



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



INSTITUTO DE FISIOLOGÍA

LABORATORIO DE NEUROFISIOLOGÍA DE LA CONDUCTA Y CONTROL MOTOR

**Estudio de las crisis de ausencia en la rata *taiep* durante
estados de hiperprolactinemia fisiológica e inducida.**

Tesis para obtener el grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

PRESENTA:

M. en C. Emmanuel Salvador Hernández Alvarado

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. José Ramón Eguibar Cuenca

Dra. Ma. del Carmen Cortés Sánchez



Agradecimientos

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca nacional de doctorado otorgada a Emmanuel Salvador Hernandez Alvarado, con número de apoyo: 799022.

A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por el financiamiento al proyecto VIEP-BUAP 2021-2025 para el Cuerpo Académico en Neuroendocrinología (BUAP-CA-288-VIEP).

Al apoyo otorgado por la Dra. María Lilia Cedillo Ramírez, Rectora de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla para la realización de este proyecto.

Durante la realización de la presente tesis se publicaron los siguientes artículos:

- Hernandez-Alvarado, S., Cortes, C., Eguibar, J.R., 2025. Exacerbation of absence seizures by central prolactin in female *taiep* rats: An animal model of epilepsy-prone leukodystrophy. *Epilepsy & Behavior* 173, 1–9.
- Hernández Alvarado, E.S., Kuri Lopez, D.A., 2024. El streaming altera nuestro ritmo circadiano. *UNIVERSITARIA* 7, 58–60.
- Hernandez Alvarado, E.S., Juárez Jiménez, M., 2022. La percepción del medio como método para ganar el premio Nobel. *UNIVERSITARIA* 5, 42–43.
- Amaro, D.A., Castañón, D., Juárez Jiménez, M., Valdez Rojas, F., Hernandez Alvarado, S., 2022. Impacto de la diabetes mellitus en la salud sexual y reproductiva. *Revista de Medicina e Investigación* 10, 64–68.
- Hernández Alvarado, E.S., Román Marín, L.M., Cuellar Ramos, C.A., Vieyra Reyes, P., Mendieta Zerón, H., Trujillo Condes, V.E., 2022. Degree of hearing threshold in patients with type 2 diabetes mellitus. *Amrita Journal of Medicine* 18, 4-9.

Se publicaron los siguientes capítulos de libro:

- Cortes, C., Hernandez-Alvarado, S., Castillo-Lazcano, R., Fierro-Rojas, A., Eguibar, J.R., 2025. The role of sexual hormones in epilepsy, en: *Hormones, Brain and Behavior*. Academic Press, Estados Unidos de América (en prensa).
- Hernandez-Alvarado, S., Ugarte, A., Trujillo Hernández, A., Eguibar, J.R., Cortes, C., 2025. Leucodistrofias y sus efectos en la salud endocrina y reproductiva: perspectivas desde un modelo animal, en: *50 Años de Biología de La Reproducción En México*. Bonilla Distribución y Edición, México (en prensa).
- Hernández Alvarado, E.S., Trujillo Condes, V.E., 2023. De estrategias y políticas públicas para el suministro de medicamentos, en: *Tus Obligaciones En Los Servicios de Salud*. Comisión de Derechos Humanos del Estado de México, México, pp. 117–126.

Se presentaron los siguientes trabajos en congresos internacionales:

- Prolactin increases the frequency and duration of spike-wave discharges in an animal model of absence seizures. American Epilepsy Society 2024 Annual Meeting. 6-10 de diciembre de 2024 en Los Angeles, California, Estados Unidos de América.
- Effect of chronic hyperprolactinemia on spike-wave discharges in an animal model of tubulinopathy. Society for Neuroscience 2024 Annual Meeting. 5-9 de octubre de 2024 en Chicago, Illinois, Estados Unidos de América.
- Prolactin change the incidence of spike-wave discharges in a tubulinopathy mutant rat. 15th European Epilepsy Congress. 7-11 de septiembre de 2024 en Roma, Italia.
- Pregnancy increases spike-wave discharges in the TUBB4A mutant rat. Society for Neuroscience 2023 Annual Meeting. 11-15 de noviembre de 2023 en Washington, District of Columbia, Estados Unidos de América.
- Prolactin reduces potency of absence seizures in an animal model of H-ABC leukodystrophy: the *taiep* rat. Society for Neuroscience 2022 Annual Meeting. 12-16 de noviembre de 2022 en San Diego, California, Estados Unidos de América.

Se presentaron los siguientes trabajos en congresos nacionales:

- La prolactina es un neuromodulador de las crisis de ausencia en la rata *taiep*: el modelo animal de la leucodistrofia H-ABC. LXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 2-5 de septiembre de 2025 en Juriquilla, Querétaro, México.
- La hiperprolactinemia incrementa la frecuencia de las descargas espiga-onda en la rata *taiep*: un modelo de crisis de ausencia. XLVII Reunión Anual del Capítulo Mexicano de la Liga Internacional contra la Epilepsia. 5-9 de agosto de 2025 en Ciudad de México, México.
- Evaluación de las descargas espiga-onda en condiciones de hiperprolactinemia crónica en un modelo animal de tubulinopatía. LXVII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 3-6 de septiembre de 2024 en Tlaxcala, Tlaxcala, México.
- Prolactina incrementa la frecuencia y duración de las descargas espiga-onda en un modelo de crisis de ausencia. XLVI Reunión Anual del Capítulo Mexicano de la Liga

Internacional contra la Epilepsia. 6-10 de agosto de 2024 en Monterrey, Nuevo León, México.

- Contribución de la prolactina al dimorfismo sexual de las descargas espiga onda en la rata *taiep*: un modelo de tubulinopatía. XLIX Reunión Anual de la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción. 19-22 de julio de 2024 en Veracruz, Veracruz, México.
- La prolactina incrementa la frecuencia de las descargas espiga-onda en la rata *taiep* macho: un modelo animal de tubulinopatía. LXVI Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 17-21 de septiembre de 2023 en Puebla, Puebla, México.
- Absence seizures through pregnancy in the *taiep* rat: an animal model of H-ABC leukodystrophy. LXV Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas y Congreso Internacional 2022 de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas. 5-9 de octubre de 2022 en línea en Puebla, Puebla, México.
- La prolactina incrementa las descargas espiga-onda en un modelo animal de tubulinopatía H-ABC: la rata *taiep*. 2° Congreso Anual de la Sociedad Mexicana de Ciencias Urogenitales. 28 de septiembre al 1 de octubre de 2022 en Tlaxcala, Tlaxcala, México.

Se obtuvieron los siguientes reconocimientos:

- Beca de reconocimiento para presentar el trabajo: Hyperprolactinemia increases spike-wave discharge frequency in the *taiep* rat: a model of absence seizures en el American Epilepsy Society 2025 Annual Meeting. 5-9 de diciembre de 2025 en Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América.
- Beca por la International Brain Research Organization para presentar el trabajo: La prolactina es un neuromodulador de las crisis de ausencia en la rata *taiep*: el modelo animal de la leucodistrofia H-ABC en el LXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas.
- 1° lugar en trabajos libres en la categoría Plataforma de la XLVII Reunión Anual del Capítulo Mexicano de la Liga Internacional contra la Epilepsia. 5-9 de agosto de 2025 en Ciudad de México, México. Con el trabajo titulado: La hiperprolactinemia

incrementa la frecuencia de las descargas espiga-onda en la rata *taiep*: un modelo de crisis de ausencia.

- Beca de reconocimiento para presentar el trabajo titulado: Prolactin increases the frequency and duration of spike-wave discharges in an animal model of absence seizures en el American Epilepsy Society 2024 Annual Meeting. 6-10 de diciembre de 2024 en Los Angeles, California, Estados Unidos de América.
- 3° lugar en trabajos libres en la categoría Plataforma de la XLVI Reunión Anual del Capítulo Mexicano de la Liga Internacional contra la Epilepsia. 6-10 de agosto de 2024 en Monterrey, Nuevo León, México. Con el trabajo titulado: Prolactina incrementa la frecuencia y duración de las descargas espiga-onda en un modelo de crisis de ausencia.
- 2° lugar en la Sesión de Carteles de la XLIX Reunión Anual de la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción. 19-22 de julio de 2024 en Veracruz, Veracruz, México. Con el trabajo titulado: Contribución de la prolactina al dimorfismo sexual de las descargas espiga onda en la rata *taiep*: un modelo de tubulinopatía.
- Scholarship award to International Society for Neurochemistry-International Brain Research Organization Latin American School “Molecular and Cellular Mechanisms of Sensory Transductions”. 22 al 27 de octubre de 2023 en el Instituto de Fisiología Celular-Universidad Nacional Autónoma de México.
- 1° lugar en la Sesión de Carteles del 2° Congreso Anual de la Sociedad Mexicana de Ciencias Urogenitales. 28 de septiembre al 1 de octubre de 2022 en Tlaxcala, Tlaxcala, México. Con el trabajo titulado: La prolactina incrementa las descargas espiga-onda en un modelo animal de tubulinopatía H-ABC: la rata *taiep*.
- Tutor del equipo ganador del 1° lugar en el 12° Concurso Nacional de Fisiología de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 1 al 3 de diciembre de 2021.

Adicionalmente **se cursó y acreditó** el 3° Diplomado internacional en ética y bioética de la humanización en la investigación en salud pública, clínica y universitaria para la salud integral. Facultad de Medicina – Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2024.

ÍNDICE

1.	LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
2.	RESUMEN.....	13
3.	ABSTRACT.....	15
4.	RESUMEN GRÁFICO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.....	17
5.	INTRODUCCIÓN.....	18
5.1.	La epilepsia.....	18
5.1.1.	Definición y clasificación de la epilepsia y las crisis epilépticas.....	19
5.1.2.	Síndromes epilépticos.....	22
5.1.3.	Epilepsia de ausencia infantil.....	23
5.1.4.	Mecanismos fisiopatológicos de las crisis de ausencia.....	26
5.2.	Regulación hormonal de las crisis epilépticas.....	30
5.3.	La prolactina es una hormona pleiotrópica y neuroendócrina.....	35
5.3.1.	Regulación de la producción y secreción de la prolactina.....	35
5.3.2.	Estructura de la prolactina.....	40
5.3.3.	Patrones de secreción de la prolactina.....	42
5.3.4.	Mecanismo de acción de la prolactina.....	47
5.3.5.	Funciones de la prolactina en el organismo.....	48
5.3.6.	La prolactina en el sistema nervioso central.....	55
5.3.6.1.	Efectos de la prolactina en el sistema nervioso central.....	57
5.4.	Patrones anormales de la secreción de prolactina.....	61
5.4.1.	La hipoprolactinemia y sus efectos en el organismo.....	61
5.4.2.	La hiperprolactinemia y sus efectos en el organismo.....	63
6.	ANTECEDENTES.....	67
6.1.	La rata <i>taiep</i> : un modelo animal de la leucodistrofia H-ABC.....	67
6.1.1.	Alteraciones en la mielinización de la rata <i>taiep</i>	73
6.1.1.2.	Proceso fisiológico de mielinización.....	73
6.1.2.	Proceso de mielinización en la rata <i>taiep</i>	76
6.2.	Características de las leucodistrofias.....	78
6.2.1.	La hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo.....	87
6.2.2.	La mutación en el gen <i>TUBB4A</i> no es exclusivo de la hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo.....	90
6.3.	Las tubulinas y su participación en el desarrollo del sistema nervioso central.....	91
6.3.1.	Las tubulinopatías son trastornos del neurodesarrollo.....	93

7.	JUSTIFICACIÓN.....	97
8.	HIPÓTESIS.....	98
9.	OBJETIVOS.....	98
10.	METODOLOGÍA.....	99
10.1.	Sujetos de experimentación.....	99
10.2.	Grupos experimentales.....	99
10.2.1.	Grupo 1: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata <i>taiep</i> hembra ovariectomizada sensibilizada con estrógenos.....	99
10.2.2.	Grupo 2: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata <i>taiep</i> macho.....	100
10.2.3.	Grupo 3: Estudio de las crisis de ausencia en la rata <i>taiep</i> durante el embarazo y la lactancia.....	100
10.2.4.	Grupo 4: Estudio de las crisis de ausencia en la rata <i>taiep</i> durante la hiperprolactinemia crónica inducida.....	100
10.3.	Procedimientos experimentales.....	101
10.3.1.	Anestesia y analgesia.....	101
10.3.2.	Ovariectomía bilateral.....	101
10.3.3.	Reemplazo hormonal.....	102
10.3.4.	Implante de electrodos.....	102
10.3.5.	Administración de prolactina.....	103
10.3.6.	Trasplante de adenohipófisis.....	103
10.3.7.	Cuantificación de la concentración sérica de prolactina.....	104
10.3.8.	Registros de electroencefalograma.....	104
10.4.	Análisis de los registros de electroencefalograma.....	104
10.5.	Análisis estadístico.....	105
11.	RESULTADOS.....	106
11.1.	Resultados del grupo experimental 1: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata <i>taiep</i> hembra ovariectomizada sensibilizada con estrógenos.....	106
11.2.	Resultados del grupo experimental 2: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata <i>taiep</i> macho.....	113
11.3.	Resultados del grupo experimental 3: Estudio de las crisis de ausencia en la rata <i>taiep</i> durante el embarazo y la lactancia.....	118
11.4.	Resultados del grupo experimental 4: Estudio de las crisis de ausencia en la rata <i>taiep</i> hembra durante la hiperprolactinemia crónica inducida.....	126
12.	DISCUSIÓN.....	133

