.*, 2020). En los pacientes con Rett las concentraciones de serotonina están disminuidas y se presentan crisis epilépticas por lo que la combinación de FLX-TML podría ser una opción terapéutica, ya que los estudios anteriormente citados, muestran los efectos de ambos medicamentos probados de manera individual y a distintas dosis. Nuestros resultados demuestran la interacción farmacológica de FLX y TML en ratas al ser colocadas en una barra giratoria, produciendo alteración en la actividad locomotora reflejada en el aumento de la latencia a la primer caída y el número de caídas. Sin embargo, sería interesante realizar trabajos individuales de los fármacos y a distintas dosis para observar su efecto locomotor en los roedores.

En el estudio inmunohistoquímico a nivel cerebral con FLX-TML y DFH se disminuyeron los niveles de c-Fos y aumentaron la expresión de GAD 65 en hipocampo (HPC), núcleos de Rafe y Gigantocelular (Gi). El hipocampo está involucrado en diversas funciones, regula el estrés, emoción, ansiedad, la memoria espacial y el aprendizaje, está altamente inervado por fibras serotoninérgicas y la mayoría de los receptores 5-HT se encuentran expresados en esta estructura. Los 5-HT₆ incrementan la transmisión GABAérgica en el área CA1 del hipocampo (Dale *et al.*, 2015).

En un artículo de revisión se muestra que alteraciones en pacientes con estrés crónico como la depresión, al administrar fármacos antidepresivos como la FLX se aumentaron los niveles de 5-HT y la neurogénesis en el hipocampo de adultos y modularon la señalización de las vías neuronales involucradas en la plasticidad (D'Sa y Duman, 2002). Las neuronas que sintetizan serotonina están localizadas principalmente en los núcleos del Rafé a nivel del tronco encefálico y proporcionan innervación difusa hacia todo el cerebro como el hipocampo (Hernández *et al.*, 2002).

En cuanto a c-Fos un gen inmediato, cuya expresión se ve aumentada en diversas regiones cerebrales posterior a un estímulo severo (Traub *et al.*, 1995) Un estudio muestra que la administración de FLX a dosis de 20 mg/kg, en ratas que fueron sometidas a ayuno, los niveles de Fos aumentaron en el hipotálamo ventromedial y en el núcleo paraventricular, siendo relevante que el estado metabólico y estrés a nivel cerebral influirá en las acciones que ejerce la FLX en cerebro (Fraga *et al.*, 2005) tal vez porque el consumo de alimentos aumenta la concentración de leptina generando un efecto anorexigénico, mediante la actividad de la serotonina por la acción de la FLX. Al administrar FLX 5 y 20 mg/kg de manera crónica en ratas en un modelo de inducción de hipofagia aumentó la expresión de c-Fos en el núcleo accumbens anterior y en la corteza piriforme (Bechtholt *et al.*, 2007). En un modelo de dolor inducido por ácido acético la administración de 10, 20 y 30 mg/kg de TML, suprimió la expresión de c-Fos en la médula espinal, en la sustancia gris periacueductal dorsolateral y ventral y en hipotálamo, tal vez asociado a un efecto anti nociceptivo y el control inhibitorio que involucra a las neuronas monoaminérgicas que utilizan noradrenalina, dopamina o serotonina, encontradas en el complejo parabraquial subceruleus y en el núcleo de Rafé con proyecciones hacia el cuerno dorsal de la médula espinal (Kovelowski *et al.*, 1998). Al administrar TML a diversas dosis 1, 10, 20 mg/kg i.p. en ratas se disminuyó la expresión de c-Fos de forma dosis dependiente (Traub *et al.*, 1995). En nuestras imágenes observamos menor expresión de c-Fos en hipocampo, núcleo del Rafé y gigante celular, por un aumento en los niveles de serotonina probablemente debido a la disminución del estrés y de la agresión aguda, con una interacción positiva con FLX-TML.

La serotonina ejerce un papel sobre los niveles de mRNA GAD 65 en la patología de epilepsia. Se ha observado la expresión de GAD 65 en el sistema nervioso central de roedores (Sheikh *et al.*, 1999). La lesión de la vía nigroestriatal produjo un aumento en la expresión de la GAD 65 y de las concentraciones de GABA (Chesslet, 1996). En un estudio la administración de FLX 10 mg/kg de manera crónica, disminuyó la expresión de GAD65 en el putamen-caudado, el núcleo accumbens y en el globo pálido (Mijnster *et al.*, 1998), nuestros resultados muestran un aumento en su expresión de manera aguda, sugerimos realizar experimentos con la combinación crónica de FLX-TML y observar su efecto sobre la GAD 65. Se ha reportado que GAD 65 sintetiza GABA y ejerce control emocional, el indispensable para la inhibición tónica, previene el desarrollo de hiperexcitabilidad en el sistema nervioso y en ratones knockout GAD 65^{-/-} se produce alteración en el comportamiento

(Stork *et al.*, 2000). Se ha observado que la pérdida temprana de la inhibición GABAérgica dará lugar a crisis epilépticas espontáneas (Kakisaki *et al.*, 2020).

Nuestros resultados con la combinación de FLX- TML mostraron un aumento en la expresión de GAD65 en hipocampo, núcleo del Rafé y gigantocelular, tal vez como consecuencia de sus conexiones con las neuronas inhibitorias GABAérgicas y proponemos el estudio de la relación entre GAD 65, FLX-TML a nivel cerebral, ya que la bibliografía es nula.

1.11 Conclusión

- La combinación de FLX-TML indujo una disminución no significativa en la latencia a la primer caída con el Rota-rod.
- Con el Rota-rod, la combinación de FLX-TML provocó un aumento en el número de caídas de los animales.
- La administración de la combinación FLX-TML inhibió el 100% de las crisis inducidas por ECH, tal vez por el aumento de las concentraciones cerebrales de serotonina.
- Con el tratamiento de DFH 40 mg/kg se indujo una protección del 83% de las crisis por ECH.
- C- Fos como marcador de actividad neuronal, disminuyó su expresión en tallo cerebral (hipocampo, núcleos del Rafé y gigantocelular) al administrar FLX-TML.
- La administración de FLX-TML aumentó la expresión de GAD65 en hipocampo, núcleos del Rafé y gigantocelular, tal vez por una mayor actividad enzimática y aumento en la conversión de glutamina a GABA.
- La DFH indujo una disminución de la expresión de c-Fos en hipocampo, núcleos del Rafé y gigantocelular.
- Con la DFH aumentó la expresión de GAD65 en núcleos del Rafé y gigantocelular.
- La administración de FLX-TML podría ser una opción terapéutica en pacientes con crisis generalizadas tónico clónicas y tal vez su posible blanco neuronal sería el tallo cerebral.
- No existe información previa acerca de la combinación de FLX y TML con este modelo y otros de crisis epilépticas.

- Se plantea la posibilidad de realizar estudios con la administración intracerebral de FLX y TML para estudiar sus efectos sobre la actividad locomotriz y las crisis inducidas en ECH y PTZ.
- Se ha asociado la relación entre epilepsia y depresión (Gangopadhyay *et al.*, 2018), por lo que se sugiere que la administración de FLX-TML sería una opción terapéutica interesante en estos pacientes.

Bibliografía

1. Ahn, Y. M., Kang, U. G., Park, J. B., & Kim, Y. S. (2002). Effects of MK-801 and electroconvulsive shock on c-Fos expression in the rat hippocampus and frontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26(3), 513–517. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(01\)00299-8](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00299-8)
2. Almallouhi, E., Rahwan, M., Dainton, H., & Bonilha, L. (2019). Focal seizure as a manifestation of serotonin syndrome: case report. *Avicenna Journal of Medicine*, 9(3), 119 - 121. https://doi.org/10.4103/ajm.AJM_7_19.
3. Angus-Leppan, H., Parsons, L. M. (2008). Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. *Medicine*, 36(11), 571–578. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2008.08.003>.
4. Aristieta, A., Morera-Herrerias, T., Ruiz-Ortega, J. A., Miguelez, C., Vidaurrazaga, I., Arrue, A., Zumarraga, M., & Ugedo, L. (2013). Modulation of the subthalamic nucleus activity by serotonergic agents and fluoxetine administration. *Psychopharmacology*, 231(9), 1913–1924. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3333-0>
5. Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P., & Jakus, R. (2007). Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, 100(4), 857–873. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x>
6. Bamigbade, T. A., Davidson, C., Langford, R. M., & Stamford, J. A. (1997). Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *British Journal of Anaesthesia*, 79(3), 352–356. <https://doi.org/10.1093/bja/79.3.352>.
7. Banerjee U, Yeoh PN. (1981). Comparative assessment of the anticonvulsant activity of some benzodiazepines, phenobarbitone and diphenylhydantoin against maximal electroshock seizures in rats: a time-distribution study. *Med Biol.* 59(4):253-8. PMID: 6121957.
8. Barker-Haliski, M., y White, H. S. (2015). Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(8), a022863. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022863>
9. Bartlett, D. (2017). Drug-Induced Serotonin Syndrome. *Critical Care Nurse*, 37(1), 49–54. <https://doi.org/10.4037/ccn2017169>
10. Barone, P., Morelli, M., Cicarelli, G., Cozzolino, A., DeJoanna, G., Campanella, G., & DiChiara, G. (1993). Expression of c-fos protein in the experimental epilepsy induced by pilocarpine. *Synapse*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1002/syn.890140102>
11. Barros, V. N., Mundim, M., Galindo, L. T., Bittencourt, S., Porcionatto, M., & Mello, L. E. (2015). The pattern of c-Fos expression and its refractory period in the brain of rats and monkeys. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00072>

12. Beakley B.D., Kaye, A. M., Kaye, A. D. (2015). Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *18* (4), 395–400. <https://doi.org/10.36076/ppj.2015/18/395>
13. Bechtholt, A. J., Valentino, R. J., & Lucki, I. (2007). Overlapping and Distinct Brain Regions Associated with the Anxiolytic Effects of Chlordiazepoxide and Chronic Fluoxetine. *Neuropsychopharmacology*, *33*(9), 2117–2130. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301616>
14. Benarroch, E. E. (2009). Serotonergic modulation of basal ganglia circuits: Complexity and therapeutic opportunities. *Neurology*, *73*(11), 880–886. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181b784e7>
15. Bloms-Funke, P., Dremencov, E., Cremers, T. I. F. H., & Tzschentke, T. M. (2011). Tramadol increases extracellular levels of serotonin and noradrenaline as measured by in vivo microdialysis in the ventral hippocampus of freely-moving rats. *Neuroscience Letters*, *490*(3), 191–195. doi:10.1016/j.neulet.2010.12.049
16. Boletín de la ANMM. (2013). Fisiopatología de la epilepsia. Publicado en el Boletín de Información Clínica Terapéutica de la ANMM. Vol. 59, no 5
17. Borowicz, K. K., Stêpień, K., Czuczwar, S. J. (2006). Fluoxetine enhances the anticonvulsant effects of conventional antiepileptic drugs in maximal electroshock seizures in mice. *Pharmacology Reports*, *58*(1):83-90.
18. Borowicz, K. K., Furmanek-Karwowska, K., Sawicka, K., Luszczki, J. J., & Czuczwar, S. J. (2007). Chronically administered fluoxetine enhances the anticonvulsant activity of conventional antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock model. *European Journal of Pharmacology*, *567*(1–2), 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.03.015>
19. Boyer, E. W.; Shannon, M. (2005). The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine*, *352*(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1056/nejmra041867>
20. Brummelte, S., Glanaghy, E. Mc., Bonnin, A., & Oberlander, T. (2017). Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*, *342*, 212–231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.037>
21. Buhot, M. C. (1997). Serotonin receptors in cognitive behaviors. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*(2), 243–254. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(97\)80013-x](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(97)80013-x)
22. Buterbaugh, G. G. (1978). Effect of drugs modifying central serotonergic function on the response of extensor and nonextensor rats to maximal electroshock. *Life Sciences*, *23*(24), 2393–2404. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(78\)90297-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(78)90297-7)
23. Cardamone, L., Salzberg, M. R., Koe, A. S., Ozturk, E., O'Brien, T. J., & Jones, N. C. (2014). Chronic antidepressant treatment accelerates kindling epileptogenesis in rats. *Neurobiology of Disease*, *63*, 194–200. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.020>
24. Castel-Branco, M., Alves, G., Figueiredo, I., Falcao, A., & Caramona, M. (2009). The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, *31*(2), 101. <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.2.1338414>

25. Ceyhan, M., Kayir, H. and Uzbay, I. T. (2005). Investigation of the effects of tianeptine and fluoxetine on pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Journal of Psychiatric Research*. 39(2): 191–196. doi:10.1016/j.jpsychires.2004.06.002.
26. Chesselet, M. (1996). Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends in Neurosciences*, 19(10), 417–422. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(96\)10052-7](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(96)10052-7)
27. Clinckers R., Smolders I., Meurs A., Ebinger G. and Michotte Y. (2004a). Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. *J. Neurochem*. 89, 834–843.
28. Consalvo, D.E, Fontela, M.E., Papayannis, C.E., Romano, L.M., Saldón, P.C., Bernater, R.D. (2013). Actualización de las guías para el tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos. *Neurología Argentina*. Vol. 5. Núm. 3. 187-198.
29. Corona-Ramos, J. N., De la O-Arciniega, M., Déciga-Campos, M., Medina-López, J. R., Domínguez-Ramírez, A. M., Jaramillo-Morales, O. A., Espinosa-Juárez, J. V., & López-Muñoz, F. J. (2016). The Antinociceptive Effects of Tramadol and/or Gabapentin on Rat Neuropathic Pain Induced by a Chronic Constriction Injury. *Drug Development Research*, 77(5), 217–226. <https://doi.org/10.1002/ddr.21313>
30. Cruz-Cruz, M. D. R., Gallardo-Elías, J., Paredes-Solís, S., Legorreta-Soberanis, J., Flores-Moreno, M., & Andersson, N. (2017). Factores asociados a epilepsia en niños en México: un estudio caso-control. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 74(5), 334–340. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.05.006>
31. Dailey JW, Yan QS, Mishra PK, Burger RL, Jobe PC. (1992). Effects of fluoxetine on convulsions and on brain serotonin as detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 260:533-40.
32. Dale, E., Pehrson, A. L., Jeyarajah, T., Li, Y., Leiser, S. C., Smagin, G., Olsen, C. K., & Sanchez, C. (2015). Effects of serotonin in the hippocampus: how SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function. *CNS Spectrums*, 21(2), 143–161. <https://doi.org/10.1017/s1092852915000425>
33. De Deyn, P. P., D'Hooge, R., Marescau, B., & Pei, Y. Q. (1992). Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Research*, 12(2), 87–110. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90030-w](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90030-w)
34. Deák, F., Lasztóczy, B., Pacher, P., Petheö, G. L., Kecskeméti, V. & Spät, A. (2000). Inhibition of voltage-gated calcium channels by fluoxetine in rat hippocampal pyramidal cells. *Neuropharmacology*, 39(6), 1029–1036. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(99\)00206-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(99)00206-3)
35. Driessen, B., & Reimann, W. (1992). Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 105(1), 147–151. doi:10.1111/j.1476-5381.1992.tb14226.x
36. D'Sa C, Duman R. S. (2002). Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 4: 183–194.

37. Dudek, F. E. (2006). Activation of Fos during Spontaneous Hippocampal Seizures in a Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Currents*, 6(2), 57–58. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00096.x>
38. *Epilepsia*. (2019, June 20). WHO. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
39. Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E. and Fisher, R. S. (2018). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*. 139: 73–79. doi:10.1016/j.eplesyres.2017.11.015
40. Falls, B. A. (2016). Opioids and Serotonin Syndrome. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, 443–448. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800634-4.00043-3>
41. Favale, E., Rubino, V., Mainardi, P., Lunardi, G. and Albano, C. (1995). Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology*. 45(10): 1926–1927. doi:10.1212/wnl.45.10.1926
42. Ferrero, A. J., Cereseto, M., Reinés, A., Bonavita, C. D., Sifonios, L. L., Rubio, M. C. and Wikinski, S. I. (2005). Chronic treatment with fluoxetine decreases seizure threshold in naïve but not in rats exposed to the learned helplessness paradigm: Correlation with the hippocampal glutamate release. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 29(5): 678–686. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.04.013
43. Fisher, R. S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. and Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 46(4): 470–472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
44. Fraga, I., Fregoneze, J., Carvalho, F., Dantas, K., Azevedo, C., Pinho, C., & de Castro E Silva, E. (2005). Acute fluoxetine administration differentially affects brain C-Fos expression in fasted and refed rats. *Neuroscience*, 134(1), 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.010>
45. Franco-Pérez, J., Ballesteros-Zebadúa, P. and Manjarrez-Marmolejo, J. (2015). Anticonvulsant effects of mefloquine on generalized tonic-clonic seizures induced by two acute models in rats. *BMC Neuroscience*. 16(1). doi:10.1186/s12868-015-0145-7
46. Gangopadhyay, T., Mandal, A., & Keshri, U. S. (2017). Fluoxetine enhances maximal electroshock seizure threshold in Albino rat model when compared to phenytoin. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(1), 138. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20175689>
47. García- García, M., García-Morales, I., Guiu – Matias, J. (2010). Experimental models in epilepsy. 25(3):181- 188. doi.org/10.1016/S0213-4853(10)70007-4
48. García-Martín G. and Serrano-Castro P.J. (2018). Epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. *Revista de Neurología*. 67: 249-262. doi.org/10.33588/rn.6707.2018128

49. Gardner, J. S., Blough, D., Drinkard, C. R., Shatin, D., Anderson, G., Graham, D., & Alderfer, R. (2000). Tramadol and Seizures: A Surveillance Study in a Managed Care Population. *Pharmacotherapy*, 20(12), 1423–1431. doi:10.1592/phco.20.19.1423.34854
50. Gasse, C., Derby, L., Vasilakis-Scaramozza, C., & Jick, H. (2000). Incidence of First-Time Idiopathic Seizures in Users of Tramadol. *Pharmacotherapy*, 20(6), 629–634. doi:10.1592/phco.20.7.629.35174
51. Guneli, E., Karabayyavassoglu, N., Apaydin, S., Uyar, M., & Uyar, M. (2007). Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 88(1), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.06.006>
52. Hara, K., Minami, K. and Sata, T. (2005). The effects of tramadol and its metabolite on glycine, aminobutyric acid and n-methyl-d-aspartate receptors expressed in xenopus oocytes. *Anesthesia & Analgesia*. 100(5); 1400–1405. doi:10.1213/01.ane.0000150961.24747.98
53. Hassamal, S., Miotto, K., Dale, W. and Danovitch, I. (2018). Tramadol: understanding the risk of serotonin syndrome and seizures. *The American Journal of Medicine*. doi:10.1016/j.amjmed.2018.04.025
54. Hensler, J. G. (2012). Serotonin. *Basic Neurochemistry*. 300–322. doi:10.1016/b978-0-12-374947-5.00015-8
55. Hernandez, E. J., Williams, P. A. and Dudek, F. E. (2002). Effects of fluoxetine and TFMPP on spontaneous seizures in rats with pilocarpine-induced epilepsy. *Epilepsia*. 43(11): 1337–1345. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.48701.x
56. Hitchings, A. W. (2016). Drugs that lower the seizure threshold. *Adverse Drug Reaction Bulletin*, 298(1), 1151–1154. <https://doi.org/10.1097/fad.000000000000016>
57. Ide, S., Minami, M., Ishihara, K., Uhl, G. R., Sora, I. and Ikeda, K. (2006). Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacology*. 51(3): 51–658. doi:10.1016/j.neuropharm.2006.05.008
58. Ismayilova, K., Hashimova, U., Reza, M., Ruztamov, F. (2021). Effect of fluoxetine on seizures in rats with high susceptibility to audiogenic stress. *Journal of Clinical and Translational Research. Published*. <https://doi.org/10.18053/jctres.07.202102.016>
59. Jang, H. S., Jang, I. S., & Lee, M. G. (2010). The Effects of Tramadol on Electroencephalographic Spectral Parameters and Analgesia in Rats. *The Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 14(3), 191. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2010.14.3.191>
60. Jobe, P. C., Picchioni, A. L. and Chin, L. (1973). Role of brain 5-hydroxytryptamine in audiogenic seizure in the rat. *Life Sciences*. 13(1): 1–13. doi:10.1016/0024-3205(73)90271-

61. Kakizaki, T., Ohshiro, T., Itakura, M., Konno, K., Watanabe, M., Mushiake, H., & Yanagawa, Y. (2020). Rats deficient in the GAD65 isoform exhibit epilepsy and premature lethality. *The FASEB Journal*, 35(2). <https://doi.org/10.1096/fj.202001935r>.
62. Kayser, V., Besson, J.-M. and Guilbaud, G. (1992). Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *European Journal of Pharmacology*. 224(1): 83–88. doi:10.1016/0014-2999(92)94822-d
63. Kesavan, S. y Sobala, G. M. (1999). Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 92(9): 474–475. doi:10.1177/014107689909200915
64. Kovelowski, C., Raffa, R., & Porreca, F. (1998). Tramadol and its enantiomers differentially suppress c-fos-like immunoreactivity in rat brain and spinal cord following acute noxious stimulus. *European Journal of Pain*, 2(3), 211–219. [https://doi.org/10.1016/s1090-3801\(98\)90017-9](https://doi.org/10.1016/s1090-3801(98)90017-9)
65. Kumar, S., Babushaw, S., Devaru, S., Nagaral, J. V., Patil, R. (2015). Acute anticonvulsant activity of fluoxetine in wistar albino rats by maximum electroshock induced seizure. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 4(1): 10-12.
66. Lazarova, M., Bendotti, C. and Samanin, R. (1983). Studies on the role of serotonin in different regions of the rat central nervous system of pentylentetrazol-induced seizures and the effect of di-n-propylacetate. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 322(2): 147–152. doi:10.1007/bf00512388
67. Lazarova, M., Bendotti, C. and Samanin, R. (1984). Evidence that the dorsal raphe area is involved in the effect of clonidine against pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*; 325(1): 12–16. doi:10.1007/bf00507048
68. Leander, J. D. (1992). Fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, enhances the anticonvulsant effects of phenytoin, carbamazepine, and ameltolide (LY 201116). *Epilepsia*. 33(3): 573–576. doi:10.1111/j.1528-1157.1992.tb01712.x
69. Lee, L. J., & Lee, L. J. H. (2012). Neonatal fluoxetine exposure alters motor performances of adolescent rats. *Developmental Neurobiology*, 72(8), 1122–1132. <https://doi.org/10.1002/dneu.20942>
70. Lilleker, J. B., Biswas, V., & Mohanraj, R. (2014). Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: Diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure*, 23(8), 598–602. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.04.009>
71. Loram, L., Mitchell, D., Skosana, M., & Fick, L. (2007). Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. *Pharmacological Research*, 56(1), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.04.003>

72. Löscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 20(5): 359–368. doi:10.1016/j.seizure.2011.01.003
73. Magyar, J., Rusznák, Z., Harasztosi, C., Körtvély, G., Pacher, P., Bányász, T., Pankucsi, C., Kovács, L., Szûcs, G., Nánási, P., & Kecskeméti, V. (2003). Differential effects of fluoxetine enantiomers in mammalian neural and cardiac tissues. *International Journal of Molecular Medicine*. Published. <https://doi.org/10.3892/ijmm.11.4.535>
74. Majidi, M. (2020). Anti-Seizure Effects of Fluoxetine on Rats with Susceptibility to Audiogenic Seizures. *Neurological Disorders and epilepsy Journal*. 3(1):131
75. Malatynska, E., Knapp, R. J., Ikeda, M. and Yamamura, H. I. (1988). Antidepressants and seizure-interactions at the GABA-receptor chloride-ionophore complex. *Life Sciences*. 43(4): 303–307. doi:10.1016/0024-3205(88)90107-5
76. Malatynska, E., Crites, G., Yochum, A., Kopp, R., Giroux, M. L. and Dilsaver, S. C. Schild. (1998). Regression Analysis of Antidepressant and Bicuculline Antagonist Effects at the GABAA Receptor. *Pharmacology*. 57(3): 117–123. doi:10.1159/000028232
77. Manjarrez, J., Alvarado, R., and Camacho-Arroyo, I. (2001). Differential effects of NMDA antagonists microinjections into the nucleus reticularis pontis caudalis on seizures induced by pentylenetetrazol in the rat. *Epilepsy Research*. 46(1): 39–44. doi:10.1016/s0920-1211(01)00256-x
78. Manocha, A., Sharma, K. K. and Mediratta, P. K. (2005). On the mechanism of anticonvulsant effect of tramadol in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 82(1): 74–81. doi: 10.1016/j.pbb.2005.07.013
79. Maqueda, J. (2003). Glutamic acid decarboxylase (GAD)67, but not GAD65, is constitutively expressed during development and transiently overexpressed by activity in the granule cells of the rat. *Neuroscience Letters*. Published. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)01101-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)01101-7)
80. McCorvy, J. D. y Roth, B. L. (2015). Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacology & Therapeutics*. 150: 129–142. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.01.009
81. Mijnster, M., Galis-de Graaf, Y., & Voorn, P. (1998). Serotonergic regulation of neuropeptide and glutamic acid decarboxylase mRNA levels in the rat striatum and globus pallidus: studies with fluoxetine and DOI. *Molecular Brain Research*, 54(1), 64–73. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(97\)00321-5](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(97)00321-5)
82. Noriega-Morales, G., & Shkurovich-Bialik, P. (2020). Situación de la epilepsia en México y América Latina. *Anales Médicos de La Asociación Médica Del Centro Médico ABC*, 65(3), 224–232. <https://doi.org/10.35366/95680>
83. Ono, H., Nakamura, A., Kanbara, T., Minami, K., Shinohara, S., Sakaguchi, G., Kanemasa, T. (2014). Effect of the Norepinephrine Transporter (NET) Inhibition on m-Opioid Receptor

- (MOR)-Induced Anti-nociception in a Bone Cancer Pain Model. *Journal of Pharmacology Science*. 125, 264 – 273.
84. Padilla, S. (2006). Pueblos de Tlalpan. Libros para todos. San Agustín de las Cuevas Tlalpan. Talleres EDAMEX. p. 22.
 85. Palacios, J. M., Waeber, C., Hoyer, D. and Mengod, G. (1990). Distribution of serotonin receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 600(1 The Neurophar): 36–52. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb16871.x
 86. Palacios, J. M. (2016). Serotonin receptors in brain revisited. *Brain Research*. 1645: 46–49. doi:10.1016/j.brainres.2015.12.042
 87. Petrucci, A., Joyal, K. G., Purnell, B. S. and Buchanan, G. F. (2019). Serotonin and sudden unexpected death in epilepsy. *Experimental Neurology*. 113145. doi:10.1016/j.expneurol.2019.113145
 88. Pitkänen, A., Lukasiuk, K. (2009). Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 14(1): 16–25. doi:10.1016/j.yebeh.2008.09.023
 89. Potschka, H., Friderichs, E., & Löscher, W. (2000). Anticonvulsant and proconvulsant effects of tramadol, its enantiomers and its M1 metabolite in the rat kindling model of epilepsy. *British Journal of Pharmacology*, 131(2), 203–212. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703562>
 90. Pranzatelli, M. R., Tate, E., Huang, Y., Haas, R. H., Bodensteiner, J., Ashwal, S. and Franz, D. (1995). Neuropharmacology of Progressive Myoclonus Epilepsy: Response to 5-Hydroxy-L-Tryptophan. *Epilepsia*. 36(8): 783–791. doi:10.1111/j.1528-1157.1995.tb01615.x
 91. Prendiville S., Gale, K. (1993). Anticonvulsant effect of fluoxetine on focally evoked limbic motor seizures in rats. *Epilepsia*, 34, 381–384.
 92. Pritchett, K ; Mulder, Guy B, (2003). The rotarod. *Technology update*. Volume 42: No. 6.
 93. Raffa, R. B., Friderichs, E., Reimann, W., Shank, R. P., Codd, E. E. and Vaught, J. L. (1992). Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 260 (1): 275–285.
 94. Raffa, R. B. y Stone, D. J. (2008). Unexceptional seizure potential of tramadol or its enantiomers or metabolites in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 325(2): 500–506. doi:10.1124/jpet.108.137273
 95. Raisinghani, M. y Faingold, C. L. (2005). Pontine reticular formation neurons are implicated in the neuronal network for generalized clonic seizures which is intensified by audiogenic kindling. *Brain Research*. 1064(1-2): 90–97. doi:10.1016/j.brainres.2005.09.047
 96. Reséndiz-Aparicio J.C., Pérez-García J. C., Olivas-Peña E., García-Cuevas E., Roque-Villavicencio Y. L., Hernández-Hernández M., Castro-Macías J.I., Rayo-Mares J. D. (2019). Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia. *Rev Mex Neurociencia*. Supp 20

97. Richman, A. y Heinrichs, S. C. (2007). Seizure prophylaxis in an animal model of epilepsy by dietary fluoxetine supplementation. *Epilepsy Research*. 74(1): 19–27. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.11.007
98. Salas Puig, J. (2011). Nueva propuesta de clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). *Revista de Neurología*, 52(09), 513. <https://doi.org/10.33588/rn.5209.2011139>
99. Saraogi, P., Vohora, D., Khanam, R., & Pillai, K. (2013). Combination Therapy of Piperine and Phenytoin in Maximal Electroshock Induced Seizures in Mice: Isobolographic and Biochemical Analysis. *Drug Research*, 63(06), 311–318. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1337940>
100. Scott, L. J. y Perry, C. M. (2000). Tramadol. *Drugs*. 60(1): 139–176. doi:10.2165/00003495-200060010-00008
101. Sheikh, S., Martin, S., & Martin, D. (1999). Regional distribution and relative amounts of glutamate decarboxylase isoforms in rat and mouse brain. *Neurochemistry International*, 35(1), 73–80. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(99\)00063-7](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(99)00063-7)
102. Siegel, J. y Murphy, G. J. (1979). Serotonergic inhibition of amygdala-kindled seizures in cats. *Brain Research*. 174(2): 337–340. doi:10.1016/0006-8993(79)90858-8
103. Sparks DL, Buckholtz NS. (1985). Combined inhibition of serotonin uptake and oxidative diamination attenuates audiogenic seizures in DBARJ mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 23: 753-7.
104. Statnick, M. A., Maring-Smith, M. L., Clough, R. W., Wang, C., Dailey, J. W., Jobe, P. C. and Browning, R. A. (1996). Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Life Sciences*. 59(21): 1763–1771. doi:10.1016/0024-3205(96)00519-x
105. Stork, O., Ji, F. Y., Kaneko, K., Stork, S., Yoshinobu, Y., Moriya, T., Shibata, S., & Obata, K. (2000). Postnatal development of a GABA deficit and disturbance of neural functions in mice lacking GAD65. *Brain Research*, 865(1), 45–58. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02206-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02206-x)
106. Thanacoody, R. (2007). Serotonin syndrome. *Medicine*. 35(10): 556–557. doi:10.1016/j.mpmed.2007.07.004.
107. Toczek M. T., Carson R. E., Lang L., Ma Y., Der Spanaki M. V. M. G., Fazilat S., Kopylev L., Herscovitch P., Eckelman W. C. and Theodore W. H. (2003). PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 60, 749–756.
108. Toman, J. E. P., Swinyard, E. A., & Goodman, L. S. (1946). Properties of maximal seizures and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. *Journal of Neurophysiology*, 9(3), 231–239. <https://doi.org/10.1152/jn.1946.9.3.231>
109. Törk, I. (1990). Anatomy of the serotonergic system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 600: 9–34. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb16870.x