12.1.	Discusión de los resultados del grupo experimental 1: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata <i>taiep</i> hembra ovariectomizada sensibilizada con estrógenos.	133
12.2.	Discusión de los resultados del grupo experimental 2: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata <i>taiep</i> macho.	139
12.3.	Discusión de los resultados del grupo experimental 3: Estudio de las crisis de ausencia en la rata <i>taiep</i> durante el embarazo y la lactancia.	143
12.4.	Discusión de los resultados del grupo experimental 4: Estudio de las crisis de ausencia en la rata <i>taiep</i> hembra durante la hiperprolactinemia crónica inducida. ...	147
12.5.	Discusión general de resultados.	151
13.	CONCLUSIONES.....	155
14.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	156

1. LISTA DE ABREVIATURAS

4H	Hipomielinización, hipodontia e hipogonadismo hipogonadotrópico
AC	Adenilato ciclasa
AD	Autosómica dominante
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALDLX	Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANE	Antes de nuestra era
ANOVA-MR	Análisis de varianza de medidas repetidas
AP	Anteroposterior
APOm	Área preóptica medial
AR	Autosómica recesiva
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
BHE	Barrera hematoencefálica
CA1	<i>Cornus ammonis</i> 1
CNP	2',3'-nucleótido cíclico 2'-fosfodiesterasa
CPO	Células precursoras de oligodendrocitos
DA	Dopamina
DEO	Descargas espiga-onda
DNE	Después de nuestra era
DPN	Días postnatales
DV	Dorsoventral
EDA	Enfermedad de Alexander
EED	Encefalopatía epiléptica o del desarrollo
EEG	Electroencefalograma
EEM	Error estándar de la media
EMG	Electromiograma
EOG	Electrooculograma
EPM	Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
ESVE	Enfermedad de la sustancia blanca evanescente
GABA	Ácido gama aminobutírico
GAD	Glutamato descarboxilasa

GAERS	Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg
GLIA-CTN	Global Leukodystrophy Initiative Clinical Trials Network
GM1	Monosialogangliósido
Grb2	Receptor del factor de crecimiento 2
GWS	Genome-wide sequencing
H-ABC	Hipomielinización con Atrofia de los ganglios basales y el cerebelo
HomeoFIT	Homeostatic functionally increased transient
hPL	Lactógeno placentario humano
i.c.v.	Intracerebroventricular
IFN- γ	Interferón gama
ILAE	International Ligue Against Epilepsy
IP3	Trifosfato de Inositol
Jak	Janus kinase
KO	Knock-out
LADEA	Leucodistrofia autosómica dominante con enfermedad autonómica
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LCRa	Líquido cefalorraquídeo artificial
LDHE	Leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides
LMC	Leucodistrofia metacromática
MAG	Glicoproteína asociada a la mielina
MAPK	Proteínas cinasas activadas por mitógenos
MBP	Proteína básica de la mielina
ML	Mediolateral
MOG	Glicoproteína de oligodendrocito-mielina
MOR	Movimientos oculares rápidos
MRI	Imágenes de resonancia magnética
NK	Natural Killer
NLET	Núcleo del lecho de la estría terminal
NMDA	N-metil-D-aspartato
NRT	Núcleo reticular talámico
OCV	Órganos circunventriculares
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa

PI3K	Fosfoinositol 3-cinasa
PIF	Prolactin-inhibitory factor
PIGA	Gen de la subunidad A de fosfatidilinositol N acetilglucosaminiltransferasa
PKB	Proteína cinasa B
PLC	Fosfolipasa C
PL-I	Lactógeno placentario I
PL-II	Lactógeno placentario II
PLP	Proteína proteolipídica
PMN	Polimorfonucleares
PND	Postnatal days
PPA	Potenciales provocados auditivos
PPSS	Potenciales provocados somatosensoriales
PRL	Prolactina
PRLR	Receptor de prolactina
PRLR-C	Receptor de prolactina corto
PRLR-I	Receptor de prolactina intermedio
PRLR-L	Receptor de prolactina largo
PTZ	Pentilinetetrazol
Raf	Quinasa de fibrosarcoma acelerado rápidamente
RAS	Proteína asociada a sarcoma de rata
RLX	Recesiva ligada al cromosoma X
S-I	Somatosensorial primaria
S18q-	Síndrome de delección de 18q
SGPA	Sustancia gris periacueductal
SNC	Sistema nervioso central
SNPR	Sustancia negra parte reticular
STAT	Signal transducer and activator of transcription
SWDs	Spike-wave discharges
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TRP	Potencial receptor transitorio
WAG/Rij	Wistar Albino Glaxo strain, bred in Rijswijk
WES	Whole Exome Sequencing

2. RESUMEN.

Las crisis de ausencia son un tipo de crisis epiléptica que se caracterizan por presentar un arresto conductual súbito y transitorio, con recuperación de la conducta al finalizar el evento. En el electroencefalograma (EEG) durante el evento epiléptico se presenta un patrón de actividad eléctrica cerebral conocido como descargas espiga-onda (DEO). En los humanos, estas crisis epilépticas tienen un dimorfismo sexual, ya que se afectan principalmente las mujeres y tienen un peor pronóstico a largo plazo respecto a los hombres. El dimorfismo sexual podría deberse a la influencia de las hormonas sexuales en el circuito tálamo-cortical que regula a las crisis de ausencia.

La prolactina es una hormona peptídica cuya función más conocida es la producción de leche. Adicionalmente tiene efectos en el sistema nervioso central, incluyendo la regulación de la conducta materna en el hipotálamo; la neurogénesis y neuroplasticidad en el hipotálamo y el hipocampo; y la neuroprotección en el hipocampo. Su receptor se expresa en el tálamo y la corteza cerebral, aunque su función es desconocida. Las pacientes con epilepsia tienen una mayor prevalencia de hiperprolactinemia, sin embargo, no se han estudiado las consecuencias de esta alteración endócrina en la historia natural de la epilepsia. La rata *taiep* es el único modelo animal de larga sobrevivencia de la leucodistrofia humana denominada hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo. En el EEG presenta el patrón de DEO, asociado a una conducta similar a los pacientes con crisis de ausencia. En pacientes con leucodistrofia se ha descrito también la presencia de alteraciones como hipo o hiperprolactinemia, lo que indica que esta hormona también podría influir en este tipo de patologías. El objetivo de este estudio fue el de determinar el efecto de la hiperprolactinemia fisiológica e inducida sobre las descargas espiga-onda en la rata *taiep* adulta.

Se usaron cuatro grupos experimentales, en el primero se utilizaron ratas *taiep* hembra de 165 ± 2 días postnatales (DPN) a las que se les realizó una ovariectomía bilateral y reemplazo hormonal diario con la aplicación de $10 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de $17\text{-}\beta$ estradiol. Se les colocaron electrodos en la corteza cerebral para el registro de EEG y una cánula en el ventrículo cerebral izquierdo para la administración de prolactina. Se obtuvieron cinco registros de EEG de doce horas, un EEG control y los siguientes bajo la administración de prolactina en dosis de 0.5, 1, 2 o $4 \mu\text{g}$. En el segundo grupo se usaron ratas *taiep* macho de 180 ± 1 DPN implantadas con electrodos para registro de EEG y una cánula intracerebroventricular para la administración de prolactina. Se realizaron cuatro registros de EEG de doce horas, uno control seguido de tres registros bajo la administración de prolactina en dosis de 0.5, 1 o $2 \mu\text{g}$. En el tercer grupo utilizamos ratas *taiep* hembra de 105 ± 2 DPN a las que se les colocaron electrodos para registro de EEG. Se realizó un registro de EEG previo al apareamiento y posteriormente se realizaron registros de EEG de veinticuatro horas, en los días cinco, doce y diecinueve del embarazo y en los días

siete, nueve, once y trece del periodo de lactancia. Para el cuarto grupo experimental se usaron ratas *taiep* hembra de 150 ± 1 DPN, a las que se les colocaron electrodos para el registro de EEG. Se realizó un registro de EEG de 24 horas en la etapa de diestro. Posteriormente, a los 160 ± 1 DPN se realizó el trasplante de dos adenohipófisis de ratas hembra en la cápsula renal para la inducción de hiperprolactinemia crónica. Se llevaron a cabo tres registros de EEG veintiocho, treinta y cinco, y cuarenta y dos días después del trasplante. Al finalizar se cuantificó la concentración plasmática de prolactina. Se cuantificó la frecuencia total y la duración media de las DEO, a intervalos constantes de 2 horas, así como la latencia del inicio del registro del EEG a la primera DEO. El nivel de significancia estadística se estableció con un valor de $P < 0.05$.

En el primer grupo experimental se mostró que la administración central de prolactina incrementó significativamente la frecuencia total de las DEO con las dosis de 2 y 4 μg ($P < 0.05$ y $P < 0.01$). La duración media de las DEO incrementó significativamente con todas las dosis evaluadas ($P < 0.001$), con el mayor efecto 6 horas después de la administración de 4 μg de prolactina, que duplicó la duración media obtenida en condiciones control ($P < 0.001$). Adicionalmente, la administración de 4 μg de prolactina redujo significativamente la latencia a la primera DEO ($P < 0.05$). En el segundo grupo experimental la administración central de 0.5 μg de prolactina disminuyó la duración media de las DEO respecto del grupo control ($P < 0.05$). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas con ninguna de las demás dosis administradas ($P > 0.05$). Los resultados del tercer grupo experimental mostraron que la frecuencia total de las DEO se duplicó durante el día cinco de la preñez respecto al día previo al apareamiento ($P < 0.001$), y, de manera opuesta disminuyó significativamente en el día once de la lactancia ($P < 0.05$). La duración media de las DEO se incrementó durante los tres días del embarazo analizados ($P < 0.001$; $P < 0.01$; y $P < 0.001$), sin cambios significativos durante el periodo de lactancia. La latencia a la primera DEO disminuyó significativamente en el día cinco de embarazo ($P < 0.05$), y, por el contrario, se incrementó en los días once y trece de la lactancia ($P < 0.01$ y $P < 0.05$). Finalmente, en el cuatro grupo experimental, la concentración plasmática de prolactina se incrementó significativamente respecto al grupo control ($P < 0.01$), lo que produjo un incremento en la frecuencia total de las DEO en los días veintiocho y treinta y cinco posteriores al trasplante ($P < 0.01$ y $P < 0.05$). La duración media de las DEO se incrementó significativamente en el día cuarenta y dos posterior al trasplante ($P < 0.05$).

En conclusión, la prolactina es un neuromodulador de las crisis de ausencia en la rata *taiep*, con efectos diferenciales en cuanto al sexo del animal, al periodo de incremento en el sistema nervioso central y al mecanismo fisiológico o inducido de su elevación plasmática. Estos resultados implican que esta hormona podría participar en el dimorfismo sexual de las crisis de ausencia en humanos y contribuir a los mecanismos de epileptogénesis, en especial en pacientes con leucodistrofia y epilepsia.

3. ABSTRACT.

Absence seizures are a type of epileptic seizure characterized by a sudden, transient interruption of behavior, with behavioral recovery at the end of the episode. During the epileptic episode, the electroencephalogram (EEG) reveals a pattern of brain electrical activity known as spike-wave discharges (SWDs). In humans, these seizures are sexually dimorphic, affecting primarily women and with a worse long-term prognosis than men. This sexual dimorphism could be due to the influence of sex hormones on the thalamocortical circuit that regulates absence seizures.

Prolactin is a peptide hormone whose best-known function is milk production. It also has effects on the central nervous system, including the regulation of maternal behavior in the hypothalamus; neurogenesis and neuroplasticity in the hypothalamus and hippocampus; and neuroprotection in the hippocampus. Its receptor is expressed in the thalamus and cerebral cortex, although its function is unknown. Patients with epilepsy have a higher prevalence of hyperprolactinemia; however, the consequences of this endocrine disturbance on the natural history of epilepsy have not been studied. The *taiep* rat is the only long-survival animal model of the human leukodystrophy known as hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. On EEG, it displays the SWDs pattern, associated with behavior similar to patients with absence seizures. The presence of abnormalities such as hypo- or hyperprolactinemia has also been described in patients with leukodystrophy, indicating that this hormone could also influence this type of pathology. The objective of this study was to determine the effect of physiological and induced hyperprolactinemia on spike-wave discharges in adult *taiep* rats.

Four experimental groups were used. The first group included female *taiep* rats aged 165 ± 2 postnatal days (PND) that underwent bilateral ovariectomy and daily hormone replacement therapy with $10 \mu\text{g}/\text{Kg}$ of $17\text{-}\beta$ estradiol. Electrodes were placed in the cerebral cortex for EEG recording, and a cannula was placed in the left ventricle for prolactin administration. Five 12-hour electroencephalographic recordings were obtained: a control EEG and subsequent EEGs with prolactin administration at doses of 0.5, 1, 2, or $4 \mu\text{g}$. In the second group, male *taiep* rats aged 180 ± 1 PND were implanted with EEG recording electrodes and an intracerebroventricular cannula for prolactin administration. Four 12-h EEG recordings were made: a control group followed by three recordings under prolactin administration at doses of 0.5, 1 or $2 \mu\text{g}$. In the third group, female *taiep* rats aged 105 ± 2 PND were implanted with EEG recording electrodes. A pre-mating 24-h EEG recording was made, followed by EEG recordings on days five, twelve and nineteen of pregnancy and, on days seven, nine, eleven and thirteen of lactation. For the fourth experimental group, female *taiep* rats aged 150 ± 1 PND were implanted with EEG recording electrodes. A 24-h EEG recording was made during diestrus. At 160 ± 1 PND, two adenohipophyses from female rats were grafted into the renal capsule to induce chronic hyperprolactinemia. Three EEG recordings were made at 28-, 35-, and 42-days

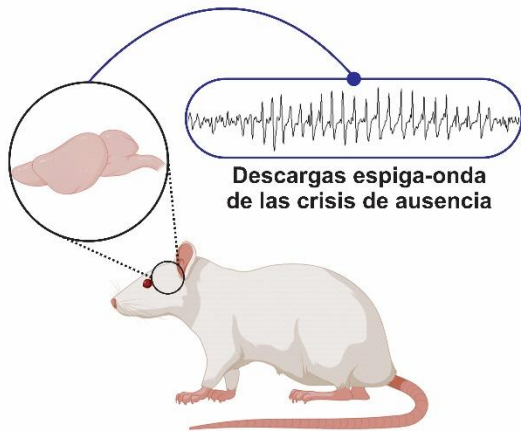
post-grafting. At the end of the protocol, plasma prolactin concentrations were quantified. The total frequency and mean duration of SWDs events were quantified and at constant 2-hour intervals, as well as the latency from the start of the EEG recording to the first SWD. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

In the first experimental group, central administration of prolactin significantly increased total frequency of SWDs at doses of 2 and 4 μg ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). Mean duration of SWDs increased significantly with all doses evaluated ($P < 0.001$), with the greatest effect occurring 6 hours after administration of 4 μg of prolactin, which doubled the mean duration obtained under control conditions ($P < 0.001$). Furthermore, administration of 4 μg of prolactin significantly reduced the latency to the first SWD ($P < 0.05$). In the second experimental group, central administration of 0.5 μg of prolactin decreased the mean duration of SWDs compared with the control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences were found in any of the variables analyzed with any of the other administered doses ($P > 0.05$). The results of the third experimental group showed that the total frequency of SWDs doubled during day five of pregnancy compared to the day before mating ($P < 0.001$) and, conversely, decreased significantly on day eleven of lactation ($P < 0.05$). The mean duration of SWDs increased during the three days of pregnancy analyzed ($P < 0.001$; $P < 0.01$; and $P < 0.001$), with no significant changes during the lactation period. The latency to the first SWD decreased significantly on day five of pregnancy ($P < 0.05$) and, conversely, increased on days eleven and thirteen of lactation ($P < 0.01$ and $P < 0.05$). Finally, in the fourth experimental group, plasma prolactin concentrations increased significantly compared with the control group ($P < 0.01$), leading to an increase in the total frequency of SWDs on days 28 and 35 after graft ($P < 0.01$ and $P < 0.05$). The mean duration of SWDs increased significantly on day 42 post-grafting ($P < 0.05$).

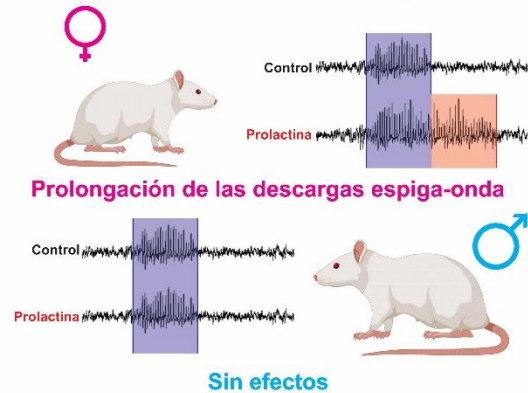
In conclusion, prolactin is a neuromodulator of absence seizures in the *taiep* rat, with differential effects depending on the sex of the animal, the duration of the increase in the central nervous system, and the physiological or induced mechanism of its plasma elevation. These results imply that this hormone may participate in the sexual dimorphism of absence seizures in humans and contribute to the mechanisms of epileptogenesis, especially in patients with leukodystrophy and epilepsy.

4. RESUMEN GRÁFICO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.

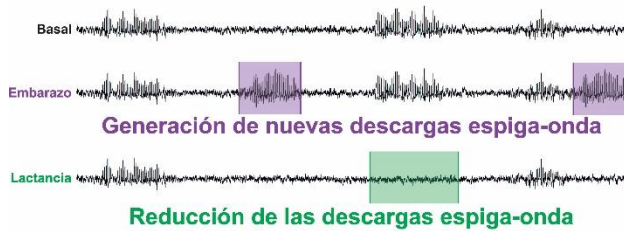
Estudio de las crisis de ausencia en la rata *taliep* durante estados de hiperprolactinemia fisiológica e inducida



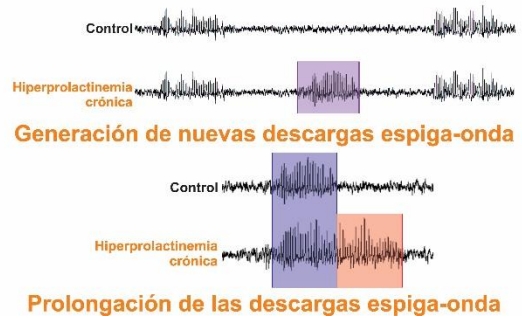
Administración aguda de prolactina



Hiperprolactinemia fisiológica



Hiperprolactinemia inducida



5. INTRODUCCIÓN.

5.1. Generalidades sobre la epilepsia.

La epilepsia es la enfermedad neurológica crónica más común, con un estimado de 50 a 70 millones de personas afectadas a nivel mundial (Ngugi et al., 2010; World Health Organization, 2024). Un 80% de las personas con epilepsia viven en los países de ingresos medianos y bajos y en los últimos treinta años la prevalencia de esta enfermedad ha incrementado más de un 25%, especialmente en estos países (Shan et al., 2024; World Health Organization, 2024). La tasa de incidencia de pacientes con epilepsia a nivel mundial es de 61.4 por cada 100,000 personas, con una media de 48.86 en los países de ingresos altos, mientras que los países de medianos y bajos ingresos la tasa se incrementa hasta 139 por cada 100,000 habitantes (Beghi, 2020; Fiest et al., 2017). La incidencia muestra una distribución bimodal conforme a la edad de presentación, siendo muy alta en la infancia, con una disminución relativa en la adolescencia; los adultos jóvenes tienen la menor tasa de incidencia y posteriormente hay un incremento después de los 50 años, con la mayor incidencia en los adultos mayores de 80 años (Neligan et al., 2012).

La prevalencia de epilepsia a nivel mundial es de 7.6 casos por cada 1,000 habitantes; en los países de ingresos altos la prevalencia estimada es de 5 a 8 casos por cada 1,000 habitantes, mientras que los países de ingresos bajos tienen una tasa de prevalencia de 10-12 casos por cada 1,000 habitantes (Fiest et al., 2017; Ngugi et al., 2010). La prevalencia aumenta de forma progresiva con la edad, y presenta, al igual que la incidencia, un pico a las edades de 5 a 9 años y nuevamente a edades mayores de 80 años (Global Burden Disease 2016 Epilepsy Collaborators, 2019). Se ha estimado que la carga mundial de la enfermedad, calculada a partir de la prevalencia, la mortalidad y la suma de los años de vida perdidos por mortalidad prematura y los años vividos con discapacidad, es de 13.5 millones de años perdidos, lo que representa el 0.56% de la carga mundial de todas las enfermedades (GBD 2016 Epilepsy Collaborators, 2019; Shan et al., 2024).

La palabra epilepsia tiene su raíz en el verbo de origen griego *epilambanein*, que significa apoderarse o atacar (Bone, 2022; Temkin, 1994a). El término, por tanto, hace referencia a una enfermedad que se *'ha apoderado'* de una persona, o, que la enfermedad *'ataca'* la mente o *'se apodera'* de los sentidos de las personas que la padecen (Chaudhary et al., 2011; Temkin, 1994a). La epilepsia fue además nombrada como *"la enfermedad sagrada"* (*morbus divinus* en latín), tanto por su origen místico, como por su carácter de *'grandeza'* (*morbus maior* en latín). Este término evolucionó posteriormente al francés *grand mal*, un término que se utiliza aún en la actualidad para hacer referencia a la epilepsia, específicamente a las crisis epilépticas tónico-clónico generalizadas (Bone, 2022; Temkin, 1994a).

En el año 1772 el médico suizo Samuel Augusto Tissot describió por primera vez un tipo distinto de epilepsia en una paciente de 7 años que padecía crisis epilépticas motoras y en los intervalos entre estas se presentaban episodios que se caracterizaban por la pérdida momentánea de la consciencia, interrupción de las actividades motoras y movimientos de los ojos (Lennox y Lennox, 1960; Millett, 2010; Temkin, 1994b). Una característica relevante de este tipo de epilepsia es que es que al finalizar estos episodios la paciente recobraba sus actividades sin una aparente afectación de sus funciones neurológicas (Lennox y Lennox, 1960; Millett, 2010; Panteliadis et al., 2017). Posteriormente Jean-Étienne Dominique Esquirol (1772-1840), psiquiatra francés, confirmó la descripción de la epilepsia descrita por Tissot aclarando que existen epilepsias graves, o denominadas *le grand mal*, y por otro lado están las epilepsias leves, también denominadas como *le petit mal* (Chaudhary et al., 2011; Patel y Moshé, 2020). Más adelante, Louis Florentin Calmeil (1798-1895) introdujo el término "ausencia", para referirse a los episodios epilépticos caracterizados por una confusión mental pasajera sin ningún síntoma físico definido (Lennox y Lennox, 1960; Patel y Moshé, 2020).

5.1.1. Definición y clasificación de la epilepsia y las crisis epilépticas.

La Liga Internacional en Contra de la Epilepsia, o ILAE (de sus siglas en inglés), fue fundada el 30 de agosto de 1909, con el objetivo de realizar proyectos sociales y de investigación enfocados a los pacientes con epilepsia (Shorvon, 2019). En 1964, en la reunión europea de la ILAE, se llevó a cabo el primer consenso internacional, liderado por el neurólogo francés Henri Gastaut, para clasificar a la epilepsia (Gastaut et al., 1964). Esta clasificación, que fue publicada en 1970 consideró tanto los aspectos clínicos, como los electroencefalográficos y ha sido la base desde entonces para clasificar a la epilepsia a nivel mundial (Dravet y Roger, 1996; Gastaut, 1970). Durante los últimos cincuenta y cinco años, a partir de la publicación de la primera clasificación de la epilepsia, la ILAE ha sido el principal recurso internacional para los estándares en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad (Shorvon, 2019). Es la organización internacional la que se encarga en la actualidad de definir qué es la epilepsia y de clasificar a las crisis y a los síndromes epilépticos (Fisher et al., 2005, 2017b; Shorvon, 2019).

De acuerdo con la ILAE, la epilepsia, de forma conceptual, es una enfermedad del cerebro caracterizado por una predisposición persistente a generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (Fisher et al., 2005). Mientras que, una crisis epiléptica es la aparición transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal anormal, excesiva o sincrónica en el cerebro (Fisher et al., 2005). Para que una persona pueda ser diagnosticada con epilepsia (Fisher et al., 2014) se utiliza además la definición clínica operacional de la epilepsia:

La epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Al menos dos crisis epilépticas no provocadas, o reflejas, que ocurren con más de veinticuatro horas de diferencia entre cada una.
2. Una crisis epiléptica no provocada, o refleja, con una probabilidad de presentar nuevas crisis epilépticas similar al riesgo general de recurrencia después de dos crisis epilépticas no provocadas, que ocurran durante los próximos 10 años.
3. Diagnóstico del síndrome epiléptico.

En 2015 se creó un grupo de trabajo de miembros de la ILAE con el fin de elaborar recomendaciones para la clasificación de los tipos de crisis epilépticas (Fisher et al., 2017; véase Figura 1). Esta clasificación comienza con determinar si el inicio de las crisis epilépticas es de tipo focal o generalizado, y, en caso de que el inicio pase desapercibido se clasifica como de inicio desconocido. Para las crisis epilépticas de inicio focal, se incluye posteriormente el nivel de consciencia, es decir, si la persona está consciente durante la crisis epiléptica o presenta un deterioro agudo de la consciencia al inicio o durante la crisis epiléptica (Fisher et al., 2017b). Adicionalmente, en las crisis epilépticas de inicio focal se subclasifican de acuerdo con los signos y síntomas al inicio de la crisis, ya sean de inicio motor o de inicio no motor, y existe además una categoría específica para las crisis de inicio focal que evolucionan a crisis bilaterales tónico-clónicas (Fisher et al., 2017b).

Las crisis epilépticas de origen generalizado se dividen a su vez en crisis epilépticas motoras, categoría que incluye a las crisis epilépticas tónico-clónicas, históricamente conocidas como *grand mal*; y en crisis epilépticas no motoras, que contiene a las crisis de ausencia o *petit mal* (Fisher et al., 2017b). Finalmente, las crisis epilépticas en las que se carece de información adecuada o no se tiene la capacidad de ubicarlas en una categoría específica, se denominan crisis epilépticas no clasificadas (Fisher et al., 2017b).