110. Traub, R. J., Stitt, S., & Gebhart, G. (1995). Attenuation of c-Fos expression in the rat lumbosacral spinal cord by morphine or tramadol following noxious colorectal distention. *Brain Research*. 701(1–2), 175–182. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00990-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00990-5)
111. Treiman, D. M. (2001). GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia*. 42, 8–12. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x>
112. Ugale, R. R., Mittal, N., Hirani, K. and Chopde, C. T. (2004). Essentiality of central GABAergic neuroactive steroid allopregnanolone for anticonvulsant action of fluoxetine against pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Brain Research*. 1023(1): 102–111. doi:10.1016/j.brainres.2004.07.018
113. Valle M., Garrido M. J., Pavón J. M., Calvo R. and Trocóniz I. F. (2000). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-o-desmethyltramadol and (–)-o-desmethyltramadol, in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 293(2):646-53.
114. Verma, A. K., Gupta, S. K. and Maheshwari, M. C. (1984). 5-HIAA in Cerebrospinal Fluid of Patients with Status Epilepticus. *Epilepsia*. 25(4): 499–501. doi:10.1111/j.1528-1157.1984.tb03450.x
115. Villani, C., Sacchetti, G., Carli, M., & Invernizzi, R. W. (2020). Fluoxetine rescues rotarod motor deficits in Mecp2 heterozygous mouse model of Rett syndrome via brain serotonin. *Neuropharmacology*. 176, 108221. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108221>
116. Wada, Y., Nakamura, M., Hasegawa, H. and Yamaguchi, N. (1993). Intra-hippocampal injection of 8-hydroxy-2(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) inhibits partial and generalized seizures induced by kindling stimulation in cats. *Neuroscience Letters*. 159(1-2): 179–182. doi:10.1016/0304-3940(93)90828-9
117. Wada, Y., Shiraishi, J., Nakamura, M. and Hasegawa, H. (1995). Prolonged but not acute fluoxetine administration produces its inhibitory effect on hippocampal seizures in rats. *Psychopharmacology*. 118(3): 305–309. doi:10.1007/bf02245959
118. Wada, Y., Shiraishi, J., Nakamura, M. and Koshino, Y. (1997). Role of serotonin receptor subtypes in the development of amygdaloid kindling in rats. *Brain Research*. 747(2): 338–342. doi:10.1016/s0006-8993(96)01322-4
119. Watanabe, K., Minabe, Y., Ashby, C. R. and Katsumori, H. (1998). Effect of acute administration of various 5-HT receptor agonists on focal hippocampal seizures in freely moving rats. *European Journal of Pharmacology*. 350(2-3): 181–188. doi:10.1016/s0014-2999(98)00255-6
120. Whitton, P. S. y Fowler, L. J. (1991). The effect of valproic acid on 5-hydroxytyptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration in hippocampal dialysates In vivo. *European Journal of Pharmacology*. 200(1): 167–169. doi:10.1016/0014-2999(91)90681-f

121. Yan Q. S., Mishra P. K., Burger R. L., Bettendorf A. F., Jobe P. C. and Dailey J. W. (1992). Evidence that carbamazepine and antiepilepsirine may produce a component of their anticonvulsant effects by activating serotonergic neurons in genetically epilepsy-prone rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 261 (2): 652-659.
122. Yan, Q.-S., Jobe, P. C. and Dailey, J. W. (1994a). Evidence that a serotonergic mechanism is involved in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *European Journal of Pharmacology*. 252(1): 105–112. doi:10.1016/0014-2999(94)90581-9
123. Yan, Q.-S., Jobe, P., Cheong, J., Ko, K. and Dailey, J. (1994b). Role of serotonin in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 350(2). doi:10.1007/bf00241089
124. Yan, Q. S., Jobe, P. C., & Dailey, J. W. (1995). Further evidence of anticonvulsant role for 5-hydroxytryptamine in genetically epilepsy-prone rats. *British Journal of Pharmacology*. 115(7), 1314–1318. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb15042.x>
125. Zienowicz, M., Wisłowska-Stanek, A., Lehner, M., Taracha, E., Skórzewska, A., Bidziński, A., *et al.* (2007). Fluoxetine attenuates the effects of pentylentetrazol on rat freezing behavior and c-Fos expression in the dorsomedial periaqueductal gray. *Neuroscience Letters*. 414(3): 252–256. doi:10.1016/j.neulet.2006.12.017

CAPÍTULO II DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN

1. Datos históricos

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS por sus siglas) es una institución de atención médica, enseñanza e investigación científica perteneciente a la Secretaría de Salud de México cuya especialidad es la neurología, neurocirugía, y psiquiatría.¹² Fue inaugurado en 1964 y forma parte de los Institutos Nacionales de Salud, un sistema de 13 institutos de investigación en ciencias biomédicas en los que se brindan servicios de salud pública y docencia a la población en general, destacando entre los mejores de su tipo en Latinoamérica.

El proyecto de la creación del INNN se planteó desde la década de 1940 y fue concretado hasta mediados de los 60. La idea de crear este instituto surge de la necesidad de contar con medios físicos y humanos para atender a la población con problemas en el sistema nervioso, además de crear un área de especialización en la medicina mexicana, esto último motivado por los avances de la neurología en Estados Unidos, Alemania, e Inglaterra. Esta propuesta se formalizó con un decreto expedido por el entonces presidente Miguel Alemán Valdéz, publicado en el DOF el 27 de febrero de 1952. Sin embargo, no fue hasta el 28 de febrero de 1964 que fue inaugurado por el entonces presidente Adolfo López Mateos. En su discurso inaugural, el doctor Manuel Velasco Suárez, fundador y primer director del INNN mencionó:

“El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, no sólo se destinará al estudio y atención de las enfermedades neurológicas, sino al tratamiento e investigación neuroquirúrgica, así como también al mejor conocimiento de los desórdenes mentales agudos. Como centro de enseñanza e investigación pura y aplicada esperamos que llegue a superar mucho de lo existente... está dedicado cariñosamente al pueblo todo y abre sus puertas para los que, sabiendo que aún nadie termina la carrera de Medicina, se consagren al estudio en progreso y debida atención a los enfermos del sistema nervioso y mentales”.

La primera neurocirugía realizada en el INN consistió en la colocación de electrodos en el lóbulo temporal de un paciente diagnosticado con epilepsia temporal. La cual se llevó a cabo el 27 de agosto de 1984 por Manuel Velasco Suárez y asistido por Rogelio Macías, Carlos Murillo, y Enrique Cano. En 1986 Fernando Chong García concluyó su formación como residente de neurocirugía, convirtiéndose en el primer egresado del Instituto.

En 1970 se nombra a Francisco Escobedo Ríos como nuevo director del instituto, mismo año en que se comenzó a trabajar en la formalización de comités de ética dentro del instituto. Durante la gestión de Escobedo se inauguró el Aula Magna y la biblioteca, además de la remodelación de la Central de Equipo y Esterilización donde se adquirieron nuevos instrumentos para la realización de cirugías especializadas. Entre 1972 y 1973 se realiza la ampliación del área de neuro oftalmología y la construcción del edificio de Investigaciones Cerebrales. En 1974, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al INN como una Institución Nacional, permitiéndole formar parte de una red internacional de organismos que desarrollan actividades de apoyo en el área de salud, enseñanza, investigación en neurociencias, así como en el cumplimiento de los programas de la OMS. Entre 1993 y 2007 el instituto sufrió varias remodelaciones, entre ellas la construcción del edificio de residencia médica y la reparación de la bibliohemeroteca.

- Misión

De acuerdo con su página institucional, el INN tiene como misión:

Contribuir al bienestar y la equidad social en cumplimiento con el derecho de protección a la salud a través de la innovación científica, la excelencia académica y, la calidad y seguridad de los servicios de salud en el ámbito de las ciencias neurológicas.

- Visión

Desde su fundación, el INN ha tenido la visión de:

Ser la Institución Pública de Salud líder a nivel nacional y en América Latina, en investigación y difusión científica, en la formación de capital humano y en la promoción de hábitos saludables y atención médica integral en el campo de las enfermedades del sistema nervioso.

- Experimento en Instituto

Para el experimento se utilizaron 17 ratas Wistar provenientes del Bioterio del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Los roedores se almacenaron en el edificio de Investigaciones Cerebrales, laboratorio de Fisiología de la Formación Reticular, se mantuvieron en cajas de acrílico individuales, bajo el ciclo de 12/12 horas de luz- oscuridad (luces se encendían a las 07:00 am), temperatura controlada de 24 °C, alimentación y agua ad libitum.

2.1 Datos Históricos

- Orígenes

Los tepanecas y posteriormente los otomíes, poblaron lo que hoy se conoce como Tlalpan. La principal zona arqueológica es Cuiculco, la cual tiene una estructura circular de 80 m de diámetro y 20 m de altura, que da testimonio del primer asentamiento humano estable y con una organización social desarrollada. Este asentamiento se fundó en la parte norte de la actual delegación Tlalpan hacia el año 200 antes de Cristo, la cual permanece hasta que el volcán Xitle hiciera erupción. La mayoría de los pobladores sobrevivientes de la erupción migraron a otras zonas y otros se establecieron en las inmediaciones de los pedregales formados tras la erupción. Diversos restos arqueológicos se han localizado en la zona, uno de ellos se encontraba en la zona que hoy se llama Mesa Los Hornos, descubiertos cuando se hacían excavaciones para obtener barro y hacer ladrillos (Padilla, 2006).

- Colonia

Tlalpan perteneció al Marquesado del Valle de Oaxaca, bajo el control de Hernán Cortés y sus descendientes. El camino que atravesaba el lago para unirlo a Ciudad de México y que hoy se conoce como Calzada de Tlalpan fue construido entre 1535 y 1551 por el virrey Antonio de Mendoza. En el año de 1537 esta jurisdicción sufrió su primer deslinde de tierras, cuando las autoridades decidieron regular el uso del agua de los manantiales entre los naturales radicados en los poblados de Tochíhuli, Peña Pobre, Coscomate y Tlalpixca. Los españoles llevaron a las poblaciones de los naturales diversas imágenes que le dan su nombre, en ocasiones junto a su nombre indígena: Santo Tomás Ajusco, San Miguel Ajusco, La Magdalena Petlascalco, San Pedro Mártir, Santa Úrsula Tochico (Xitla), San Miguel Topilejo, Chimalcoyoc y San Andrés Totoltepec (Padilla, 2006).

- Siglo XIX

José María Morelos y Pavón llegó al pueblo en 1815, para ser encerrado en un alto mirador llamado "La torre de Santa Inés", de la cual salió juzgado y sentenciado a morir.

Debido a la constitución de 1824, el territorio de la delegación Tlalpan se identifica como San Agustín de las Cuevas, por decreto del Congreso del Estado de México — entidad a la que pertenecía desde 1824—, nombre que conserva hasta 25 de septiembre de 1827, cuando se le concedió el título de ciudad y se le dio el nombre de Tlalpan, que significa “lugar sobre la tierra”. Fue capital del Estado de México. Se construyó la Casa de Moneda del Estado de México. Finalmente, el 26 de noviembre de 1855, por decreto presidencial, queda incorporado a la Ciudad de México como cabecera de la Prefectura del Sur, cuya demarcación incluía Coyoacán, San ángel, Xochimilco y llegaba hasta el Peñón Viejo (Iztapalapa e Iztacalco) (Padilla, 2006).

En el siglo XIX se fundó la primera fábrica en el pueblo de Santa Úrsula Xitla a un lado del actual parque nacional Fuentes Brotantes. Se trata de la fábrica de hilados y tejidos La Fama Montañesa, que da su nombre al barrio.

- Siglo XX

En 1903, Tlalpan fue una de las 13 municipalidades en que quedó dividido el Distrito Federal, por una ley expedida por el presidente Porfirio Díaz. En 1928 se suprimen los municipios del Distrito Federal y Tlalpan pasa a ser una Delegación.

Entre los años de 1917-1920 se ubica la fábrica de papel de Peña Pobre que da un impulso al desarrollo económico a la Delegación.

A mediados del siglo XX, experimentó un proceso de expansión que la convirtió en zona conurbada, y el pujante desarrollo le hizo perder gran parte de sus extensiones rurales.

Al poner en operación el Anillo Periférico en la década de 1960, se crearon colonias como Isidro Fabela y Pedregal de Carrasco entre otras. Para los años 70 en la zona oriente se desarrollan conjuntos habitacionales de interés medio y residencial con servicios suficientes, al igual que en la zona poniente. Con la construcción de la carretera Panorámica al Ajusco, se empiezan a crear colonias como Héroes de Padierna, Lomas de Padierna, etc. Al final de los 70 y principio de los 80 se origina al sur poniente un fuerte crecimiento de la mancha urbana por promociones fraudulentas y la venta ilegal de lotes (Padilla, 2006).

Entre 1980 y 1995, Tlalpan logra su consolidación como una delegación de servicios; principalmente en la zona de Coapa donde se concentran tiendas departamentales, centro educativos y grandes

zonas de vivienda unifamiliar y plurifamiliar. Otra zona consolidada es la de Hospitales, el edificio delegacional y diversos centros administrativos, oficinas públicas y privadas.

2.2 Geografía Local

El centro político y administrativo de Tlalpan se encuentra en el corazón de lo que fuera el pueblo prehispánico de Tlalpan (del náhuatl, "lugar sobre tierra"). El nombre alude a su condición de población sobre tierra firme, ya que Tlalpan se encuentra al sur de lo que fuera el lago de Texcoco: era la primera población sobre tierra firme que un viajero encontraba saliendo por sur de Tenochtitlán, capital del imperio azteca.

Durante el virreinato fue costumbre generalizada tratar de agrupar los asentamientos dispersos: congregarlos en un espacio más reducido en torno a un templo católico, para una mejor evangelización del indígena y tener control para disponer de su mano de obra. Fue así que en el siglo XVI se fundaron los pueblos del Ajusco (Padilla, 2006).

Estos pueblos son, en orden desde la Ciudad de México hacia Cuernavaca, Chimalcoyoc, San Pedro Mártir, San Andrés Totoltepec; entrando hacia la derecha (por la avenida México), San Miguel Xicalco, Magdalena Petlacalco, San Miguel Ajusco y Santo Tomás Ajusco; siguiendo nuevamente por la carretera hacia Cuernavaca, después del kilómetro 25, al lado izquierdo, Topilejo; después del kilómetro 28, y siguiendo hasta el final, Parres, fin de la alcaldía.