Recientemente la ILAE ha actualizado la clasificación de las crisis epilépticas de 2017 (véase Figura 2). Comienza de manera similar al determinar si la crisis epiléptica es focal, generalizada o desconocida; y posteriormente se establecen los clasificadores de la crisis, en primer lugar, se establece si la consciencia está conservada o alterada en las crisis focales y desconocidas, y, posteriormente se define el tipo de crisis epiléptica que se presenta (Beniczky et al., 2025). El cambio más relevante de esta clasificación es el establecimiento de los descriptores, que hacen referencia a todas las características clínicas observables que tienen las crisis epilépticas cuando estas se manifiestan (Beniczky et al., 2025). Asimismo, para las crisis generalizadas del tipo ausencia se removió la clasificación como crisis no motoras, ya que la mayoría de estas crisis se presentan con características motoras sutiles como automatismos o mioclonías (Beniczky et al., 2025).



Figura 1. Clasificación de las crisis epilépticas propuesta por la Liga internacional en contra de la Epilepsia. La clasificación es columnar, pero no jerárquica, lo que significa que se pueden omitir niveles. La clasificación comienza con determinar si las manifestaciones clínicas iniciales son focales o generalizadas, para las crisis focales puede incluirse el nivel de consciencia. Posteriormente se subclasifican las crisis epilépticas de acuerdo con los signos y/o síntomas presentados. Se incluye un tipo especial de crisis epiléptica, focal a bilateral tónico-clónica al ser una crisis epiléptica común. La categoría de crisis epiléptica no clasificada se debe a información inadecuada o a la incapacidad para ubicarse en las otras categorías. Modificada de Fisher et al., 2017.

De acuerdo con la ILAE, la clasificación de las crisis epilépticas es el primer nivel para realizar el diagnóstico preciso del tipo de epilepsia que presenta un paciente (Scheffer et al., 2017; véase Figura 3). El siguiente nivel consiste en clasificar al tipo de epilepsia presente, ya sea focal, generalizado, una combinación de ambas o de tipo desconocido (Scheffer et al., 2017). El tercer nivel consiste en realizar el diagnóstico de un síndrome epiléptico, que se refiere a un grupo de características que integran un tipo o tipos de crisis epilépticas específicas, características particulares en el electroencefalograma (EEG) y de estudios de imagen que tienden a ocurrir en forma conjunta (Scheffer et al., 2017). Durante el proceso de clasificación de la epilepsia se debe además determinar la etiología de esta enfermedad, que puede consistir en seis categorías: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmune o desconocida (Scheffer et al., 2017; véase Figura 3). De igual manera, la presencia de comorbilidades se debe considerar en cada nivel de la clasificación, para su identificación y diagnóstico temprano, así como su tratamiento adecuado (Scheffer et al., 2017; véase Figura 3).



Figura 2. Descripción actualizada de la clasificación de las crisis epilépticas por la Liga internacional en contra de la Epilepsia. Las clases de crisis epilépticas se muestran en color rojo, los clasificadores, es decir, el tipo de crisis se muestran en negro, mientras que los descriptores se muestran en color azul. El fondo horizontal en color amarillo destaca que las crisis epilépticas tónico-clónicas pueden ocurrir en las tres clases de crisis. 1. Definido operativamente por consciencia y capacidad de respuesta. 2. Cuando se conoce el estado de consciencia, clasificar como focal. 3. Si se desconoce el estado de consciencia clasificar como desconocido. 4. Descritos utilizando los términos del glosario de semiología de la ILAE. 5. Estos fenómenos pueden ocurrir también en las crisis focales. Modificada de Beniczky et al., 2025.

5.1.2. Síndromes epilépticos.

El grupo de trabajo de nosología y definiciones de la ILAE define a un síndrome epiléptico como un conjunto característico de manifestaciones clínicas y de patrones de actividad eléctrica en el EEG, que tienden a ser respaldados por hallazgos etiológicos específicos (Wirrell et al., 2022). Los síndromes epilépticos tienen características que son dependientes de la edad, tales como la edad de inicio y la edad de remisión, así como factores desencadenantes de las crisis epilépticas, una variación en la presentación de las crisis epilépticas con un ritmo circadiano y requieren de un tratamiento preciso (Scheffer et al., 2017). Estos síndromes además pueden estar asociados a

comorbilidades específicas, como discapacidad intelectual y alteraciones psiquiátricas (Scheffer et al., 2017).



Figura 3. Marco para la clasificación de las epilepsias por la Liga internacional en contra de la Epilepsia. Se muestra una organización de tres niveles para las epilepsias. La etiología y las comorbilidades se deben considerar en cada nivel de la clasificación. Modificada de Scheffer et al., 2017.

Los síndromes epilépticos se dividen en cuatro categorías (Wirrell et al., 2022; véase Tabla 1), tres síndromes que se organizan por la edad de aparición y una cuarta categoría para los cuatro síndromes más comunes dentro de las epilepsias genéticas generalizadas:

- Síndromes epilépticos de inicio neonatal e infantil.
- Síndromes epilépticos de inicio en la niñez.
- Síndromes epilépticos de inicio a edad variable.
- Epilepsias idiopáticas generalizadas.

5.1.3. Epilepsia de ausencia infantil.

Es el síndrome epiléptico más común en la infancia, con una incidencia de 6 a 8 casos por cada 100,000 niños, lo que representa aproximadamente el 18% de las epilepsias en la niñez (Hirsch et al., 2022; Leitch, 2024). La edad típica de presentación es entre los cuatro y los diez años de edad y afecta en mayor medida a las niñas, ya que estas representan entre el 60 y el 75% de los casos (Hirsch et al., 2022). Este síndrome epiléptico presenta una tasa de remisión del 60%, incluso en ausencia de tratamiento, a los 2 años de su aparición o en algunos casos en la adolescencia temprana (Grosso et al., 2005; Hirsch et al., 2022; Morse et al., 2019).

Tabla 1. Clasificación de los síndromes epilépticos.

Síndrome epiléptico	Tipo de epilepsia		
	Focal	Generalizada	Síndromes con EED
Inicio neonatal e infantil	Epilepsia neonatal autolimitada Epilepsia infantil autolimitada Epilepsia neonatal-infantil autolimitada	Epilepsia mioclónica de la infancia Epilepsia genética con crisis febriles plus*	EED infantil temprana Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias Síndrome de espasmos epilépticos infantiles Síndrome de Dravet
Inicio en la niñez	Epilepsia autolimitada con picos centrotemporales Epilepsia autolimitada con crisis autonómicas Epilepsia visual occipital infantil Epilepsia fotosensible del lóbulo occipital	Epilepsia con ausencias mioclónicas Epilepsia con mioclonía palpebral	Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas Síndrome de Lennox-Gastaut Síndrome de epilepsia relacionado con infección febril Epilepsia hemicrisis-hemiplegia
Inicio a edad variable	Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo Epilepsia hipermotora (hipercinética) relacionada con el sueño Epilepsia con características auditivas	Epilepsia con crisis inducidas por la lectura*	Síndrome de Rasmussen Epilepsias mioclónicas progresivas
Epilepsias idiopáticas generalizadas		Epilepsia de ausencia infantil Epilepsia de ausencia juvenil Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas aisladas	

EED: Encefalopatía epiléptica y/o del desarrollo. * Epilepsias focales y/o generalizadas. Modificada de Wirrell et al., 2022.

La duración de las crisis de ausencia típicas usualmente es menor a los treinta segundos, con una mediana de diez segundos y ocurren varias veces a lo largo del día (Harvey y Shahwan, 2023; Hirsch et al., 2022). Al finalizar la crisis epiléptica se presenta un retorno

inmediato a la actividad normal, aunque en algunos casos los pacientes muestran una confusión momentánea posterior a la crisis (Hirsch et al., 2022). Todas estas características distinguen a las crisis de ausencia típicas de las crisis de ausencia atípicas que se presentan en otros síndromes epilépticos o asociadas a otro tipo de crisis epilépticas (Harvey y Shahwan, 2023; Panayiotopoulos, 2010; véase Tabla 2).

Tabla 2. Características de las crisis de ausencia típicas y atípicas.

	Crisis de ausencia típicas	Crisis de ausencia atípicas
Características clínicas		
Inicio y término	Abrupto	Gradual
Alteración de la consciencia	Completa	Parcial
Tono muscular	Levemente alterado	Altamente alterado
Duración	Menor a 30 segundos	De segundos a minutos
Estado mental post-ictal	Recuperación inmediata	Recuperación lenta
Frecuencia	A menudo > 20/día	1-5/día
Discapacidad intelectual	Rara vez	Frecuente
Pronóstico	Bueno	Usualmente malo
	Crisis de ausencia típicas	Crisis de ausencia atípicas
Características electroencefalográficas		
Ictal	Descargas espiga-onda con frecuencia de 2.5 a 4 Hz	Descargas irregulares con frecuencia menor a 2.5 Hz
Interictal	Actividad de EEG normal	Actividad de EEG anormal con descargas frecuentes e irregulares

Modificada de Harvey y Shahwan, 2023; Panayiotopoulos, 2010.

Las crisis de ausencia típicas se caracterizan en el EEG por la presencia de descargas espiga-onda (DEO) generalizadas con una frecuencia regular de 2.5 a 4 Hz (Hirsch et al., 2022; Panayiotopoulos, 2010; véase Figura 4). En los periodos entre crisis epilépticas, o interictales, la actividad electroencefalográfica es normal. Sin embargo, se ha reportado que hasta en un 30% de los pacientes se puede presentar actividad delta rítmica intermitente occipital que se caracteriza por ondas occipitales, simétricas, de alta amplitud y sinusoidales de 3 Hz (Harvey y Shahwan, 2023; Hirsch et al., 2022). Adicionalmente, se han reportado otros hallazgos menos frecuentes en el EEG interictal de estos pacientes, como DEO fragmentadas, espigas aisladas, poliespigas y/o descargas frontales aisladas de espigas (Harvey y Shahwan, 2023).

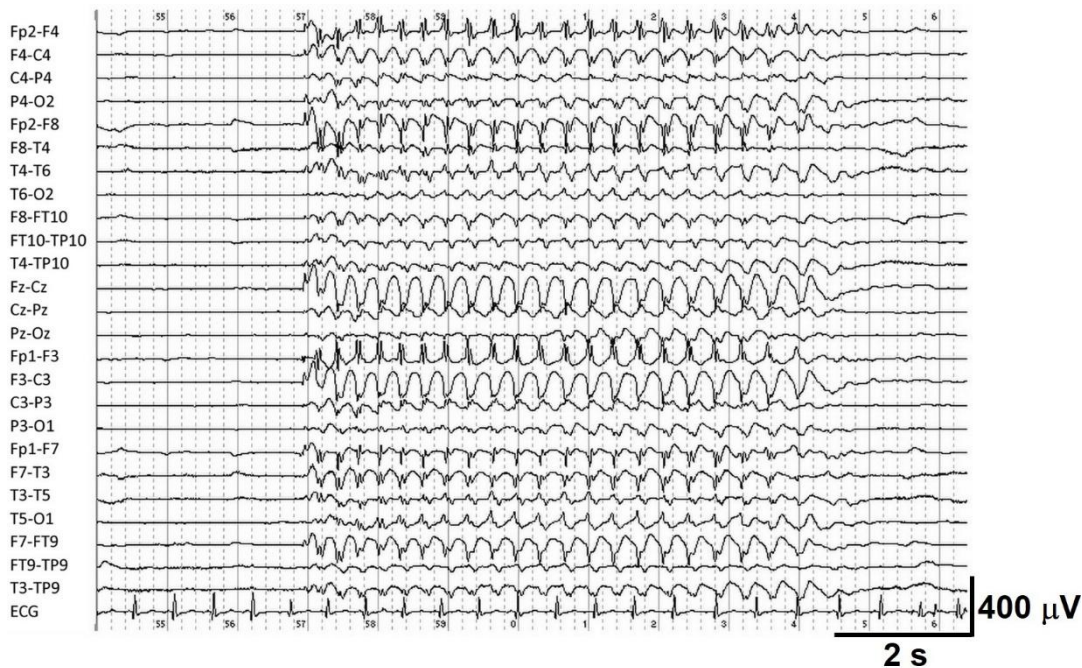


Figura 4. Crisis de ausencia típicas. Se muestra un registro de electroencefalograma en una paciente de 7 años en el que se observan las descargas espiga-onda bilaterales, de predominio frontal. Las descargas en esta paciente tienen una frecuencia de 3.5 Hz y el evento tiene una duración total de 7 segundos. Modificada de Hirsch et al., 2022.

5.1.4. Mecanismos fisiopatológicos de las crisis de ausencia.

Las crisis de ausencia se caracterizan por una actividad oscilatoria hipersincrónica de las neuronas del circuito tálamo-cortical, así como entre ambos hemisferios cerebrales (Leitch, 2024; Leitgeb et al., 2020). Este circuito se encuentra integrado por tres componentes principales: las neuronas de relevo talámicas y las neuronas corticales de las capas IV, V y VI, de naturaleza glutamatérgica, así como por las neuronas del núcleo reticular talámico (NRT), que producen al neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA, de sus siglas en inglés; Destexhe y Sejnowski, 2003; Leitch, 2024; véase Figura 5). Las neuronas de relevo talámicas se encuentran localizadas en los núcleos talámicos que reciben las aferencias de las fibras sensoriales de los receptores táctiles, visuales, auditivos y gustativos (Shepherd y Yamawaki, 2021; Sherman, 2001). Estas neuronas proyectan a las neuronas de la capa IV de las cortezas sensoriales respectivas. A su vez, a partir de las capas V y VI de la corteza cerebral se envían señales de retroalimentación a los núcleos talámicos correspondientes (Destexhe y Sejnowski, 2003; Sherman, 2001). Asimismo, dentro del tálamo, las neuronas de relevo establecen conexiones recíprocas con las neuronas del NRT (Destexhe y Sejnowski, 2003). El NRT recibe proyecciones también desde las neuronas corticales que llegan a los núcleos de relevo del tálamo (Destexhe y Sejnowski, 2003).

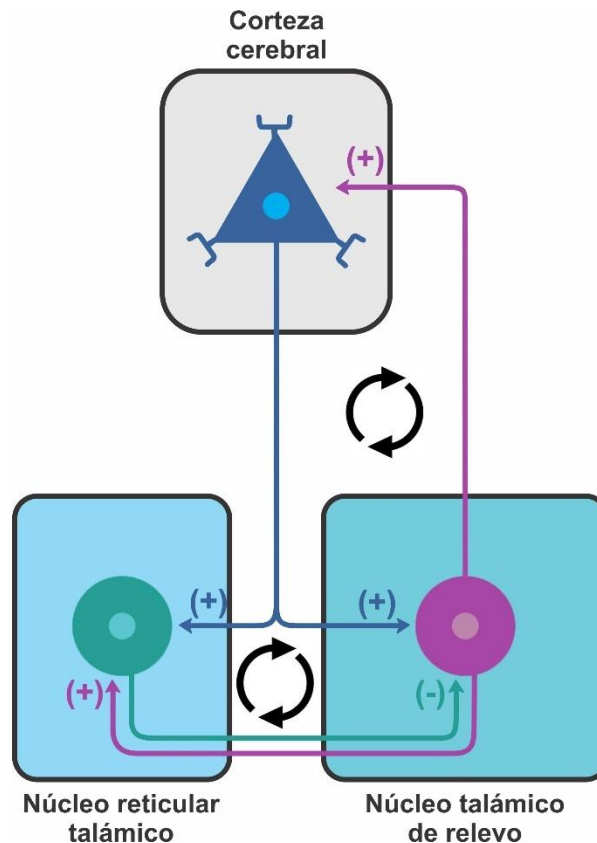


Figura 5. Circuito tálamo-cortical involucrado en las crisis de ausencia. Este circuito se encuentra integrado por las neuronas talámicas de relevo que envían sus proyecciones a la corteza cerebral; a su vez, desde la corteza se envían proyecciones recíprocas tanto al núcleo talámico de relevo como al núcleo reticular talámico. Las neuronas de este núcleo tienen también conexiones recíprocas con las neuronas de relevo talámicas. Modificada de Shepherd y Yamawaki, 2021.

El Dr. Sir John Eccles y su grupo de trabajo en la Universidad Nacional Australiana en Canberra fueron los primeros en describir que las neuronas de relevo del tálamo poseían dos tipos de actividad eléctrica (Andersen et al., 1964; Huguenard, 1996). Por una parte, las neuronas muestran una respuesta típica de descarga tónica ante estímulos despolarizantes, como los provenientes de las aferencias sensoriales (Andersen et al., 1964). Mientras que, los estímulos hiperpolarizantes, como los potenciales postsinápticos inhibitorios que producen las neuronas del NRT, generan una respuesta fásica de potenciales de acción (Huguenard, 1996). El Dr. Roberto Llinás, de la Universidad de Nueva York mostró que esta respuesta fásica se caracteriza por la generación de una meseta excitatoria que supera el umbral de los canales del ion sodio voltaje dependientes, por lo que se produce una ráfaga de potenciales de acción (Huguenard, 1996; Jahnsen y Llinás, 1984). Esta meseta excitatoria es generada por una corriente iónica de Ca^{2+} de bajo umbral a partir de la apertura de los canales de calcio tipo T (Huguenard, 1996). Esta corriente iónica, descrita inicialmente en las células excitables del corazón, que tiene la peculiaridad de ser activada por hiperpolarización se denominó inicialmente como corriente 'funny' (DiFrancesco, 2019). Los canales responsables de esta corriente

permanecen inactivos cuando las neuronas talámicas se encuentran en reposo a -55 mV. Mientras que, cuando la célula se hiperpolariza a -70 mV se produce la desinactivación de estos canales, por lo que, un estímulo despolarizante produce esta meseta post-inhibitoria (Sherman, 2001; véase Figura 6). La respuesta fásica de las neuronas talámicas se ha descrito como la responsable de la generación de los husos de sueño que se presentan en las fases N2 y N3 del sueño de ondas lentas (Fernandez y Lüthi, 2020). Asimismo, en condiciones de vigilia, se ha propuesto que esta ráfaga de potenciales de acción podría actuar como un mecanismo de 'llamada de atención' que activa a la corteza cuando existe una modificación relevante en los estímulos sensoriales provenientes del medio ambiente (Sherman, 2001).

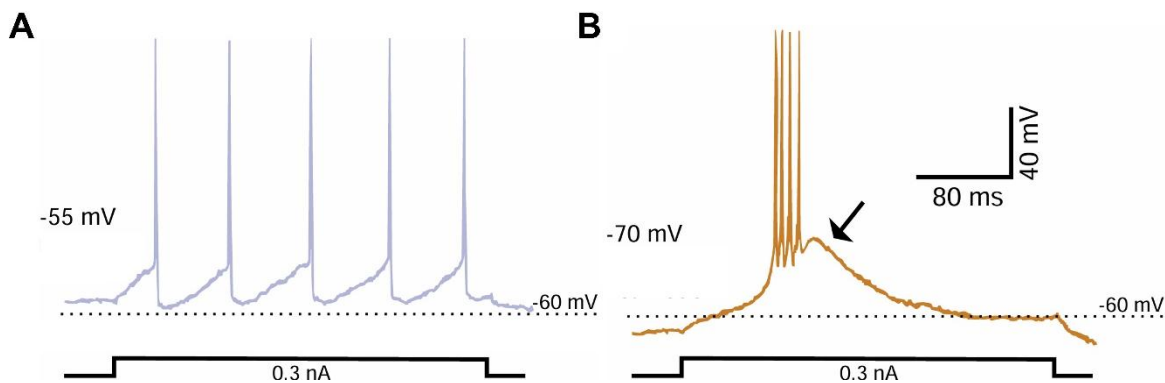


Figura 6. Dos tipos de actividad eléctrica de las neuronas talámicas de relevo. Se muestra el registro intracelular de la respuesta de una neurona talámica ante un estímulo despolarizante de 0.3 nA en dos condiciones: **A)** Cuando el potencial de membrana se sostiene a -55 mV se puede observar que se produce un patrón de descarga tónica. **B)** Cuando el potencial de membrana se mantiene a -70 mV se produce un patrón de descarga fásica que se caracteriza por una meseta excitatoria y la generación de potenciales de acción tipo en ráfaga. Modificada de Sherman, 2001.

En el caso de las crisis de ausencia, la respuesta fásica en las neuronas talámicas de relevo es uno de los mecanismos responsables que participan en la fisiopatología de las descargas espiga-onda que se visualizan en el EEG (Destexhe y Sejnowski, 2003; Lüttjohann y van Luijtelaar, 2022). El proceso mediante el cual se generan y se mantienen las descargas espiga-onda depende de la interacción recíproca de las neuronas del circuito tálamo-cortical (Leitch, 2024; Lüttjohann y van Luijtelaar, 2022).

A través de estudios realizados en la rata WAG/Rij (del inglés Wistar Albino Glaxo strain, bred in Rijswijk, The Netherlands), un modelo animal congénito de crisis de ausencia se ha mostrado la presencia de un foco epiléptico en las capas V y VI de la corteza somatosensorial primaria (S-I), específicamente en la región perioral correspondiente a las áreas de la nariz, el labio superior y las vibrisas (Meeren et al., 2002). De manera similar, en la rata GAERS (de las siglas en inglés Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg), el grupo de la Dra. Stéphane Charpier del Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica de Francia mostró que las DEO presentes en este modelo animal inician en las capas V y VI de la región facial de la corteza S-I (Polack et al., 2007). A

través de registros simultáneos de potenciales de campo mostraron que las DEO inician en la corteza S-I en un 91.9% de los casos. Además, mediante registros intracelulares se evidenció que las neuronas de esta región tenían un potencial de membrana en reposo menos negativo que las de otras capas corticales lo que produce un incremento en la frecuencia de disparo espontáneo (Polack et al., 2007).

El incremento en la excitabilidad de las neuronas del foco epiléptico podría explicarse, en parte, a una disminución en la inhibición neuronal, ya que, en el caso de las ratas WAG/Rij tienen una disminución en la conductancia máxima de los potenciales postsinápticos inhibitorios y una reducción de la eficiencia de la inhibición GABAérgica en la corteza frontal (D'Antuono et al., 2006; Luhmann et al., 1995). De manera concordante, un estudio previo de nuestro laboratorio en la rata *taiep*, se mostró una disminución en la expresión de la enzima glutamato descarboxilasa en la corteza S-I (Ibarra, 2022).

Por su parte, las neuronas de relevo talámicas y del NRT en estos modelos animales presentan alteraciones que las hacen susceptibles a presentar actividad eléctrica anormal (Lüttjohann y van Luijtelaaar, 2022). Las ratas GAERS tienen una mayor expresión de canales de calcio tipo T en las neuronas del NRT en comparación con las ratas no epilépticas (Talley et al., 2000). Adicionalmente, poseen una mutación en el gen que codifica para estos canales, lo que les confiere una recuperación más rápida de la inactivación (Powell et al., 2009). Por su parte, se ha descrito que el receptor GABA_A tiene una reducción en la unión a sus agonistas en la corteza somatosensorial y en neuronas del tálamo anterior (Spreatico et al., 1993). En el caso de la rata WAG/Rij, mediante estudios de inmunohistoquímica y con microscopía electrónica se mostró que las sinapsis en el NRT pueden presentar una pérdida específica de la subunidad α -3 del receptor GABA_A, lo que podría disminuir la inhibición en este núcleo, y, a su vez, facilitar la generación de crisis de ausencia mediadas por este núcleo (Liu et al., 2007).

De esta manera, el proceso de generación de las DEO inicia en las capas profundas de la corteza S-I que proyecta tanto a las neuronas de relevo talámicas, como a las neuronas del NRT, estas últimas al ser inhibitorias producen un estado de hiperpolarización a las neuronas de relevo talámicas, lo que favorece la desinactivación de los canales de calcio tipo T, promoviendo la generación de descargas tipo ráfaga (Lüttjohann y van Luijtelaaar, 2022). Estas señales son enviadas de vuelta a la corteza, produciendo la espiga característica de estas crisis; mientras que, la onda que acompaña a esta espiga se debe al estado quiescente en la corteza cerebral al interrumpirse las aferencias provenientes de las neuronas de relevo, que se encuentran ahora inhibidas por el NRT (Depaulis et al., 2016; Polack et al., 2007; véase Figura 7).

Registro electroencefalográfico

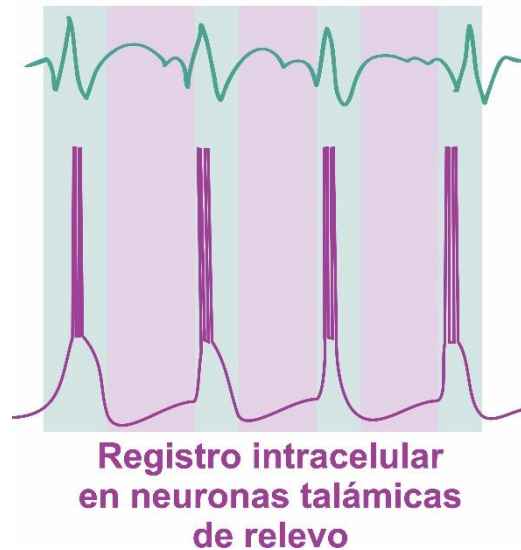


Figura 7. Sincronización del electroencefalograma con la actividad eléctrica de las neuronas talámicas de relevo. Los recuadros de color verde muestran las descargas en ráfaga de potenciales de acción que se relacionan con la espiga en el electroencefalograma. Los recuadros de color violeta muestran los periodos de quiescencia debidos a hiperpolarización producida por las neuronas del núcleo reticular del tálamo; esto se correlaciona con el registro de la onda en el electroencefalograma. Elaborada a partir de Depaulis et al., 2016.

5.2. Regulación hormonal de las crisis epilépticas.

La relación entre el sexo, los órganos y las hormonas sexuales con la epilepsia se remonta a los orígenes del estudio de la epilepsia (Temkin, 1994c). Las crisis epilépticas eran comparadas con el acto sexual, y, de hecho, para Hipócrates, el coito era considerado una especie de crisis epiléptica ligera. De hecho, se reconocía que el inicio de la pubertad era un punto crítico en el desarrollo de la epilepsia, ya que en muchos casos las crisis epilépticas cesaban en este momento (Temkin, 1994c). Los médicos atribuían esta ‘cura’ de la epilepsia al primer acto sexual de los varones, así como a la menarca en el caso de las mujeres (Temkin, 1994c; Von Storch, 1930). En concordancia, durante esas épocas, algunos de los tratamientos para la epilepsia consistían en la administración de brebajes con testículos triturados de distintos animales como cerdos, carneros, focas e hipopótamos (Temkin, 1994a; Von Storch, 1930).