El territorio actual de la delegación Tlalpan abarca más de lo que originalmente fuera el pueblo de San Agustín de las Cuevas. La delegación está dividida en cinco Zonas Territoriales, siendo la Zona 5 (llamada "Pueblos rurales") la mayor, con 80 % del territorio total. El 83 % de la población (calculada en 600 mil habitantes en 2004), se concentra en las otras cuatro Zonas Territoriales, de tipo urbano.

2.2.2 Localización

El mapa de México señala que la delegación de Tlalpan se localiza entre los meridianos 19° 19' y 19° 05' latitud norte y entre los paralelos 99° 06' y 99° 19' longitud oeste. Se encuentra a una altura media de 2,270 metros sobre el nivel del mar (msnm). Está formado por una extensión territorial de 312 kilómetros cuadrados. Es considerada como las delegaciones más extensas de la CDMX, aunque la mayoría de su territorio está formado por zonas rurales.

Colinda al norte con la delegación de Coyoacán, al sur con el municipio de Huitzilac en el estado de Morelos y también con Santiago Tianguistenco, al este con Xochimilco y Milpa Alta y al oeste con la delegación Magdalena Contreras y el municipio de Xalatlaco.

2.2.3 Orografía

En la parte sur de la delegación se encuentra la Sierra del Ajusco- Chichinautzli, donde se conservan las principales áreas boscosas de Ciudad de México, así como quince montañas mayores a tres mil metros de altura. En estas se incluyen: el cerro de la Cruz del Marqués con 3.930 metros, y el cerro Pico del Águila, con 3.880 metros, siendo las dos elevaciones de mayor altura en la demarcación y que a su vez forman parte del volcán extinto Ajusco.

En este sistema orográfico, se encuentran también: el volcán el Pelado, el volcán Oyameyo y el Xitle. Este último, un cono volcánico cuyo nombre en náhuatl significa ombligo, es un lugar de esparcimiento muy conocido por la gente de Tlalpan e inclusive de otras delegaciones de la Ciudad de México. Concurren a él sobre todo aficionados al montañismo y eco turismo (Padilla, 2006).

También forman parte del sistema una serie de valles y llanos como: Llano del Vidrio, Llano del Quepil, Valle del Malacatepec, Valle del Tezontle y Valle de la Cantimplora. Todos ellos tienen acceso desde la carretera Picacho-Ajusco y atraen a habitantes de Ciudad de México y alrededores como sitios de recreación y esparcimiento.

2.2.4 Hidrografía

La red hidrográfica está formada por arroyos de carácter intermitente que por lo general recorren cortos trayectos para perderse en las áreas con mayor grado de permeabilidad. Actualmente sólo existen los cauces de los que fueron ríos de caudal importante: San Buenaventura y San Juan de Dios.

La fuente nutriente del San Buenaventura fue el Pedregal del Xitle, al sur de este volcán. Ambos ríos sólo vuelven a formar su caudal en la temporada de lluvias por las corrientes de agua que bajan de los cerros y fertilizan los llanos de Tlalpan (Padilla, 2006).

El río San Buenaventura corre de Oeste a Este y el San Juan de Dios de Sur a Norte. El primero se junta con el lago de Xochimilco, por Tomatlán y enfila a Ciudad de México con el nombre de Canal de la Viga. Al río San Juan de Dios se le une un río afluente que desciende del Pedregal del Xitle.

Cerca del pueblo de Parres pasa el río del mismo nombre, cuyo origen se encuentra en el cerro Caldera El Guarda. A este río se le unen también las corrientes de lluvia del cerro Oyameyo y desemboca finalmente en la presa de San Lucas, Xochimilco.

El río Eslava es intermitente, tiene cauce fijo y limita a las delegaciones Tlalpan y Magdalena Contreras.

2.2.5 Clima

Tlalpan tiene cinco tipos o subtipos de climas. El 32 por ciento de la superficie delegacional tiene clima templado subhúmedo con lluvias en verano y mayor humedad. El 6 por ciento de la superficie tiene clima templado subhúmedo con lluvias en verano y de media humedad. El 0.33 por ciento de la extensión territorial tiene una temperatura templada subhúmeda con lluvias en verano y de menor humedad. En el 17.7 por ciento predomina la atmósfera semi fría húmeda con abundantes lluvias en verano. En el 44 por ciento de la demarcación hay clima semifrío subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (Padilla, 2006).

De este modo, el clima varía de templado subhúmedo en la parte Norte a semifrío subhúmedo conforme aumenta la altitud hasta tornarse semifrío húmedo en las partes más altas.

Las temperaturas medias anuales se registran en las partes más bajas y oscilan entre los 10 y 12 grados centígrados, mientras que en las regiones con mayor altitud son inferiores a los 8 grados centígrados.

2.2.6 Flora

Está constituida por el llamado palo loco (*Pittocaulon praecox*) el cual existe de forma extensa y cubre todo el Pedregal. Esta especie es una variedad de matorral heterogéneo con diferencias de su composición floral. También se produce pirul y encino de varias especies duras principalmente. Le sigue la variedad del pino, al sur y sureste del Xitle, y en las regiones altas del Ajusco. Por último,

se dan variedades de ocote, jacalote, oyamel y aile. En las zonas montañosas se hallan los bosques de coníferas y diversas especies de cedros. La vegetación arbórea está integrada por el madroño, cuchara y huejote. Solamente en las cimas de los cerros crece una variedad de helechos y musgos. También crece de manera abundante el zacate grueso, zacatón de cola de ratón, zacayumaque, zacate blanco, pasto de escoba y pasto amarillo. Dentro de los matorrales, crece jarilla verde, limoncillo, zarzal escoba o perilla, chia, hediondilla y mejorana (Padilla, 2006).

2.2.7 Fauna

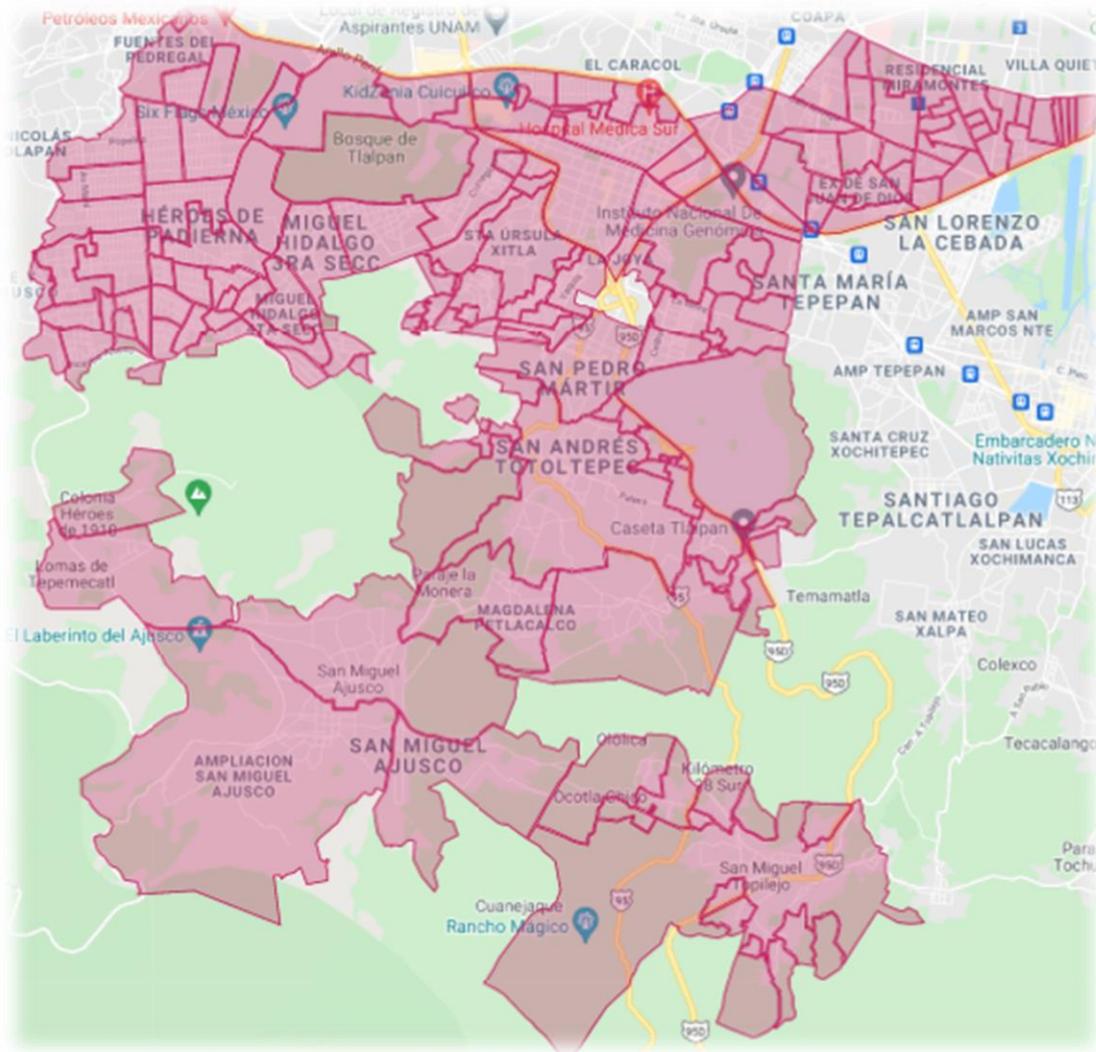
Fauna silvestre: tlacuache, conejo, ardilla, armadillo, cacomixtle y tuza, rana de Moctezuma, víbora de cascabel, cincuate, zacatuche, rana de árbol, rata canguro, colibrí, gorrión, comadreja, mapache. En regiones altas y apartadas de lo urbano existen mamíferos como el zorrillo y el coyote (Padilla, 2006).

2.3 Mapas

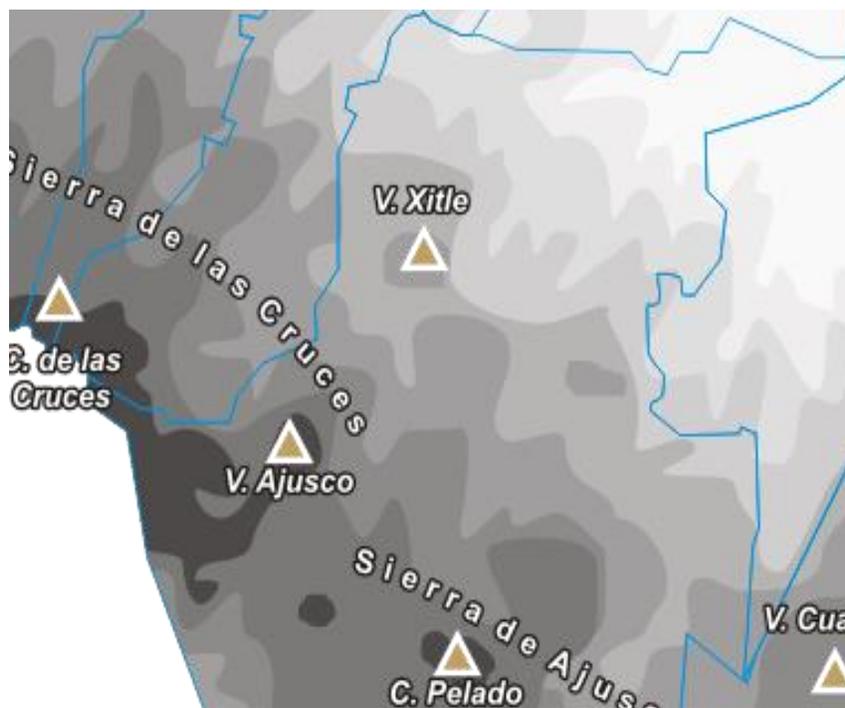
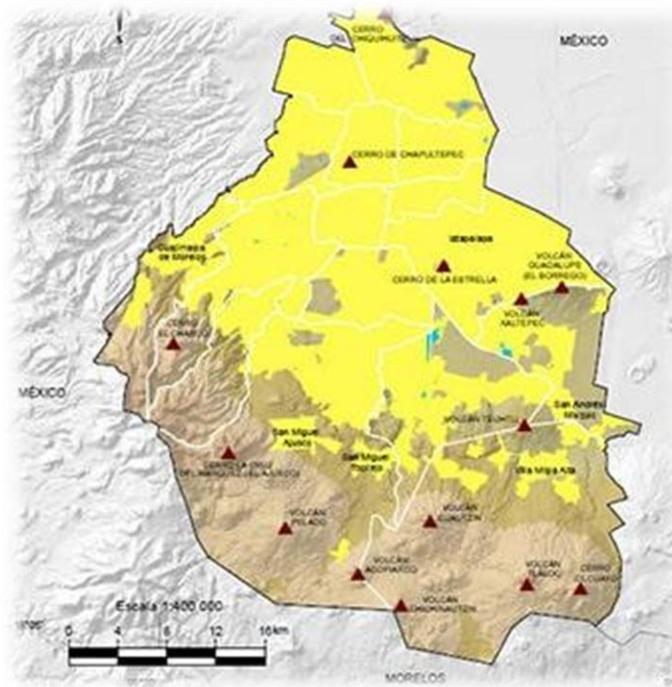
2.3.1 Mapa del estado



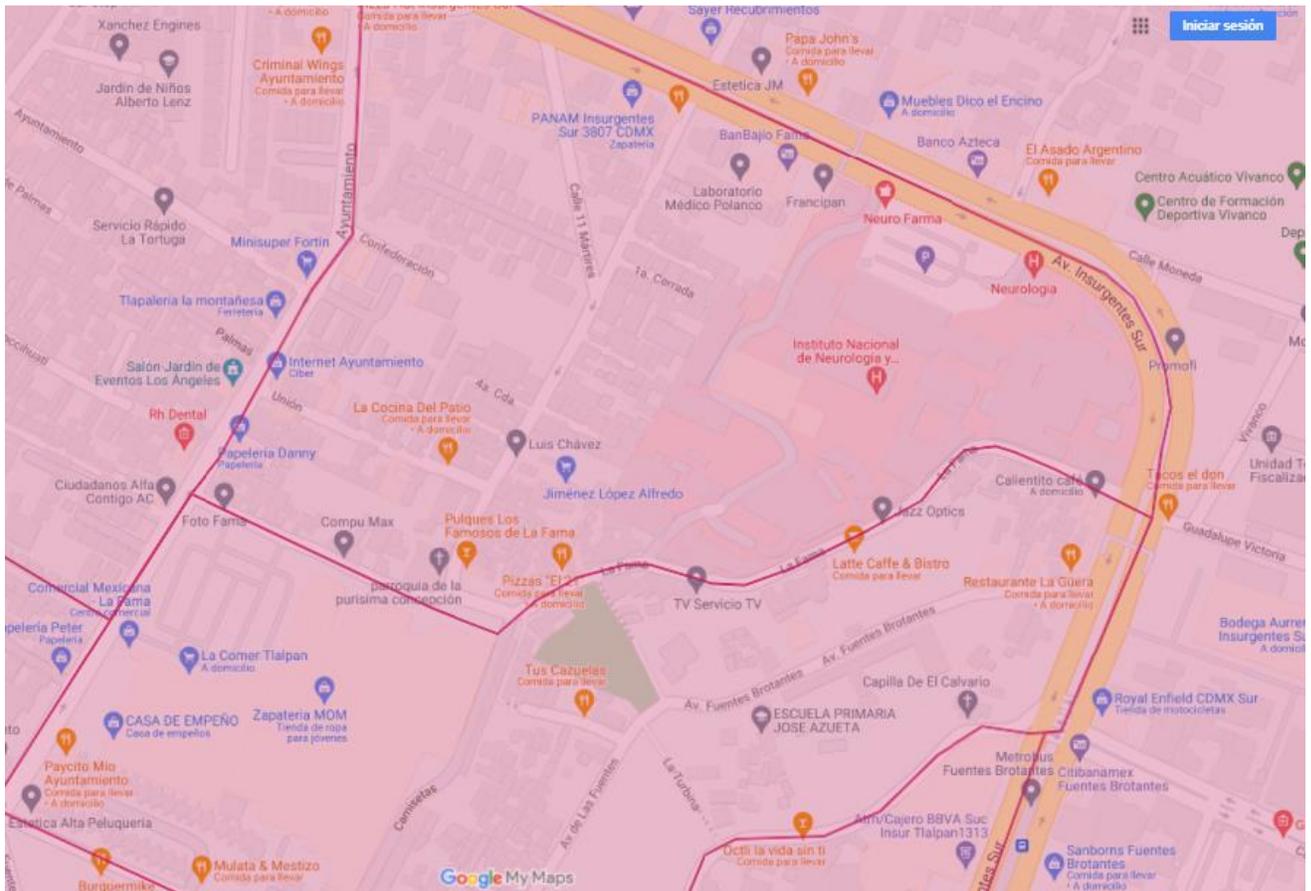
2.3.2 Mapa del municipio o delegación



2.3.3 Mapas de características geográficas



2.3.4 Croquis de la comunidad o zona



3.1 Población total

La población total en Tlalpan es de 699,928 habitantes (Padilla, 2006).

3.2 Población y seguridad Social

La población por condición de derecho habiencia a servicios de salud en 2015 presenta una mayoría en comparación a las personas con no derecho habiencia, ya que a nivel nacional el 82.18% de la población tiene derecho habiencia, mientras que existe una menor cantidad de personas que no cuentan con ello de 17.25%. En comparativa del IMSS, ISSSTE y el seguro popular varían en algunos casos entre la comparativa de la Alcaldía Tlalpan y la Ciudad de México. Iniciando con el IMSS, se puede observar que concurre una diferencia entre el 39.07% de personas en Tlalpan con el 46.19% presentado por el registro de la Ciudad de México, a nivel nacional se encuentra a 39.18%, cifra similar a Tlalpan. Respecto al ISSSTE, en los tres casos se muestran porcentajes menores siendo la Alcaldía Tlalpan con el mayor de 18.02%, después la ciudad de México con 15.66% y por

último la nacional con 7.71%. El Seguro Popular señala que sus porcentajes son similares a los del IMSS, debido a que a nivel delegacional tiene 33.59%, en la Ciudad de México 28.70% y nacional 49.90% (Padilla, 2006).

3.3 Densidad de población

La densidad de población en la delegación Tlalpan es de 2225,5 hab/km² (Padilla, 2006).

3.4 Población por localidad o delegación

Nombre	Población	Porcentaje de población municipal
TLALPAN	574,577	88.32
PARRES (EL GUARDA)	2,589	0.4
SAN MIGUEL AJUSCO	29,781	4.58
SAN MIGUEL TOPILEJO	34,603	5.32
LOMAS DE TEPEMECATL	1,392	0.21
Total:	29,601	85.25

3.5 Índice de envejecimiento

Según la Encuesta Intercensal INEGI 2015, del total de la población de Ciudad de México, 870,156 son Personas Adultas Mayores con más de 60 años, de esta cifra la Alcaldía Tlalpan concentra un 10.3%, (89,699 Personas Adultas Mayores), siendo 5.82% de mujeres y 4.47% de hombres, con características socioeconómicas que propician su vulnerabilidad. Es importante señalar que en el año 2015 el proceso de envejecimiento creció en un 2.1 por ciento con respecto al año 2010, dando como resultado un 41.5% como índice de Envejecimiento en esta demarcación, ocupando el décimo lugar de la Ciudad de México. De la población estimada de Personas Adultas Mayores en Tlalpan, aproximadamente el 70% no cuenta con seguridad social. Se encuentran 35,509 Personas Adultas Mayores beneficiarias del Programa social de Pensión Alimentaria para Adultos Mayores de 68 años, de 2015 en Tlalpan (Padilla, 2006).

3.6 Migración

- Inmigración

Entre 2015 y 2020, llegaron a vivir 38,686 personas a Tlalpan, procedentes del resto de las entidades del país.

De cada 100 personas:

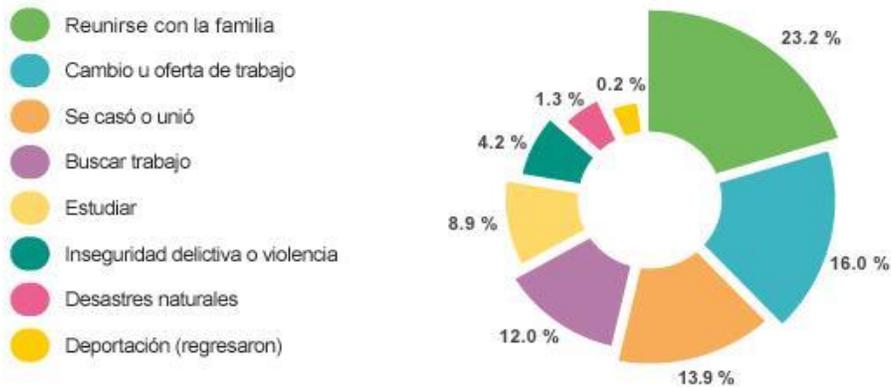
- 49 provienen del estado de México,
- 6 de Veracruz de Ignacio de la Llave,
- 6 de Puebla,
- 4 de Oaxaca
- 4 de Guerrero.

- Emigración internacional

A 2020, de Ciudad de México salieron 23,329 personas para vivir en otro país, 39 de cada 100 se fueron a Estados Unidos de América. A nivel nacional se registraron 802,807, de ellos 77 de cada 100 se fueron a Estados Unidos de América.

- Causas de la migración

Las principales causas por las que migran las personas en la Tlalpan son:



Nota: Los porcentajes pueden no sumar 100 % porque no incluye otras causas y no especificado.
FUENTE: Censo de Población y Vivienda 2020.

3.7 Tasa de Natalidad

Se tiene un promedio de 1.2 hijos por cada mujer entre 15 y 49 años habitante de la demarcación.

3.8 Tasa de fecundidad

La tasa global de fecundidad es 1.63 el cual se encuentra por arriba del promedio de la Ciudad de México (1.58) (Padilla, 2006).

4 Indicadores Sociales

4.1 Educación

Los grados de escolaridad en Tlalpan, se encuentran ligeramente por encima de la media de la CDMX, siendo de 11.2 años de escolaridad promedio, para el caso de los hombres es de 11.46 y en las mujeres menor, con 11.02 grados. Se estima que el 9.8% de la población de la ciudad se ubica en una situación de pobreza de capacidades de tal forma que una de cada 10 personas en la capital puede enfrentar problemas para cubrir la educación. Un aspecto para considerar es el rezago educativo, según se cita por el INEE (2015), es uno de los rasgos que el Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL), considera para la medición de la pobreza. Carecer de escolaridad básica limita las expectativas culturales y económicas de los niños y jóvenes, compromete sus derechos sociales, y pone de relieve la incapacidad del Estado mexicano para garantizarla educación obligatoria universal”. A lo anterior se agrega el hecho de que existen todavía personas sin concluir la educación primaria y más aún, población sin alfabetizar, lo que representa en la Ciudad de México el 1.48% de la población de más de 15 años, y que corresponde a 105,506 personas, de las cuales 29,246.48 son hombres y 76,260.29 son mujeres. Esta distribución varía si consideramos a los diferentes rangos de edad de más de 15 años. Si se analiza la distribución por edades de la población de 15 años y más en condición de analfabetismo, se puede observar claramente que ésta se incrementa conforme aumenta la edad de las personas, lo que sucede invariablemente en todas las demarcaciones territoriales de la Ciudad de México. En Tlalpan todavía existe población de 15 años y más en rezago educativo que se puede referir por la población en situación de analfabetismo, misma que alcanza el 1.74% en este rango de edad, superior al promedio de la CDMX; lo que representa un reto de 9, 286 personas de las cuales 2, 619 son hombres y 6, 667 mujeres, lo que da cuenta de brechas de género (Padilla, 2006).

4.2 Grupos Vulnerables

La población con discapacidad asciende a 25,862 personas, es decir, de cada 100 personas, 6 reportan alguna limitación física o mental. En 2010, el 7.5% de la población de Tlalpan se encontraba en pobreza alimentaria, lo que la ubica en el octavo lugar entre las delegaciones del DF (CONEVAL).

La población en pobreza moderada era de 169,657 personas, mientras que en pobreza extrema se encontraban 17,196 personas, es decir 186,853 habitantes (Padilla, 2006).

4.3 Vivienda

Existen 175,983 viviendas, en las cuales hay 40,225 mujeres jefas de hogar (40.6%). Más del 90% de las viviendas cuentan con drenaje y energía eléctrica. De cada 100 viviendas 1 tiene piso de tierra.

4.3.1 Organización familiar

La organización de la familia tiene características variables según la cultura donde la misma se desarrolla. La organización en forma triangular en la que los vértices del triángulo están constituidos por el padre, la madre y los hijos. En el mundo occidental, a grandes rasgos, es el tipo de organización prevalente.

Al lado de las anteriores existen otras a las que los sociólogos han denominado culturas uterinas, derivando dicha denominación de la circunstancia de estar integradas por una prevalente relación madre hijo. El niño, al nacer, establece sus relaciones de afecto, sus necesidades de satisfacción, protección y apoyo con la madre. Al principio tales necesidades son fundamentalmente alimenticias, pero también de contacto, de ternura y cercanía. En una familia el niño va a encontrar una madre preparada para satisfacer las demandas señaladas. Hay familias, las uterinas, donde la relación madre hijo es particularmente intensa. En Tlalpan, por lo menos en las áreas rurales y en las urbanas de clase media y baja, la familia tiene estas características.

En la zona de Tlalpan, cada mujer ha tenido más de seis embarazos y en un porcentaje elevado han sido satisfactorios y carentes de problema. La lactancia es de once meses, cifra fuertemente contrastada con los escasos veinte a treinta días presentes en la cultura norteamericana. También en la cultura americana uno de los problemas centrales de la organización familiar es el hijo único. Se ha observado durante el proceso de urbanización, mujeres procedentes del campo frecuentemente se embarazan en condiciones particularmente traumáticas. Uno de los problemas centrales en la organización familiar de Tlalpan es el gran número de madres solteras (Padilla, 2006).

Una vez descubierta las relaciones entre ellos, roles que se adjudican, tipos de comunicaciones, formas de afrontar los problemas y atender sus necesidades, la propia familia establece su plan de organización, que contemplará:

- Tareas domésticas
- Posibilidades de cada miembro

- Reparto de tareas
- Realización de un plan
- Ocio, tiempo libre y apoyo social
- Tiempo de silencio y descanso
- Horarios de salidas, TV, etc.
- Calendario para revisiones del plan

4.3.2 Disponibilidad de Agua

De acuerdo con el Censo de Población y Vivienda de 2010, INEGI, la Delegación tiene una cobertura de agua potable entubada del 99% del total de las viviendas particulares habitadas. Es decir, solo un 1% del total de las viviendas no tienen disponibilidad de agua entubada, pero se abastecen de hidrantes, de una llave pública, de otra vivienda, pipa, río o pozo. Con relación al drenaje, el 99% de las viviendas particulares habitadas tienen drenaje conectado a la red pública, fosa séptica, barranca, grieta, río, lago o mar, solo el 1% de las viviendas no cuentan con este servicio (Padilla, 2006).

De acuerdo con el Censo de Población y Vivienda de 2010, INEGI, la Delegación tiene una cobertura de agua potable entubada del 99% del total de las viviendas particulares habitadas. Es decir, solo un 1% del total de las viviendas no tienen disponibilidad de agua entubada, pero se abastecen de hidrantes, de una llave pública, de otra vivienda, pipa, río o pozo.

4.3.3 Eliminación de excretas

Con relación al drenaje, el 99% de las viviendas particulares habitadas tienen drenaje conectado a la red pública, fosa séptica, barranca, grieta, río, lago o mar, solo el 1% de las viviendas no cuentan con este servicio.

4.3.4 Eliminación de basura

El proceso de la recolección de la basura en Tlalpan es llevado a cabo por la Dirección General de Servicios Urbanos. Una vez que recolecta la basura la canaliza en alguna de las dos plantas existentes: Tlalpan y/o Coyoacán.

Esta delegación tiene 7 camiones ecológicos denominados así ya que tienen doble tolva. La primera tolva tiene una capacidad de 3 toneladas y en ella se resguarda la basura orgánica. En tanto que la segunda tolva tiene capacidad para 4 toneladas y en ella se resguarda la basura inorgánica.

En Tlalpan como en otras delegaciones de la Ciudad de México, se lleva a cabo un programa denominado "Vamos a separar para respirar mejor" cuya finalidad es aprovechar los residuos orgánicos para fabricar composta (Padilla, 2006).

4.4 Vías de Comunicación

La estructura vial regional de la delegación la constituye primordialmente el Periférico que recorre la parte norte de la delegación en sentido oriente-poniente. Tres vialidades primarias de penetración en sentido norte-sur son la Avenida Insurgentes Sur, Calzada de Tlalpan y el Viaducto Tlalpan. Al oriente de la delegación cruzan los Ejes Viales 1 y 2 Oriente Canal de Miramontes y el Eje 3 Oriente Cafetales.

Al Poniente de la delegación se encuentra la Carretera Picacho Ajusco, la cual da servicio a las colonias de la zona de Padierna, Miguel Hidalgo y a los Poblados Rurales de Santo Tomás y San Miguel Ajusco (Padilla, 2006).

Las vialidades secundarias que dan funcionamiento a las diferentes zonas de la delegación son:

- Zona de Coapa, por Calzada Acoxta, Calzada del Hueso, Avenida División del Norte, Calzada de los Tenorios y Canal Nacional. Zona de Huipulco y Centro de Tlalpan, por Calzada Acueducto, Avenida Renato Leduc y la Avenida San Fernando.
- Zona de Santa Úrsula Xitla, Los Pedregales, Tlalcoligia, por las calles de Camino a Santa Úrsula, Camino a la Cantera, Yaquis, Tepehuanos y Volcán Fernandina principalmente.
- Zona de Miguel Hidalgo, por las calles de Corregidora, Ayuntamiento, Jesús Lecuona y Luis Echeverría como las principales.
- Zona de Padierna, por las Calles de Sinanche, Tizimín, Tekal, Chicoasén y la calle Maní.
- Zona de San Pedro Mártir, San Andrés Totoltepec, por la Carretera Federal a Cuernavaca.
- Zona de San Miguel Xicalco, Magdalena Petlacalco, Santo Tomás y San Miguel Xicalco, por la Avenida México.