Claudio Galeno fue de los primeros médicos en notar que existía una relación entre las crisis epilépticas, los periodos menstruales y el embarazo (Bone, 2022; Temkin, 1994c). De igual manera, Aulo Cornelio Celso (25 ANE – 50 de DNE) notó una tendencia al incremento de crisis epilépticas, en las mujeres durante los días de la menstruación (Bone, 2022). Por otra parte, durante el Renacimiento surgió una hipótesis que sugería que los excesos sexuales eran perjudiciales para las personas con epilepsia, especialmente la masturbación (Temkin, 1994b). De hecho, en personas con casos

graves de epilepsia se realizaron procedimientos como la clitoridectomía, en las mujeres, y la orquiectomía en el caso de los hombres como tratamiento (Chaudhary et al., 2011; Hare, 1962; Temkin, 1994b). Sin embargo, esta hipótesis no tenía un fundamento racional sino más bien era una observación de la sociedad contemporánea hacia los asuntos sexuales, motivo por el cual destacados neurólogos como Sir William Richard Gowers (1845–1915) argumentaron en contra de la realización de este tipo de procedimientos (Chaudhary et al., 2011).

De hecho, el Dr. Gowers en su libro “*Epilepsy and other chronic convulsive diseases*” examinó clínicamente por primera vez la asociación entre la epilepsia y el ciclo ovárico, y mostró que la mayor parte de las mujeres con epilepsia presentan cambios en la historia natural de esta enfermedad, relacionados en su mayoría con el periodo perimenstrual (Gowers, 1881; Newmark y Penry, 1980). A partir de entonces, múltiples investigaciones han mostrado que las pacientes con epilepsia presentan una exacerbación de las crisis epilépticas asociada al ciclo menstrual, lo que se denomina epilepsia catamenial (Eguibar et al., 2024b; Laidlaw, 1956; Newmark y Penry, 1980). A partir de las investigaciones realizadas por el grupo del Dr. Andrew Herzog de la Escuela de Medicina en Harvard actualmente se reconoce que existen por lo menos tres tipos de presentación de la epilepsia catamenial. En el caso de los ciclos ovulatorios existen dos patrones de exacerbación de las crisis epilépticas, el primero de ellos ocurre en la fase perimenstrual y el segundo de ellos en la fase periovulatoria (Herzog et al., 1997; Taubøll et al., 2021; véase Figura 8). Mientras que, para los ciclos anovulatorios el incremento de las crisis epilépticas se presenta en la segunda mitad de los ciclos de fase lútea (Herzog et al., 1997).

Este incremento en la cantidad de crisis epilépticas tiene un fundamento en las fluctuaciones que presentan las hormonas sexuales como el estradiol y la progesterona a lo largo del ciclo (Taubøll et al., 2021; véase Figura 8). La exacerbación perimenstrual se atribuye a la caída en la concentración de progesterona, mientras que, la exacerbación a mitad del ciclo ovárico se debe al incremento preovulatorio en la concentración de estradiol (Taubøll et al., 2021). Adicionalmente, en los ciclos anovulatorios, existe una reducción en la secreción de progesterona y la frecuencia de crisis epilépticas se relaciona con el aumento en la secreción de estradiol (Bäckström, 1976; Taubøll et al., 2021).

El estradiol se ha considerado como una molécula proepiléptica, ya que, en modelos animales se ha mostrado que incrementa la expresión de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) para glutamato, lo que incrementa la actividad excitatoria neuronal. A su vez, esta hormona disminuye la síntesis y liberación de GABA (Huang y Woolley, 2012; Smejkalova y Woolley, 2010; Taubøll et al., 2021). Por otra parte, los efectos antiepilépticos de la progesterona se han asociado principalmente a uno de sus metabolitos, la alopregnanolona ($3\alpha,5\alpha$ -tetrahidroprogesterona), ya que esta posee un

efecto modulador alostérico positivo sobre los receptores GABA_A (Eguibar et al., 2024b; Taubøll et al., 2021).

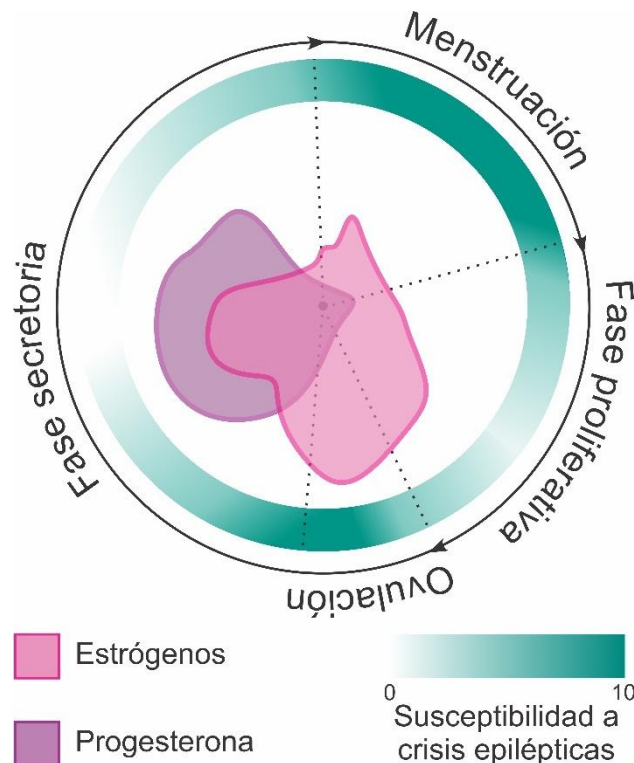


Figura 8. Contribución de los estrógenos y la progesterona a la susceptibilidad a las crisis epilépticas en la epilepsia catamenial. Los estrógenos, en general, poseen actividad proepiléptica, por lo que el aumento de su producción durante la fase proliferativa y la ovulación puede aumentar la susceptibilidad a las crisis epilépticas. La progesterona tiene un efecto antiepiléptico y neuroprotector, como lo demuestra la marcada disminución de la susceptibilidad a las crisis epilépticas durante la fase secretoria; mientras que, la disminución de su producción antes de la menstruación puede aumentar la susceptibilidad a estas crisis. Elaboración propia a partir de Bäckström, 1976 & Taubøll et al., 2021.

El efecto antiepiléptico de la progesterona se debe a que al incrementar el tono GABAérgico se impide la diseminación de las descargas epileptiformes hacia otras estructuras neuronales (Eguibar et al., 2024b; Taubøll et al., 2021). En el caso específico de las crisis de ausencia, que se caracterizan por un incremento en el tono GABAérgico a nivel del NRT y de las neuronas de relevo talámicas, la progesterona y la alopregnanolona tienen un efecto proepiléptico (Eguibar et al., 2024b). Por ejemplo, en una paciente con crisis de ausencia típicas e irregularidad menstrual a la que se le administró progesterona vía intramuscular se presentó un incremento de la frecuencia de sus crisis epilépticas (Grünewald et al., 1992).

En el caso de la rata WAG/Rij hembra, se ha mostrado que se presenta un incremento en la frecuencia de descargas espiga-onda en las primeras horas de la noche del proestro, lo que se relaciona con el momento de mayor secreción de esta hormona (van

Luijtelaar et al., 2001). En este modelo animal tanto la progesterona como la alopregnanolona son capaces de incrementar la frecuencia y duración de las crisis de ausencia (Budziszewska et al., 1999; van Luijtelaar et al., 2003, 2001). De igual manera en un modelo animal de crisis de ausencia atípicas se ha observado que las DEO incrementan durante la fase de proestro y la administración de progesterona y alopregnanolona producen un incremento similar (Persad et al., 2004). En nuestro laboratorio, la M. en C. Elizabeth Rojas mostró, que la administración de progesterona a dosis altas o de alopregnanolona incrementa la frecuencia y la duración de las DEO en la rata *taiep* (Rojas Sánchez, 2024).

La expresión de las crisis epilépticas puede variar en otros periodos de fluctuaciones hormonales como el embarazo y la lactancia. En las mujeres con epilepsia durante el embarazo se ha mostrado que las crisis epilépticas disminuyen en aproximadamente un veinticinco por ciento y en otro veinticinco por ciento, por el contrario, las crisis epilépticas incrementan su frecuencia, mientras que en la mitad de los casos no se modifica la frecuencia de crisis epilépticas (Battino et al., 2013; Schmidt et al., 1983; Shahla et al., 2018). En los casos en que se ha dado un seguimiento de la frecuencia de crisis epilépticas en la lactancia, en la mayoría de los casos no se ha observado una diferencia significativa (Bardy, 1987; Costa et al., 2005; La Neve et al., 2015; Pennell et al., 2020).

En los estudios realizados en modelos animales, sin embargo, se ha mostrado que los periodos del embarazo y la lactancia tienen, en general, un efecto antiepiléptico (Berzaghi et al., 1987; Vanoye-Carlo et al., 2008). En un modelo animal de crisis epilépticas inducidas por la administración de pilocarpina, el periodo de gestación produjo una disminución en la frecuencia de crisis epilépticas (Amado y Cavalheiro, 1998). De manera concordante, en un modelo de crisis epilépticas de tipo audiogénicas durante la lactancia se produjo una reducción en la severidad de las crisis epilépticas (Doretto et al., 2003). Este efecto se produjo principalmente durante los momentos de amamantamiento de las crías, por lo que los investigadores plantearon que podría deberse principalmente al incremento en la secreción de prolactina asociado a la lactancia. De hecho, la concentración plasmática de esta hormona se incrementó tras el estímulo auditivo proepiléptico (Doretto et al., 2003).

El papel de la prolactina como factor antiepiléptico se ha mostrado en un modelo experimental de epilepsia inducida por la inyección de ácido kaínico durante el periodo de lactancia, donde se produjo una remisión total de las crisis epilépticas tónico-clónicas en los primeros días de iniciada la lactancia (Berzaghi et al., 1987; Vanoye-Carlo et al., 2008). De igual manera, la administración exógena de prolactina disminuye la severidad de estas crisis epilépticas en ratas hembra (Tejadilla et al., 2010).

En lo que respecta a las crisis de ausencia, en humanos existe información limitada respecto al efecto que podría ejercer la prolactina, por ejemplo, existe un solo caso de un paciente de 18 años que presentó una elevación en la concentración de esta hormona

posterior a un episodio de crisis de ausencia; sin embargo la elevación fue sustancialmente menor a las presentadas en las crisis epilépticas tónico-clónico generalizadas (Bye et al., 1985); y este efecto no se ha reportado en otros pacientes con crisis de ausencia (Bilo et al., 1988; Wroe et al., 1989).

En la rata WAG/Rij se ha mostrado que la frecuencia de descargas espiga-onda disminuyó significativamente durante la mayor parte de la gestación, y presentó un incremento en los últimos dos días, sin embargo; durante los primeros días de lactancia disminuyeron su frecuencia (Tolmacheva et al., 2004). En otra investigación en el mismo modelo animal se mostró que la cantidad de las DEO se incrementa en los últimos tres días de gestación, volviendo a valores normales hasta los 12 a 18 días del periodo de lactancia (Kovács et al., 2017; véase Figura 9-A). En este estudio, sin embargo, se mostró que los momentos de amamantamiento de las crías, que favorecen la secreción de prolactina, incrementaron la cantidad de las descargas espiga-onda presentadas durante la primera hora de lactancia (Kovács et al., 2017; véase Figura 9-B). De manera discrepante, la administración intracerebroventricular de una dosis baja de prolactina disminuyó la frecuencia de las DEO (Kovács et al., 2017). Esto muestra que el rol específico de la prolactina en la fisiopatología de las crisis epilépticas y en especial de las crisis de ausencia está aún por determinarse.

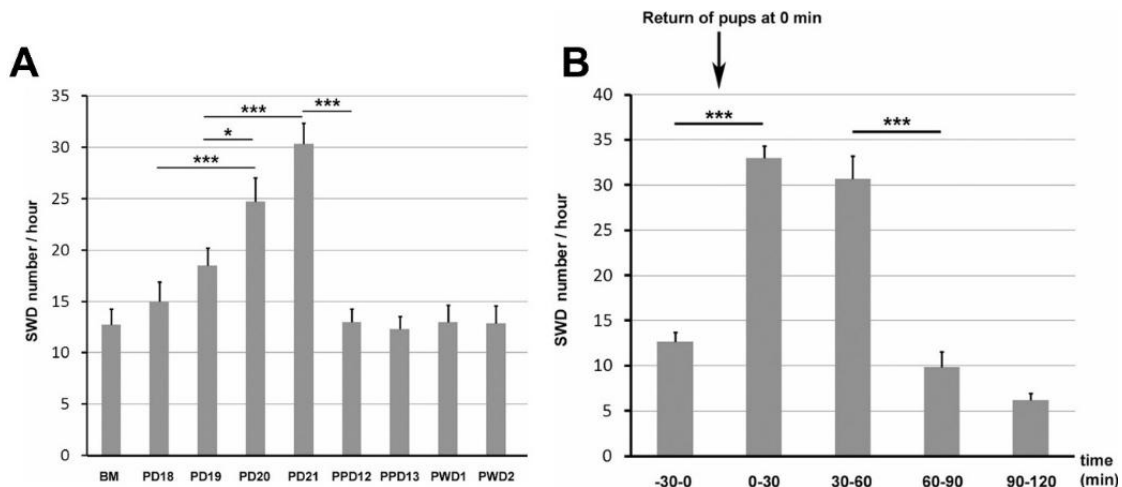


Figura 9. Modificación de la frecuencia de descargas espiga-onda en la rata WAG/Rij durante la preñez y la lactancia. A) La frecuencia de descargas espiga onda (SWD, de sus siglas en inglés) por hora se incrementó en los últimos días de embarazo (PD) en comparación con el periodo previo a la preñez (BM), posteriormente en los días postparto (PPD) y post-amamantamiento (PWD) volvió a tener una frecuencia similar a BM. **B)** El estímulo de succión durante el amamantamiento al regresar las crías a la madre incrementó la frecuencia de DEO durante los primeros 60 minutos. Modificada de Kovács et al., 2017.