Las zonas o cruces conflictivos viales más importantes de la delegación son los siguientes:

Cruce de Avenida o calle:	Con la Avenida o calle:	Conflicto originado por:
Anillo Periférico	Carretera Panorámica al Ajusco	El ascenso y descenso de pasaje en parada no autorizada en este punto.
Anillo Periférico	Insurgentes Sur	El ascenso y descenso de pasaje en parada no autorizada en este punto, además por la incorporación y/o desincorporación, ya sea a la Avenida Insurgentes o al Anillo Periférico.
Anillo Periférico	Calzada de Tlalpan	El ascenso y descenso de pasaje en parada no autorizada en este punto, además de la mala sincronía de los semáforos
Anillo Periférico	Calzada México-Xochimilco.	En este punto ya se realizan obras para evitar el congestionamiento vehicular.
Anillo Periférico	Canal de Miramontes-Prolongación División del Norte.	En este punto ya se realizan obras para evitar el congestionamiento vehicular.
Insurgentes Sur	Avenida San Fernando - Camino a Santa Teresa.	Trazo vial del cruce, mala sincronía de los semáforos, falta de señalamiento y por el ascenso y descenso de pasaje en parada no autorizada.
Insurgentes Sur	Calle Corregidora	Por el ascenso y descenso de pasaje no respetando las paradas autorizadas, hasta en doble fila.
Insurgentes Sur	Calle Ayuntamiento	Por el ascenso y descenso de pasaje no respetando las paradas autorizadas, hasta en doble fila.
Insurgentes Sur	Camino a Santa Úrsula	Por el ascenso y descenso de pasaje no respetando las paradas autorizadas, hasta en doble fila.
Carretera Picacho - Ajusco	Calle Tizimín	Por el ascenso y descenso de pasaje no respetando las paradas autorizadas, hasta en doble fila.
Carretera Picacho - Ajusco	Calle Tekal	Por el ascenso y descenso de pasaje no respetando las paradas autorizadas, hasta en doble fila y base de

		Microbuses de la Ruta 40 y 39 en un espacio muy reducido que obstruye la salida de la calle Tekal con la Carretera Picacho Ajusco.
--	--	--

FUENTE: Subdirección de Fomento Económico y Desarrollo Urbano de la Delegación Tlalpan.

El transporte público tiene una cobertura de aproximadamente un 80% en las zonas de la delegación. El restante 20% corresponde a algunas colonias del sur poniente de la misma. Hasta antes del conflicto de la Ex Ruta 100, se tenían registrados 439 camiones de transporte público de pasajeros. A raíz de este problema la flota vehicular se redujo hasta en un 50% (Padilla, 2006).

4.5 Medios de Comunicación

- Periódicos

	El Economista www.economista.com.mx		Excélsior www.nuevoexcelsior.com.mx
	El Financiero www.efinanciero.com.mx		El Heraldo de México www.heraldo.com.mx
	El Norte www.elnorte.com		El Sol de México www.oem.com.mx/elsoldemexico/
	El Universal www.eluniversal.com.mx		La Crónica www.cronica.com.mx
	La Jornada www.jornada.unam.mx		Milenio www.milenio.com
	Novedades www.novedades.com.mx		Reforma www.reforma.com
	Uno Más Uno www.unomasuno.com.mx		

- Revistas

Arqueología Mexicana www.arqueomex.com	Artes de México www.artesdemexico.com
Artes e Historia www.arts-history.mx	Ciencia y Desarrollo www.conacyt.mx/
Comce www.comce.com	Comercio Exterior www.bancomext.com
Cuarto Oscuro www.cuartoscuro.com.mx	Desarrollo Económico www.desarrolloeconomico.net
Entorno www.coparmex.org.mx	Este País www.estepais.com.mx
Etcétera www.etcetera.com.mx	Expansión www.cnnexpansion.com
Foreign Affairs en Español www.foreignaffairs-esp.org	Gaceta del Senado www.senado.gob.mx/gaceta.php
Letras Libres www.letraslibres.com	México Desconocido www.mexicodesconocido.com.mx
Nexos www.nexos.com.mx	Proceso www.proceso.com.mx
Siempre www.siempre.com.mx	Revista de Política Exterior www.sre.gob.mx/imr/
Revista Mexicana de Comunicación www.mexicanadecomunicacion.com	Voz y Voto www.vozyvoto.com.mx

- Televisoras

Canal del Congreso www.canaldelcongreso.gob.mx	Canal Once http://oncetv-ipn.net
Canal 22 www.canal22.org.mx	Exa tv www.exa.tv/
Multivisión www.mvs.com.mx	Proyecto 40 www.proyecto40.com
Televisión Azteca www.tvazteca.com.mx	Televisa www.televisa.com
Cámara Nacional de la Industria de la Radio y la Televisión www.cirt.com.mx	

- Radiodifusoras

Exa FM www.exafm.com.mx	Grupo Radio Centro www.radiocentro.com.mx
Grupo Radio Fórmula www.radioformula.com.mx	Instituto Mexicano de la Radio www.imer.gob.mx
Monitor www.monitor.com.mx	Radorama www.radorama.com.mx
Radio Difusoras Asociadas www.rasa.com.mx	

4.6 Nutrición

4.6.1 Alimentos más frecuentes

El caldo tlalpeño tendría su origen en esta demarcación, si bien la historia del surgimiento y los ingredientes están sujetos a la tradición.

4.6.2 Obtención de alimentos

En 2016 se creó dentro de la Delegación Tlalpan el programa social “Desarrollo Rural, Conservación y Manejo Equitativo y Sustentable de los Recursos Naturales del Suelo de Conservación Tlalpan 2016”, con el fin de fomentar las actividades productivas rurales sustentables, así como la protección y conservación del ambiente, fomentando la participación activa de las y los poseedores o usufructuarios de este territorio, en proyectos similares, se han apoyado 3,133 beneficiarios directos, teniendo como referencia los programas sociales de 2016, 2017 y 2018. Para el año 2019, el programa social que otorgaba apoyos tanto para actividades de protección, conservación y restauración de los recursos naturales como para actividades agrícolas y pecuarias, se dividió creándose, en el caso de actividades agropecuarias, el programa "Apoyo al Desarrollo Agropecuario Sustentable Tlalpan 2019", el cual apoyó a 715 solicitudes, beneficiando directamente a 1,212 personas (Padilla, 2006).

De acuerdo con la actualización del Marco Censal Agropecuario 2016 (INEGI), para la Alcaldía Tlalpan, se registra una superficie de 6,890 hectáreas dedicadas a la agricultura, mientras que para la ganadería se estiman únicamente 38 hectáreas. Los principales cultivos que se practican son los de avena forrajera, elote, maíz, papa, chícharo, rosa, peral, higo, manzano, ciruelo y durazno, mientras que en la actividad pecuaria se destaca la cría de borrego.

4.7 Economía

4.7.1 Población económicamente activa

En el primer trimestre de 2021, la tasa de participación laboral en Ciudad de México fue 53.9%, lo que implicó una disminución de 0.44 puntos porcentuales respecto al trimestre anterior (54.3%) y una disminución de 7 puntos porcentuales respecto al mismo periodo del año anterior (60.9%).

La tasa de desocupación fue de 7.31% (305k personas), lo que implicó un aumento de 0.67 puntos porcentuales respecto al trimestre anterior (6.64%).

4.8 Energía Eléctrica

La Alcaldía Tlalpan impulsa el programa social “Cosechando Agua y Energía Sustentable, Tlalpan 2020”, que busca garantizar los servicios de agua y energía en zonas de vulnerabilidad social para que tengan acceso a estos recursos de forma salubre, segura y asequible.

Con una inversión de 8 millones de pesos, el gobierno de la alcaldesa de Tlalpan beneficiará a un total de 150 proyectos, individuales o grupales: 90 para la cosecha de agua y 60 para la cosecha de energía solar, que representa a una población total de 750 beneficiarios ubicados en zonas alejadas de los centros urbanos (Padilla, 2006).

El proyecto de la Alcaldía fomenta el uso de tecnologías que permitan la generación de energía eléctrica con energías renovables, como es el aprovechamiento de la energía solar.

4.9 Contaminantes ambientales

En la actualidad, el 90% de los vehículos que circulan en Tlalpan utilizan gasolina, lo que contribuye a incrementar la contaminación de la urbe. Contribuye con 5% del total de las emisiones totales de gases de efecto invernadero en el país, es decir, 31 millones de toneladas de carbono (CO₂) equivalente (Padilla, 2006).

La solución se encuentra en incentivar el uso de gas natural. Tan sólo 70 de los 3,000 autobuses que transitan en la ciudad usan gas natural el 2 % del total de unidades.

4.10 Religión

Tlalpan ha sido sede de varias culturas y creencias a lo largo de la historia, lo cual ha influenciado fuertemente la religiosidad actual de la zona. La especificidad histórico-político-geográfica de Tlalpan le provee de los elementos culturales para la conformación de una identidad particular de sus habitantes, especialmente quienes habitan las zonas rurales de la delegación sustentada en aspectos religiosos que van de la cosmovisión de raigambre prehispánica al sincretismo de raíces novohispanas y que terminan por redefinir al ser tlalpeño o tlalpense hasta el día de hoy.

Religión	Población	Porcentaje
Católicos	532,164	81.8%
Otro	40,986	6.3%

4.11 Servicios para el recreo comunitario

- Parques nacionales

Bosque de Tlalpan (también conocido como parque nacional del Pedregal o Bosque del Pedregal). Antiguamente estos terrenos pertenecieron a la Fábrica de papel Loreto y Pobre de S.A., mismos que fueron adquiridos por el gobierno de la Ciudad de México. Cuenta con una extensión de 252 hectáreas en las que se encuentran más de 206 especies de flora y más de 134 especies de fauna.

Es principalmente un sitio que utilizan corredores, deportistas y los ciudadanos en general, debido a su extenso territorio en donde se puede apreciar cualquier cantidad de caminos y lugares, además de áreas de juegos, zonas de descanso, zoológico, cabañas y viveros. La historia del Bosque de Tlalpan inició en 1935, con la forestación de los cerros Zacatepetl y Zacayuca, para lo que se instaló un vivero en la Hacienda de Peña Pobre, con plantas procedente de “La Venta”, Cuajimalpa, bajo la dirección del señor Alberto Lenz. Después de los viveros se estableció la Unidad Forestal de “Loreto y Peña Pobre” en el año de 1945, fecha en la que también se sembraron miles de árboles en el Ajusco. Las semillas que utilizaron en esta forestación provenían de Estados Unidos de América, Nueva Zelanda y Australia principalmente. En el año de 1968 el Bosque de Tlalpan, pasa a ser propiedad del Departamento del Distrito Federal y en este mismo año, fue extendido el bosque albergando de igual manera un mini-zoológico, viveros y cabañas (Padilla, 2006). Al igual de lugares de esparcimiento para los trabajadores que se dedicaban al cuidado y combatir los incendios. En el bosque se halla la Casa de la Cultura de Tlalpan. Este recinto se construyó en 1988 según un proyecto del ingeniero Pedro Ramírez Vázquez. La fachada proviene de la antigua Casa de las Bombas, construida en 1907 por el ingeniero Alberto J. Pani, ubicada entre las calles Juanacatlán y Tacubaya, colonia Condesa, Distrito Federal. En 1975 la fachada fue removida pieza por pieza y trasladada al Bosque de Tlalpan. Para promover la concientización del medio ambiente se realizan campañas, visitas escolares y cursos de verano, los cuales son respaldados por la Comisión Nacional de la Biodiversidad (CONABIO) y La Comisión Nacional de Áreas naturales Protegidas (CONANP).

- Parque nacional Fuentes Brotantes.
- Parque ecológico de Ciudad de México.
- Las ruinas del Pedregal.
- Parque nacional Cumbres del Ajusco.

Zonas eco turísticas

- La zona arqueológica Cuicuilco.
- Cueva del Muerto.
- El arenal.
- Llano de la Viuda.
- San Andrés Totoltepec.
- Parque Ecoturístico Tepozan.

Museos

- Museo de Historia de Tlalpan.
- Museo del Tiempo.
- Museo de Sitio de Cuicuilco.

4.12 Hábitos y Costumbres

4.12.1 Fiestas Civiles y Religiosas más Importantes

La práctica de ciertos rituales religiosos católicos que se relacionan con festividades que giran alrededor de las figuras patronales (santos y santas) o relacionadas directamente con la religión católica se convierte en un eje estructurante de una red social que tiene como base el sistema de cargos y las mayordomías. Según la página oficial de la autoridad delegacional existen alrededor de 35 celebraciones de este tipo, más una feria, entre pueblos y barrios de Tlalpan.

La figura del santo patrono (relacionada también con los dioses antiguos), junto con las festividades asociadas, es la base del sistema que organiza y da significado de pertenencia a los habitantes de las zonas de carácter rural ya que por medio de ella (la figura patronal) se obtiene respuesta a las

preguntas ¿quién soy?, ¿a dónde voy?, ¿cuál es mi lugar en el mundo?, etc. Además de que las figuras sociales asociadas a estas celebraciones (el sistema de cargos) no solo llegan a poseer un cierto estatuto social diferenciado al resto de la comunidad, sino que insertan a los individuos y al colectivo dentro de los parámetros de lo moderno y lo tradicional: en las celebraciones tlalpenses los jóvenes y las mujeres pueden acceder al sistema de cargos, mientras que en algunas localidades como Santa Ana Tlacotenco, Milpa Alta, solo las mujeres participan en la danza de las Aztecas (Padilla, 2006).