5.3. La prolactina es una hormona pleiotrópica y neuroendócrina.

El descubrimiento de las propiedades lactogénicas de la adenohipófisis surgió en 1928 en el laboratorio de Bouin en la Universidad de Estrasburgo, Francia, cuando Stricker y Grueter investigaban la función gonadotrópica de esta glándula (Meites, 1988; Stricker y Grueter, 1928). Para este estudio inyectaron extractos de adenohipófisis en conejas adultas con pseudociestis y observaron la formación del cuerpo lúteo, así como la secreción de leche por las glándulas mamarias (Stricker y Grueter, 1928). Este descubrimiento inicial fue replicado por diversos investigadores, en hembras de animales de distintas especies incluyendo perros, vacas y cerdos (Meites, 1988; Turner, 1977). Debido a estas propiedades, al principio activo de la adenohipófisis le fueron propuestos varios nombres iniciales como luteotropina, hormona lactogénica o mamotropina (Lyons, 1937; Meites, 1988; Turner, 1977).

En 1933 el Dr. Oscar Riddle del Laboratorio Cold Spring Harbor en Nueva York logró por primera vez la extracción y purificación de la hormona estimulante de la lactancia obtenida de adenohipófisis de ovejas hembra (Riddle et al., 1933; Turner, 1977). Este extracto fue aplicado en los músculos pectorales de palomas domésticas diariamente durante 5 días, lo que produjo un incremento en el tamaño, así como la producción de leche del buche de estos animales. A esta hormona de la adenohipófisis, capaz de promover la lactancia se le otorgó el nombre, que se conserva hasta la fecha, de “prolactina” (PRL; Riddle et al., 1933). El bioensayo de buche de palomas domésticas para PRL se utilizó como un procedimiento estándar para cuantificar esta hormona durante los siguientes treinta años (Molitch, 2002).

5.3.1. Regulación de la producción y secreción de la prolactina.

Estudios de microscopía electrónica llevados a cabo a mediados del siglo pasado permitieron identificar las células productoras de PRL en la adenohipófisis (Farquhar, 1977; Farquhar y Rinehart, 1954). Estas células, denominadas lactotropas, tienen una forma ovoide o poligonal y en su interior se caracterizan por la presencia de múltiples gránulos secretores de 500 a 900 nm de diámetro (Farquhar, 1977; véase Figura 10). Estas células actúan como un mecanismo de almacenamiento de la hormona, mientras que células más pequeñas con una menor cantidad de gránulos son las que están secretando PRL de manera activa (Molitch, 2002).

Las células lactotropas, representan un 20% de las células en la adenohipófisis de los animales vertebrados, tanto de hembras como de machos, alcanzando hasta un 50% de la población celular total en las hembras durante el periodo del embarazo y lactancia, cuando muestran la mayor actividad secretora (Horseman y Gregerson, 2016; Lamberts y Macleod, 1990; Molitch, 2002). Este proceso hiperplásico durante el embarazo continúa durante varios meses en las mujeres en el periodo postparto, especialmente si se mantiene la lactancia (Binart, 2017; Molitch, 2002).

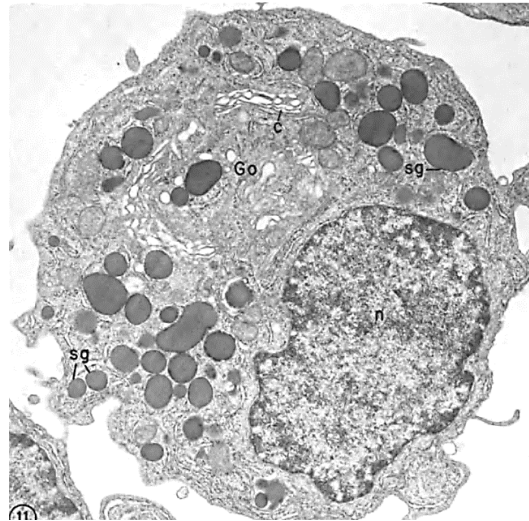


Figura 10. Célula lactotropa vista mediante microscopía electrónica. Se observa una célula redondeada con múltiples gránulos secretorios (sg) densos en el polo izquierdo de la célula, junto al núcleo (n) y en la región superior en asociación a las cisternas (c) del aparato de Golgi (Go). Modificada de Farquhar, 1977.

Durante la etapa fetal y en los primeros días de vida postnatal se ha mostrado que la secreción de PRL en la adenohipófisis depende casi en su totalidad de un tipo de células que producen además hormona del crecimiento (Frawley y Boockfor, 1991; Hoeffler et al., 1985). Estas células, conocidas como somatolactotropas o mamosomatotropas procederán a diferenciarse en células lactotropas por el efecto del estradiol y otros factores durante la etapa neonatal (Boockfor et al., 1986; Freeman et al., 2000). Durante la vida adulta la adenohipófisis continúa con cierta presencia de células somatolactotropas, que representan de un 8 hasta un 15% de la población celular y se ha propuesto que contribuyen al incremento de la cantidad de células lactotropas que se presentan durante el periodo gestacional (Grattan y Le Tissier, 2015; Porter et al., 1990). Las células somatolactotropas contienen gránulos secretorios con hormona del crecimiento, algunos con PRL y algunos tienen ambas hormonas en su interior (Molitch, 2002).

La PRL se produce además en diversos tejidos y órganos diana dentro del organismo, incluyendo la corteza cerebral, el hipocampo, el cerebelo, la médula espinal, el miometrio y endometrio uterino, así como en las glándulas mamarias (Freeman et al., 2000; Grattan y Le Tissier, 2015). Esta secreción extra hipofisiaria de PRL contribuye mínimamente a su concentración plasmática, ya que es una secreción local, con efectos autocrinos y paracrinos (Grattan y Le Tissier, 2015; Horseman y Gregerson, 2016). Adicionalmente, durante el periodo de embarazo, se ha descrito una producción de PRL por las células deciduales del endometrio uterino, que alcanza una concentración en el líquido amniótico diez a cien veces mayor que la concentración plasmática (Molitch, 2002). El grupo de

investigación de la Dra. Verónica Zaga del Instituto Nacional de Perinatología de México ha mostrado que la PRL placentaria posee efectos inmunomoduladores al inhibir la producción de citocinas proinflamatorias y favorece además la producción de progesterona (Flores-Espinosa et al., 2023).

Las células lactotropas, se diferencian de las demás células de la adenohipófisis por tener la capacidad de secretar su hormona de manera espontánea, sin requerir estimulación del hipotálamo (Dobolyi et al., 2020; Freeman et al., 2000). Esto fue originalmente demostrado por el Dr. John Everett de la Universidad Duke que realizó autotrasplantes de adenohipófisis en la cápsula renal en ratas para determinar la función luteotópica de la prolactina. Sus resultados mostraron que el cuerpo lúteo se mantuvo durante los ocho días de pseudociestis, y además, esta función se vio favorecida por la separación de la hipófisis del hipotálamo, ya que el cuerpo lúteo se mantuvo incluso hasta noventa días (Everett, 1954). Posteriormente se mostró que la técnica de trasplante de adenohipófisis podía mantener también la capacidad de lactancia en ratas (Cowie et al., 1960). De igual manera, el aislamiento de la hipófisis mediante la sección del tallo hipofisiario y su separación del hipotálamo mediante la colocación de una barrera plástica producía un incremento de la secreción de PRL por las células lactotropas con el consecuente aumento de la concentración plasmática de esta hormona (Chen et al., 1970; Kanematsu et al., 1979; Kanematsu y Sawyer, 1973).

Estos resultados mostraron que las células lactotropas no dependen de un factor liberador del hipotálamo, sino que produce un factor inhibitorio de la secreción de PRL, denominado *prolactin-inhibitory factor* (PIF; Grattan y Le Tissier, 2015). Las primeras observaciones de este PIF fueron descritas de manera independiente por el laboratorio del Dr. Joseph Meites de la Universidad Estatal de Michigan y por el Dr. Jean Pasteels de la Universidad Libre de Bruselas, al mostrar que la aplicación de extractos del hipotálamo en células lactotropas incubadas disminuye la producción y secreción de PRL (Grattan, 2015; Pasteels, 1962; Talwalker et al., 1963). Posteriormente, en la Universidad de Virginia el Dr. Robert MacLeod mostró mediante una serie de experimentos realizados *in vivo* en ratas hembra e *in vitro* en células incubadas de adenohipófisis de rata, que el PIF producido por el hipotálamo es la catecolamina denominada dopamina (DA; MacLeod et al., 1970).

La DA hipotalámica que se secreta hacia la adenohipófisis proviene de tres poblaciones neuronales: la región dorso medial y la región rostral del núcleo arcuato, así como la región rostral del núcleo periventricular (DeMaria et al., 1999; Grattan y Le Tissier, 2015). La DA producida en la región dorso medial del núcleo arcuato es secretada en la eminencia media y es transportada a la adenohipófisis mediante el sistema portal hipotálamo-hipofisiario, mientras que la DA de las regiones restantes se secreta hacia la neurohipófisis y el lóbulo intermedio de la hipófisis, llegando finalmente a las células

lactotropas mediante los vasos capilares cortos del sistema portal hipotálamo-hipofisiario (DeMaria et al., 1999; Fuxe, 1964; Goudreau et al., 1992; véase Figura 11).

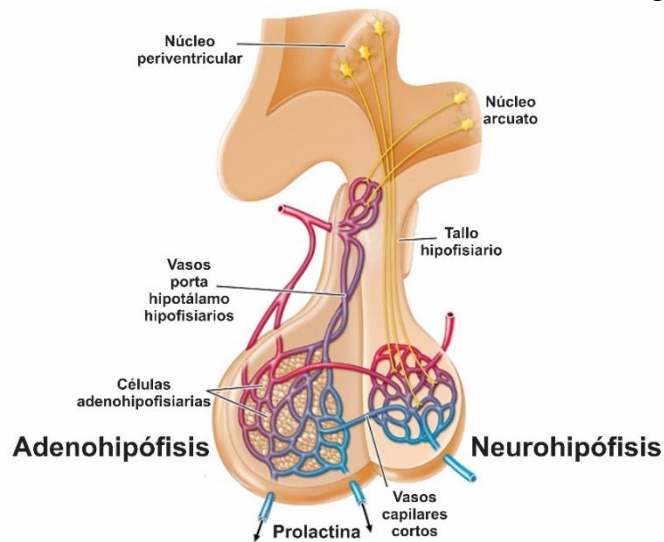


Figura 11. Control de la secreción de prolactina por la dopamina hipotalámica. Las neuronas del núcleo arcuato secretan dopamina en la eminencia media para transportarse a las células lactotropas por medio del sistema portal hipotálamo-hipofisiario, mientras que las neuronas del núcleo periventricular la liberan en la hipófisis posterior y llega hacia la hipófisis anterior a través de vasos capilares cortos. Modificada de Melmed y Jameson, 2018.

La secreción de PRL independiente de estímulos se debe a que estas células poseen canales de calcio activados por voltaje tipo T y tipo L (Gregerson, 2006; Lledo et al., 1990). La presencia de estos canales le permite a las células generar potenciales de acción dependientes de calcio de forma espontánea, incrementando de manera secundaria la concentración intracelular de este ion, lo que facilita la unión de las vesículas secretoras a la membrana celular y la secreción continua de PRL mediante exocitosis (Ingram et al., 1986; Van Goor et al., 2001).

Las células lactotropas expresan receptores para la DA de la familia D2 en su membrana celular, y a través de estos la DA hipotalámica produce un estado de hiperpolarización al inhibir la actividad de estos canales y facilitar la apertura de canales de K^+ , reduciendo así la secreción de PRL (Gregerson, 2003; Gregerson et al., 1994; Lledo et al., 1990; véase Figura 12 y 13). La DA además inhibe la transcripción del gen de PRL a nivel nuclear, reduciendo así la producción de la hormona (Ben-Jonathan y Hnasko, 2001; Elsholtz et al., 1991; Ishida et al., 2007; véase Figura 13).