- Fiestas de pueblos de la delegación

Fecha	Festividad	Pueblos
1 de enero	Santa María Magdalena	Santa María Magdalena Petlascalco
2 de febrero	Virgen de San Juan de los Lagos	Santa Úrsula Xitla
2 de febrero	Virgen de la Candelaria	Santo Tomás Ajusco
1 Viernes de Cuaresma	Señor de la Columna	Santa María Magdalena Petlascalco
29 de abril	San Pedro de Verona Mártir	San Pedro Mártir Texopalco
Mes de mayo	Corpus Christi	San Andrés Totoltepec
8 de mayo	San Miguel Arcángel	San Miguel Ajusco, San Miguel Topilejo y San Miguel Xicalco
3 de julio	Santo Tomás apóstol	Santo Tomás Ajusco

22 de julio	Santa María Magdalena	Santa María Magdalena Petlascalco
10 de agosto	San Lorenzo Diácono y Mártir.	San Lorenzo Huipulco
28 de agosto	San Agustín de Hipona	San Agustín de las Cuevas
8 de septiembre	Divina Infantita	Santa María Magdalena Petlascalco
Mes de septiembre	Feria del elote	San Miguel Topilejo
29 de septiembre	San Miguel Arcángel	San Miguel Ajusco, San Miguel Topilejo y San Miguel Xicalco
21 de octubre	Santa Úrsula virgen y mártir	Santa Úrsula Xitla
30 de noviembre	San Andrés apóstol	San Andrés Totoltepec
8 de diciembre	Virgen de la Inmaculada Concepción	Chimalcoyoc
12 de diciembre	Nuestra Señora de Guadalupe	Parres el Guarda
21 de diciembre	Santo Tomás apóstol	Santo Tomás Ajusco

5. Daños a la salud

5.1 Mortalidad General

- Mortalidad General en adultos

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	3,526	527.8
1	Enfermedades del corazón	801	119.9
	-Enfermedades isquémicas del corazón	597	89.4
2	Diabetes mellitus	552	82.6
3	Tumores malignos	538	80.5
4	Enfermedades cerebrovasculares	202	30.2
5	Enfermedades del Hígado	178	26.6
	-Enfermedad alcohólica del hígado	66	9.9
6	Influenza y Neumonía	137	20.5
7	Accidentes	117	17.5
	-De tráfico de vehículos de motor	59	8.8
8	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	95	14.2
9	Insuficiencia renal	61	9.1
10	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	56	8.4
11	Agresiones (homicidios)	39	5.8
12	Ciertas afecciones originadas en el período perinatal	35	5.2
13	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios)	29	4.3
14	Enfermedades infecciosas intestinales	22	3.3
15	Bronquitis crónica y la no especificada y enfisema	21	3.1
16	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana	18	2.7
17	Íleo paralítico y obstrucción intestinal sin hernia	18	2.7
18	Síndrome de dependencia del alcohol	17	2.5
19	Úlceras gástrica y duodenal	17	2.5
20	Trastornos sistémicos del tejido conjuntivo	15	2.2
	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	4	0.6
	Las demás causas	554	82.9

1/ Tasa por 100,000 habitantes de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad general en edad infantil

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	99	10.9
1	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	44	4.8
2	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	35	3.8
3	Influenza y Neumonía	4	0.4
4	Accidentes	4	0.4
5	Tumores malignos	2	0.2
6	Infecciones respiratorias agudas	2	0.2
7	Enfermedades cerebrovasculares	1	0.1
	Las demás causas	7	0.8

1/ Tasa por 1,000 Nacimientos de SINAC.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad general en edad preescolar

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	17	44.5
1	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	4	10.5
2	Accidentes	3	7.8
3	Tumores malignos	2	5.2
4	Infecciones respiratorias agudas	1	2.6
5	Influenza y Neumonía	1	2.6
	Las demás causas	6	15.7

1/ Tasa por 100,000 habitantes de 1 a 4 años de edad de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SSDF (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

5.1.1 Mortalidad y tasa por grupos de edad y causas

- Mortalidad en hombres

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	1,762	551.5
1	Enfermedades del corazón <i>-Enfermedades isquémicas del corazón</i>	339 256	106.1 80.1
2	Diabetes mellitus	302	94.5
3	Tumores malignos	251	78.6
4	Enfermedades del Hígado <i>-Enfermedad alcohólica del hígado</i>	130 64	40.7 20.0
5	Enfermedades cerebrovasculares	80	25.0
6	Accidentes <i>-De tráfico de vehículos de motor</i>	75 41	23.5 12.8
7	Influenza y Neumonía	67	21.0
8	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	47	14.7
9	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas <i>-Malformaciones congénitas del sistema circulatorio</i>	32 20	10.0 6.3
10	Agresiones (homicidios)	30	9.4
11	Insuficiencia renal	29	9.1
12	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios)	22	6.9
13	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana	17	5.3
14	Síndrome de dependencia del alcohol	15	4.7
15	Ciertas afecciones originadas en el período perinatal	15	4.7
16	Enfermedades infecciosas intestinales	13	4.1
17	Bronquitis crónica y la no especificada y enfisema	13	4.1
18	Pancreatitis aguda y otras enfermedades del páncreas	11	3.4
19	Íleo paralítico y obstrucción intestinal sin hernia	9	2.8
20	Anemias	8	2.5
	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	3	0.9
	Las demás causas	254	79.5

^{1/} Tasa por 100,000 hombres de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad en mujeres

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	1,763	505.8
1	Enfermedades del corazón	462	132.5
	- <i>Enfermedades isquémicas del corazón</i>	341	97.8
2	Tumores malignos	287	82.3
3	Diabetes mellitus	250	71.7
4	Enfermedades cerebrovasculares	122	35.0
5	Influenza y Neumonía	70	20.1
6	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	48	13.8
7	Enfermedades del Hígado	48	13.8
8	Accidentes	42	12.0
	- <i>De tráfico de vehículos de motor</i>	18	5.2
9	Insuficiencia renal	32	9.2
10	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	23	6.6
	- <i>Malformaciones congénitas del sistema circulatorio</i>	15	4.3
11	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	20	5.7
12	Trastornos sistémicos del tejido conjuntivo	13	3.7
13	Enfermedades infecciosas intestinales	9	2.6
14	Enfermedad de Parkinson	9	2.6
15	Úlceras gástrica y duodenal	9	2.6
16	Íleo paralítico y obstrucción intestinal sin hernia	9	2.6
17	Agresiones (homicidios)	9	2.6
18	Demencia	8	2.3
19	Bronquitis crónica y la no especificada y enfisema	8	2.3
20	Enfermedad de Alzheimer	7	2.0
	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	1	0.3
	Las demás causas	277	79.5

1/ Tasa por 100,000 mujeres de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad en edad infantil en niños

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	51	10.9
1	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	24	5.1
2	Ciertas afecciones originadas en el período perinatal	15	3.2
3	Influenza y Neumonía	4	0.9
4	Infecciones respiratorias agudas	2	0.4
5	Tumores malignos	1	0.2
6	Accidentes	1	0.2
	Las demás causas	4	0.9

1/ Tasa por 1,000 Nacimientos de sexo masculino de SINAC.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad en edad infantil en niñas

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	47	10.6
1	Ciertas afecciones originadas en el período perinatal	20	4.5
2	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	19	4.3
3	Accidentes	3	0.7
4	Tumores malignos	1	0.2
5	Enfermedades cerebrovasculares	1	0.2
	Las demás causas	3	0.7

1/ Tasa por 1,000 Nacimientos de sexo femenino de SINAC.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad en edad preescolar en niños

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	9	46.2
1	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	3	15.4
2	Tumores malignos	1	5.1
3	Influenza y Neumonía	1	5.1
4	Accidentes	1	5.1
	Las demás causas	3	15.4

1/ Tasa por 100,000 niños de 1 a 4 años de edad de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad en edad preescolar en niñas

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	8	42.6
1	Accidentes	2	10.7
2	Tumores malignos	1	5.3
3	Infecciones respiratorias agudas	1	5.3
4	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	1	5.3
	Las demás causas	3	16.0

1/ Tasa por 100,000 niñas de 1 a 4 años de edad de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad en edad reproductiva en mujeres

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	1,240	267.2
1	Tumores malignos	244	52.6
2	Diabetes mellitus	213	45.9
3	Enfermedades del corazón	175	37.7
4	Enfermedades del Hígado	115	24.8
5	Accidentes	76	16.4
6	Enfermedades cerebrovasculares	47	10.1
7	Agresiones (homicidios)	32	6.9
8	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios)	26	5.6
9	Insuficiencia renal	23	5.0
10	Influenza y Neumonía	22	4.7
11	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana	16	3.4
12	Síndrome de dependencia del alcohol	16	3.4
13	Trastornos sistémicos del tejido conjuntivo	11	2.4
14	Pancreatitis aguda y otras enfermedades del páncreas	10	2.2
15	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos	8	1.7
16	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	8	1.7
17	Enfermedades infecciosas intestinales	6	1.3
18	Enfermedades renales tubulointersticiales	6	1.3
19	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	6	1.3
20	Septicemia	5	1.1
	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	2	0.4
	Las demás causas	173	37.3

1/ Tasa por 100,000 habitantes de 15 a 64 años de edad de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad en edad reproductiva en hombres

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	763	347.4
1	Diabetes mellitus	139	63.3
2	Enfermedades del corazón	114	51.9
3	Tumores malignos	101	46.0
4	Enfermedades del Hígado	95	43.3
5	Accidentes	57	26.0
6	Agresiones (homicidios)	26	11.8
7	Enfermedades cerebrovasculares	25	11.4
8	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios)	20	9.1
9	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana	16	7.3
10	Influenza y Neumonía	16	7.3
11	Síndrome de dependencia del alcohol	14	6.4
12	Insuficiencia renal	13	5.9
13	Pancreatitis aguda y otras enfermedades del páncreas	9	4.1
14	Enfermedades infecciosas intestinales	5	2.3
15	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	5	2.3
16	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos	4	1.8
17	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	4	1.8
18	Anemias	3	1.4
19	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales	3	1.4
20	Úlceras gástrica y duodenal	3	1.4
	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	2	0.9
	Las demás causas	89	40.5

1/ Tasa por 100,000 hombres de 15 a 64 años de edad de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad en edad postproductiva hombres de 65 a más años.

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	926	3906.8
1	Enfermedades del corazón	225	949.3
2	Diabetes mellitus	163	687.7
3	Tumores malignos	147	620.2
4	Enfermedades cerebrovasculares	54	227.8
5	Influenza y Neumonía	46	194.1
6	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	42	177.2
7	Enfermedades del Hígado	35	147.7
8	Insuficiencia renal	16	67.5
9	Bronquitis crónica y la no especificada y enfisema	11	46.4
10	Accidentes	11	46.4
11	Enfermedades infecciosas intestinales	8	33.8
12	Íleo paralítico y obstrucción intestinal sin hernia	7	29.5
13	Anemias	5	21.1
14	Úlceras gástrica y duodenal	5	21.1
15	Septicemia	4	16.9
16	Enfermedad de Parkinson	4	16.9
17	Colelitiasis y colecistitis	4	16.9
18	Agresiones (homicidios)	4	16.9
19	Demencia	3	12.7
20	Enfermedades renales tubulointersticiales	3	12.7
	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	1	4.2
	Las demás causas	128	540.0

1/ Tasa por 100,000 hombres de 65 a más años de edad de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad en edad postproductiva mujeres de 65 a más años.

No. de orden	C a u s a	Defunciones	Tasa ^{1/}
	Total	1,223	3923.4
1	Enfermedades del corazón	401	1286.4
2	Diabetes mellitus	176	564.6
3	Tumores malignos	140	449.1
4	Enfermedades cerebrovasculares	99	317.6
5	Influenza y Neumonía	64	205.3
6	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	45	144.4
7	Enfermedades del Hígado	28	89.8
8	Insuficiencia renal	22	70.6
9	Accidentes	16	51.3
10	Enfermedad de Parkinson	9	28.9
11	Enfermedades infecciosas intestinales	8	25.7
12	Demencia	8	25.7
13	Úlceras gástrica y duodenal	8	25.7
14	Bronquitis crónica y la no especificada y enfisema	7	22.5
15	Enfermedad de Alzheimer	6	19.2
16	Íleo paralítico y obstrucción intestinal sin hernia	6	19.2
17	Gastritis y duodenitis	4	12.8
18	Hernia de la cavidad abdominal	4	12.8
19	Colelitiasis y colecistitis	4	12.8
20	Poliartropatías inflamatorias	4	12.8
	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	1	3.2
	Las demás causas	163	522.9

1/ Tasa por 100,000 mujeres de 65 a más años de edad de la delegación, en base a las Proyecciones de la Población de México, 2010-2050, CONAPO, 2013.

Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

- Mortalidad materna

No. de orden	C a u s a	Defunciones	RMM
	Total	1	11.0
	Muertes obstétricas directas	0	0.0
1	Embarazo terminado en aborto	0	0.0
	-Aborto espontáneo	0	0.0
	-Las demás	0	0.0
2	Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, parto y puerperio	0	0.0
3	Hemorragia del embarazo, parto y posparto	0	0.0
4	Diabetes mellitus en el embarazo	0	0.0
5	Trabajo de parto obstruido	0	0.0
6	Complicaciones del puerperio	0	0.0
	-Sepsis y otras afecciones puerperales	0	0.0
	Resto de causas obstétricas directas	0	0.0
	Causas obstétricas indirectas	1	11.0
	Muerte obstétrica de causa no especificada	0	0.0
	Muerte obstétrica por SIDA	0	0.0

MM: Razón de Mortalidad Materna, por 100,000 Nacimientos de SINAC.
 Fuente: INEGI/SEDESA (Dirección de Información en Salud), con base en las defunciones 2015.

5.2 Morbilidad

5.2.1 Principales causas de morbilidad enfermedades transmisibles

Las principales causas de enfermedades transmisibles, como se muestra en el siguiente apartado, son las infecciones de vías respiratorias en el número 1 de morbilidad, puesto 9 vulvovaginitis y en el número 19 la enfermedad de influenza (Padilla, 2006).

5.2.2 Principales causas de morbilidad enfermedades no transmisibles

A continuación, se presentan las principales causas de morbilidad por grupos de edad en Tlalpan.

Número	Padecimiento	Código de la lista detallada CIE10a. Revisión	Grupos de edad												Total
			< 1	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 44	45 - 49	50 - 59	60 - 64	65 y +	Ign.	
1	Infecciones respiratorias agudas	J00-J06, J20, J21 excepto J02.0 y J03.0	78 957	252 592	208 091	141 261	93 379	121 536	407 406	130 846	209 429	101 998	182 525	423	1 928 443
2	Infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas	A04, A08-A09 excepto A08.0	10 129	41 060	34 635	27 957	24 187	36 871	110 699	33 575	45 719	21 327	38 158	188	424 505
3	Infección de vías urinarias	N30, N34, N39.0	1 190	9 767	14 551	11 589	17 883	29 227	102 062	33 575	58 628	28 548	68 099	228	375 347
4	Úlceras, gastritis y duodenitis	K25-K29	39	230	1 375	4 645	6 540	11 145	36 614	12 966	17 927	8 639	14 505	44	114 669
5	Gingivitis y enfermedad periodontal	K05	39	886	3 540	5 361	7 952	11 182	28 654	10 034	15 736	8 393	14 016	93	105 886
6	Conjuntivitis	H10	3 714	8 988	7 086	4 659	3 815	5 929	22 139	7 143	12 151	6 036	12 976	19	94 655
7	Obesidad	E66	139	631	2 444	3 892	3 491	5 227	24 982	9 423	13 740	5 470	6 484	27	75 950
8	Otitis media aguda	H65.0-H65.1	697	6 106	6 440	4 293	3 182	3 806	10 393	3 704	4 550	2 169	2 973	21	48 334
9	Vulvovaginitis	N76	6	192	312	555	3 153	6 174	17 016	4 555	5 307	2 117	1 980	61	41 428
10	Hipertensión arterial	I10-I15	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	96	389	6 969	5 864	9 562	5 642	10 397	28	38 947
11	Insuficiencia venosa periférica	I87.2	3	6	9	23	126	471	7 110	4 423	9 322	4 807	10 290	24	36 614
12	Diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II)	E11-E14	N.A.	N.A.	N.A.	21	69	276	6 203	5 352	9 942	5 233	7 709	19	34 824
13	Asma	J45, J46	728	4 304	5 036	3 058	1 134	718	2 621	931	1 172	500	895	2	21 099
14	Depresión	F32	1	25	412	1 627	1 732	1 187	4 427	1 855	3 247	1 845	3 463	12	19 833
15	Accidentes de transporte en vehículos con motor	V20-V29, V40-V79	31	147	272	456	1 021	2 185	7 130	1 825	1 763	536	666	5	16 037
16	Neumonías y bronconeumonías	J12-J18 excepto J18.2, J13 y J14	1 835	3 184	810	329	186	280	1 637	704	1 557	1 054	4 131	43	15 750
17	Hiperplasia de la próstata	N40	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	546	905	3 350	3 098	7 309	43	15 251
18	Mordeduras por perro	W54	21	856	1 405	1 382	1 397	1 351	3 894	972	1 679	632	1 231	20	14 840
19	Influenza	J09-J11	309	2 103	1 954	1 207	650	561	3 728	902	1 504	509	1 164	1	14 592
20	Quemaduras	T20-T32	112	873	600	597	711	1 173	3 605	817	1 225	416	777	25	10 931
Total 20 principales causas			97 950	331 950	288 972	212 912	170 704	239 688	807 835	270 371	427 510	208 969	389 748	1 326	3 447 935
Otras causas			2 477	7 300	7 811	5 251	5 675	8 645	31 682	8 701	13 577	6 415	15 810	119	113 403
TOTAL GLOBAL			100 367	339 250	296 783	218 163	176 379	248 333	839 517	279 072	441 087	215 384	405 558	1 445	3 561 338

FUENTE: SUUIVE/DCE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos 2019
N.A.* No aplica para este grupo de edad

5.3 Brotes Epidemiológicos

Durante el 2020 se registraron 2 casos de sarampión en la delegación Tlalpan en niños menores de 10 años, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (WHO) en 2020.

CAPÍTULO III DESCRIPCIÓN DE INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

- Humanos: Un estudiante de pregrado, posgrado y dos investigadores.

- Físicos (Área, Equipo): El laboratorio de Fisiología de la Formación Reticular cuenta con instalaciones y equipos para cirugía y registros electrográficos en animales (marco estereotáxico microtomo de congelación Sartorius, equipo de electrochoque marca Hugo Basile modelo 57800–001, equipo de videoEEG modelo BE Light (EBNeuro®. Firenze, Italy) y el videoEEG se capturó por medio del software Galileo NT (EBNeuro®. Firenze, Italy).

- Financieros: (Materiales, Sustancias): Reactivos, Soluciones fisiológicas, Jeringas de insulina, Acrílico dental, Solvente de acrílico, Ketamina, Xilazina, Meloxicam, Enrofloxazina y Gentamicina.

- Recursos a solicitar:

- Físicos (Área, Equipo enlistado): Equipo Rotarod RS/ 232 (Panlab) para evaluación de neurotoxicidad.

- Financieros: (Substancias, Materiales, Material para publicación, Lista genética):

100 Puertos Micro Usb Hembra (v8), Agujas hipodérmicas calibre 23, Cable de cobre calibre 30 para pastilla, Alambre de acero inoxidable de 0.5 mm de diámetro, Alambre de acero inoxidable de 0.1 mm de diámetro, Ketamina, Xilazina, Acrílico dental, Solución salina, Gentamicina, Meloxicam, Enrofloxazina, Pentilentetrazol, 8 Cajas de acrílico para hospedaje y registro de conducta de las ratas, 1 Porta cuchillas para microtomo de congelación, Fluoxetina, Tramadol, tubos eppendorf de 200 µl, 1.5 ml y 2 ml . Anticuerpos monoclonales de hámster para detección de C-Fos (1: 5000, sc-52, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, EE. UU.) y diaminobenzidina.

CAPÍTULO IV ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL SERVICIO SOCIAL

I. Manipulación de animales de laboratorio: por parte del Bioterio y el laboratorio de Fisiología de la Formación Reticular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, comencé tomando a los animales para pesarlos y adaptarme a su manipulación, sin generar daño al animal y de acuerdo con la NOM-062-ZOO-2001.

II. Cirugía estereotáxica: en el laboratorio de Fisiología de la Formación Reticular, tuve asesoramiento y entrenamiento previo para realizar la cirugía estereotáxica por parte del Dr. Joaquín Manjarrez Marmolejo, desde la asepsia y antisepsia, la colocación del animal en las barras de metal graduadas para colocar el canal auditivo externo y el proceso ya estandarizado de la cirugía, al final de la misma, procedía a administrar la profilaxis de Gentamicina (antibiótico) y Meloxicam (antiinflamatorio) y las colocaba en cajas individuales.

III. Curso de metodología de la investigación: por parte de CIFRHS recibí el curso de metodología de la investigación, con duración en horas, donde se me enseñó la manera para redactar el protocolo de investigación, los tipos de estudios, el cual me ha ayudado durante mi estancia en el laboratorio de fisiología de la formación reticular **(ANEXO 1)**.

IV. Curso de Neuroanatomía funcional: el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y el Dr. Joaquín Manjarrez Marmolejo me otorgaron una beca para tomar el curso, donde enseñaron las bases fisiológicas del cerebro y la anatomía de cada una de las estructuras cerebrales, tuvo una duración de 3 meses **(ANEXO 2)**.

V. Participación en proyecto de investigación AK- WIN: en colaboración con el laboratorio de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, se realizó cirugía para la colocación de electrodos en ratas, registro, análisis de actividad eléctrica cerebral y administración del tratamiento establecido, observando que el AK- WIN tuvo efectos positivos para la protección cerebral en estatus epiléptico de los roedores.

VI. Participación en proyecto de investigación Dapsona y epilepsia: registro y análisis de actividad eléctrica cerebral en colaboración con el laboratorio de Neuroquímica.

CAPÍTULO V CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

1.1 En relación con su formación como persona

El Instituto de Neurología y el colaborar con el Laboratorio de la Fisiología de la Formación Reticular, ha sido una experiencia como ninguna, donde los conocimientos que se me otorgó por parte de mi asesor y tutor el Dr. Joaquín Manjarrez Marmolejo, fueron tan valiosos, que son los que me ayudaron a poder desarrollarme mejor para la manipulación de los diversos procesos a realizar dentro de un laboratorio, me enseñó a amar la investigación básica, a cuestionarme cada actividad o concepto que desconocía y activar ese proceso neuronal para la búsqueda de nueva información, sobre todo tuvo paciencia para enseñarme cálculos matemáticos que se necesitan en el laboratorio. Me ha dado tantas herramientas para la vida.

Comenzamos a realizar seminarios semanales, que permitían conocer más información acerca del tema investigado y de esa manera poder comprender toda la teoría detrás del protocolo realizado. Me generó una satisfacción enorme el saber que todos los experimentos realizados en laboratorio tuvieron un resultado favorable, que se haya comprobado la hipótesis y ver todo mi crecimiento desde mi primer día en el laboratorio, donde tomaba temerosa a los roedores, aplicaba los tratamientos sin una técnica adecuada, pero el saber la manera en que ahora me desenvuelvo en el laboratorio, ha sido muy gratificante y realmente me he dado cuenta que con dedicación y perseverancia, los resultados siempre serán los adecuados.

Me cambió la vida el ser aceptada a nivel Federal para poder realizar mi servicio social en Investigación, realmente fue un sueño hecho realidad el conocer a tantas personas que yo he leído sus artículos y admiraba, aún más el poder intercambiar ciertos conocimientos en el área de neurología y medicina fue emocionante.

Me ha dejado tantas experiencias inolvidables, que si pudiera ver a mi yo al inicio del servicio social y decirle lo que fui capaz de realizar, tal vez no lo hubiera creído, hoy en día creo que el doctor Manjarrez, me enseñó de sobremanera todo lo que se puede aprender en el laboratorio y más, el ambiente de trabajo siempre fue amistoso, conocí doctores excepcionales, donde el lema del laboratorio es “Somos una familia y así como a nosotros nos enseñaron en nuestro deber hacerlo contigo (yo), para que a la siguiente generación de pasantes, yo pudiera ofrecerles el mismo aprendizaje”

1.2 En relación con su formación profesional

El Dr. Manjarrez es la persona más comprometida con sus actividades, tal vez como ninguna que he conocido en la vida y eso ha sido una motivación de la manera en que se debe de ser responsable en el área en la que te encuentras.

Desde que comencé a estudiar medicina, una de mis metas es realizar la residencia en neurología y el doctor me permitió ingresar a su laboratorio y guiarme en el campo de la neurología, generando y adquiriendo todos los conocimientos posibles acerca de "epilepsia", que es la línea de investigación del laboratorio. Me otorgó todos los conocimientos posibles para que comprendiera el funcionamiento cerebral y el porqué de nuestra investigación, generó una gran pasión por el conocimiento y cada artículo que presentamos en seminario, era analizado minuciosamente, hasta que generó en mí el generar una crítica a cada una de las fases de la metodología de la investigación, saber si la manera en que se realizó el estudio era adecuada o no.

El realizar la discusión de una manera consciente y sabiendo cuál es el mejor camino para redactar, comparando resultados de investigaciones, y leyendo artículos constantemente, para conocer información nueva o pasada acerca de epilepsia, el debatir artículos de todo el mundo y ver la cantidad de información y nuevos conocimientos que se generan gracias a la ciencia básica o clínica, realmente me motiva para seguir generando nuevos conocimientos, que todos los estudiantes tengamos acceso a la información y que nos cuestionemos todo lo que pasa a nuestro alrededor y si algo no tiene explicación, empezar a buscarla, creo y estoy segura que estas maravillosas personas científicas, con las que me he encontrado, me ayudaron en mi camino profesional, me guiaron y siempre estuvieron dispuestos a mostrarme lo que ellos saben y me hicieron tener certeza que un título profesional, nunca será suficiente si tu capacidad humana no se encuentra, frase que todos los doctores en el laboratorio siempre me decían, y es muestra de humildad y empatía hacia el estudiante, y provocó que la academia sea un gusto más en mis actividades.

Me di cuenta lo importante que es la investigación, no sólo en el ámbito escolar, sino a nivel profesional, ya que la creación de nuevos conocimientos ayudará a la mejora de la atención del paciente, siempre brindándole las mejores terapias, generando un efecto sobre su calidad de vida y su reincorporación a la comunidad.

Sobre todo, me ayudó a darme cuenta de mi potencial y de saber que los sueños se pueden alcanzar, no importa cuánto cueste, si se lucha, se alcanzarán.

1.3 En relación con su aportación a la comunidad

La investigación en la cual fui partícipe, puede ser un buen tratamiento para epilepsia generada a nivel de tallo cerebral, que pudo haber pasado por diversos tratamientos.

Al ser el primer estudio que tiene la combinación de Fluoxetina y Tramadol, genera un aporte a la ciencia, y conocer su efecto sobre inhibición de la extensión de los miembros posteriores y sugerimos que podría ser utilizado en la epilepsia de tipo generalizada tónico clónica, de igual manera diversos estudios han relacionado a la depresión y epilepsia, así que la combinación con FLX-TML podrá ser útil en estos pacientes, al aumentar los niveles de serotonina y aumentar la concentración de GABA.

Se pueden generar más protocolos de estudio a partir del realizado en el Instituto, con administración intracerebral y ver el sitio de acción de los fármacos y observar si la expresión de c-Fos y GAD 65 se modifica al administrar el tratamiento directamente en el área cerebral seleccionada.

La epilepsia es una patología con múltiples explicaciones, en algunas ocasiones hasta idiopática, con un control y manejo por medio de terapias farmacológicas, sin embargo, como bien se conoce, estos mismo tratamientos, generan efectos adversos sobre el paciente, el área de la investigación básica es lo que trata de investigar, terapias nuevas, inocuas al paciente, con la menor cantidad de efectos adversos y que sean terapias llamadas Nobel, para mejorar la calidad de vida del paciente, que en muchas ocasiones ha pasado por diversos tratamientos, encontrándose también la terapia farmacorresistente, hoy en día con experimentación de diversos tratamientos en búsqueda de el más adecuado.

En el Instituto tuve la oportunidad de involucrarme en otro proyecto de investigación donde se utilizaba AKWIN un derivado de Cannabis, para tratar el estatus epiléptico en ratas, con resultados positivos, de igual manera el Instituto se ha encargado de investigar la terapia con CBD en padecimientos neurológicos, con resultados sorprendentes, como es su uso en lesiones medulares, en la epilepsia farmacorresistente, en tratamiento de epilepsia infantil, el conocimiento que adquirí de este tipo de derivados de la marihuana, me pudo abrir mi mente ante otras terapias y quitar un poco el aspecto moral con el que yo percibía a la marihuana y comenzar a darme cuenta que tiene múltiples usos en diversas patologías, aunque también se han observado diversos aspectos adversos. Sin embargo, puede ser una alternativa a diversas patologías con la precaución necesaria.

1.4 En relación con su institución educativa

En conclusión, con la Universidad Autónoma Metropolitana, tengo un gran agradecimiento ya que, sin todos los conocimientos trimestrales, donde nos forman y me formaron con una línea de investigación, realmente eso generó que yo quisiera realizar mi servicio social en la investigación básica, me dio todos los conocimientos para llegar al laboratorio con una noción teórica de metodología de la investigación.

Si la Universidad no me hubiera apoyado con el papeleo para realizar mi servicio social en el Instituto de Neurología, tal vez todo este año no hubiera sido el mismo, ni hubiera conocido a tantas personas maravillosas que me apoyaron en el camino, así que después de 6 años de carrera realmente creo que UAM siempre será la mejor decisión que tomé en la vida y es la Institución que me ayudó a realizar todos y cada uno de mis sueños, pero también saber que me hacen falta muchos más por cumplir.

Durante 6 años de carrera aprendí un poco de todo lo maravilloso que es el cuerpo humano, la manera en la que trata de adaptarse a diversas alteraciones en su medio, una creación o máquina completamente magnífica, de la cual creemos conocer mucho, pero al mismo tiempo con el avance de la tecnología cada vez nos damos cuenta de que hay miles de caminos que nos faltan por explorar.

Hoy en día sé que mi poco o mucho conocimiento de la medicina que adquirí gracias a excelentes Profesores, donde cada trimestre me aportó algo y de lo que hoy sigo teniendo recuerdos, es una carrera sumamente difícil, no es nada fácil, sin embargo, puedo decir que eso es lo que lo hace aún más excitante, el saber que costará trabajo, pero que al final la recompensa, valió la pena.

A lo largo de los trimestres, pude darme cuenta de que la Institución tiene una línea de investigación y eso fue y es lo que la hace tan diferente a otras Universidades, tanto a la carrera, como a nosotros alumnos, por que al menos en mi caso, me hace cuestionarme más acerca de todos los problemas médicos que se me presenten, creo que el método científico que nos enseñaron en el TID, realmente se aplica en la vida cotidiana.

Al final ha sido la mejor decisión en mi vida, el ser parte de una Universidad Pública, con reconocimiento tanto Nacional como Internacional y el haber concluido una de las mejores carreras como Medicina, que tal vez con los ojos cerrados volvería a escoger una y otra vez.

¡GRACIAS!



LA SECRETARÍA DE SALUD
A TRAVÉS DE LA DIRECCIÓN GENERAL
DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD
OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

A

Vania Galindo

Por haber concluido satisfactoriamente el Curso a Distancia:
**Programa de capacitación en Metodología de la Investigación
en Salud con orientación en Atención Primaria de Salud**

con una duración de **32** horas,
obteniendo una Calificación de **95.00 %**

Se extiende la presente constancia el 22 January 2021

DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ
Director General de Calidad y Educación en Salud



ANEXO 2



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



**INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**
MANUEL VELÁSICO SUÁREZ

LA SECRETARÍA DE SALUD
Y EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELÁSICO SUÁREZ

OTORGAN LA PRESENTE

CONSTANCIA

A

**VANIA GABRIELA
GALINDO BAUTISTA**

POR SU PARTICIPACIÓN COMO **ASISTENTE** DEL CURSO
"NEUROANATOMÍA FUNCIONAL "DR. JESÚS MANCHADO-SALAS"
(DURACIÓN: 96 HRS.)


DRA. SONIA I. MEJÍA PÉREZ
Directora de Enseñanza


DRA. FABIOLA E. SERRANO ARIAS
Su directora de formación,
actualización y capacitación de recursos
humanos

CIUDAD DE MÉXICO, 26 DE SEPTIEMBRE DE 2020 AL 20 DE MARZO DEL 2021
INNIN-21-2193