La PRL secretada en las células lactotropas regula su propia secreción mediante un mecanismo de retroalimentación negativa actuando directamente sobre las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo (Grattan y Le Tissier, 2015). Esta hormona modifica el patrón de descarga basal de estas neuronas, produciendo la generación tónica de potenciales de acción (Brown et al., 2012), lo que produce el incremento en la secreción

de DA en la circulación portal (Demarest et al., 1986). A largo plazo la PRL favorece la expresión del gen para la tirosina-hidroxilasa, enzima que participa en la síntesis de DA, así como también favorece su fosforilación, ambos mecanismos culminan en un incremento de la síntesis de esta catecolamina (Arbogast y Voogt, 1991; Grattan y Le Tissier, 2015).

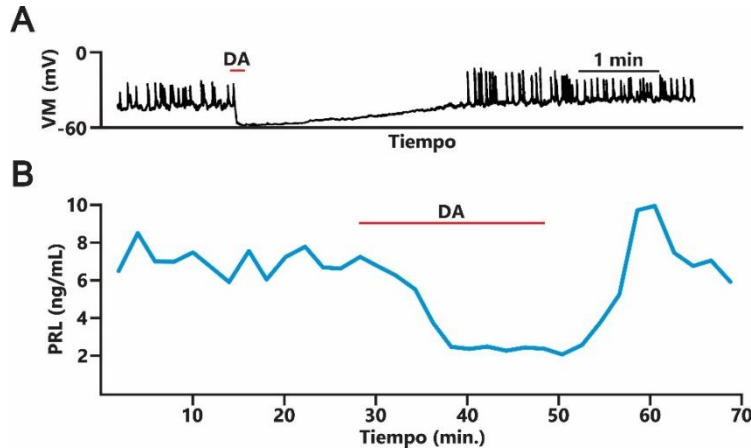


Figura 12. Efecto de la dopamina en la actividad eléctrica y secretora de las células lactotropas. A) Se muestra el potencial de membrana (VM) de una célula lactotropa que presenta múltiples despolarizaciones espontáneas, sin embargo, la aplicación breve de dopamina (DA) induce un estado de hiperpolarización prolongada hasta que la célula se recupera y produce despolarizaciones espontáneas nuevamente. **B)** Se muestra la fluctuación en la concentración de PRL producida por la secreción de las células lactotropas. Sin embargo, la aplicación de dopamina durante 20 minutos produce una reducción en la secreción de esta hormona, regresando posteriormente a su actividad basal. Figura A modificada de Gregerson et al., 1994; Figura B modificada de Lledo et al., 1990.

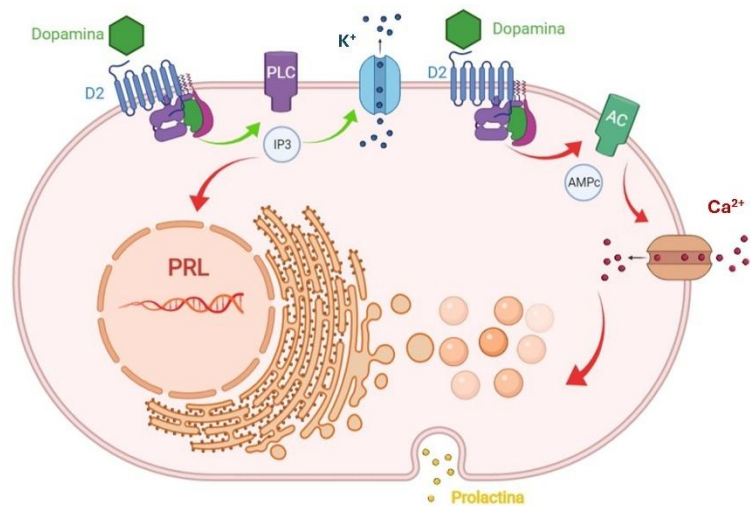


Figura 13. Inhibición de la secreción de PRL en las células lactotropas por la dopamina. La unión de la dopamina a su receptor de la familia D2 incrementa la actividad de la enzima fosfolipasa C (PLC), lo que incrementa la síntesis de trifosfato de inositol (IP3), el cual activa canales de K⁺ e induce hiperpolarización celular y además inhibe la síntesis de prolactina (PRL). El receptor tipo D2 también inhibe la actividad de la enzima adenilato ciclasa (AC), lo que reduce la concentración del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) e inactiva a los canales de Ca²⁺, lo que impide la despolarización y disminuye la fusión de las vesículas con

la membrana celular, teniendo como último efecto la disminución en la secreción de prolactina. Las flechas verdes indican incremento de la actividad, las flechas rojas indican disminución de la actividad. Elaborada a partir de Ben-Jonathan y Hnasko, 2001.

5.3.2. Estructura de la prolactina.

La prolactina es una hormona peptídica cuya estructura consta de una sola cadena de 199 aminoácidos con tres puentes disulfuro entre sus seis residuos de cisteína y cuenta con un peso molecular de 23,000 Da (Freeman et al., 2000; Grattan y Le Tissier, 2015; véase Figura 14). La descripción inicial de la estructura química de la PRL se debe al Dr. Choh Hao Li de la Universidad de California, que durante más de treinta años realizó una serie de experimentos en extractos de adenohipófisis de oveja para conocer las propiedades físicas y químicas de esta hormona (Li, 1980; Li et al., 1970). Posteriormente se describió en bovinos (Wallis, 1974), porcinos (Li, 1976) y en seres humanos (Shome y Parlow, 1977), en quienes posee el mismo número de aminoácidos, con una homología de un 75 a un 80%, mientras que en roedores consiste de 197 aminoácidos, con una homología respecto al ser humano de un 60% (Cooke et al., 1980; Kohmoto et al., 1984; Sinha, 1995).

En el caso del ser humano, el gen que codifica para la PRL se localiza en el cromosoma 6 y está compuesto de cinco exones y cuatro intrones con una longitud mayor a 10,000 pares de bases (Owerbach et al., 1981). Este gen junto con el gen de la hormona del crecimiento y el gen del lactógeno placentario derivan de un gen ancestral común que divergió hace más de cuatrocientos millones de años (Binart, 2017; Molitch, 2002). El ácido desoxirribonucleico (ADN) complementario de la PRL codifica para una prehormona de 227 aminoácidos, incluyendo su péptido señal de 28 aminoácidos (Cooke et al., 1981). Después de la escisión del péptido señal del extremo N-terminal la PRL se pliega en su estructura terciaria que consta de cuatro dominios de α -hélice dispuestos de manera antiparalela (Horseman y Gregerson, 2016; Li, 1980; véase Figura 14).

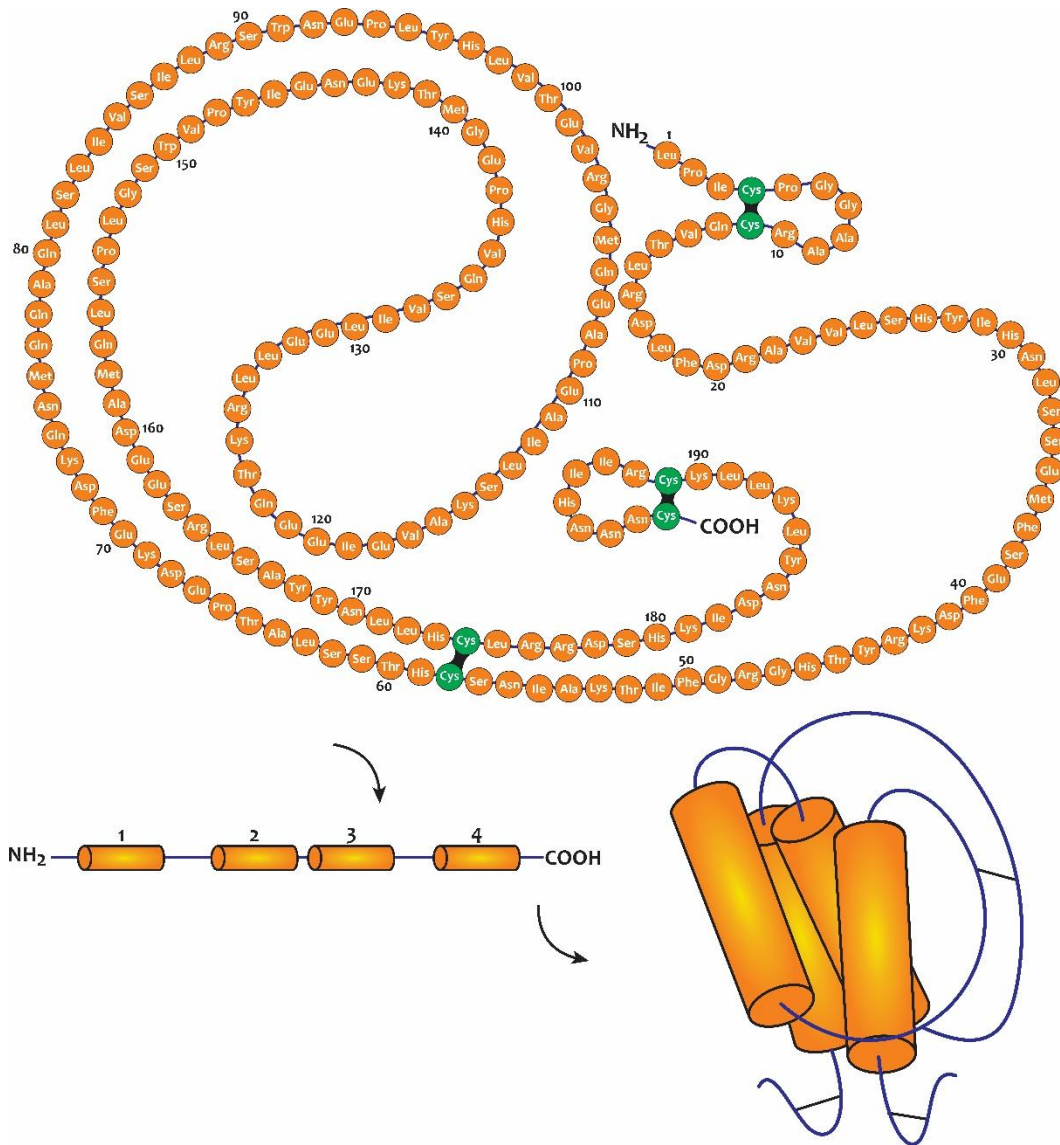


Figura 14. Estructura de la prolactina humana. Se muestra que la prolactina consiste en una cadena peptídica de 199 aminoácidos y consta de tres puentes disulfuro entre sus residuos de cisteína (resaltados en color verde) en las posiciones Cis4-Cis11, Cis58-Cis174, y Cis191-Cis199. Su estructura terciaria consiste en la formación de cuatro dominios de α -hélice unidos por cadenas de aminoácidos. NH₂: extremo amino-terminal; COOH: extremo carboxilo terminal. Elaborada a partir de los datos de Li et al., 1970, Cooke et al., 1981 y Horseman & Gregerson, 2016.

Se ha descrito además que la escisión proteolítica de la PRL puede generar variantes de 14 a 16 kDa capaces de presentar actividad biológica (Freeman et al., 2000; Mittra, 1980). La escisión se lleva a cabo en la adenohipófisis por enzimas como la catepsina D, la calicreína y metaloproteinasas de matriz extracelular (Clapp et al., 2006a; Freeman et al., 2000). La Dra. Carmen Clapp del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México ha mostrado que estas prolactinas escindidas tienen la capacidad de inhibir la angiogénesis y promover la regresión vascular de manera fisiológica y en

condiciones patológicas, motivo por el que a estos fragmentos de la PRL les ha denominado vasoinhibinas (Clapp et al., 2006b, 1993; Macotela et al., 2006).

5.3.3. Patrones de secreción de la prolactina.

La concentración sérica de PRL presenta múltiples variaciones dependiendo de la edad, el sexo y el estado fisiológico en que se encuentre el organismo (Freeman et al., 2000; Grattan y Le Tissier, 2015). En el ser humano la PRL puede ser detectada en la adenohipófisis desde la semana siete del desarrollo intrauterino, presentando un aumento en su producción durante toda la etapa fetal (Aubert et al., 1975). De las 12 a las 24 semanas de gestación la concentración fetal de PRL se mantiene alrededor de los 20 ng/mL, para posteriormente incrementarse de manera progresiva alcanzando una concentración de entre 400 y 500 ng/mL en las últimas semanas de embarazo (Aubert et al., 1975; Winters et al., 1975; véase Figura 15-A).

En el nacimiento la PRL mantiene una concentración plasmática alta de 200 a 250 ng/mL que tiende a disminuir drásticamente durante la primer semana de vida postnatal y posteriormente continua descendiendo hasta alcanzar un promedio de 10 ng/mL al finalizar el primer año de vida, (Ehara et al., 1975; Guyda y Friesen, 1973). A partir del segundo año de vida y hasta los 13 años, previo a la etapa de la pubertad la PRL plasmática mantiene una concentración de 5 a 10 ng/mL, sin presentar diferencias entre hombres y mujeres (Gässler et al., 2000; Guyda y Friesen, 1973). Posteriormente la concentración de PRL tiende a ser mayor en las mujeres respecto a los hombres, desde la pubertad y durante la etapa adulta, con un promedio de 10 ng/mL en hombres y 15 ng/mL en mujeres (Ehara et al., 1975; Thorner et al., 1977; Wiedemann y Jonetz-Mentzel, 1993; véase Figura 15-B). La concentración plasmática de PRL tiende a disminuir alrededor de un cincuenta por ciento después de la menopausia en mujeres, mientras que en hombres disminuye en un porcentaje similar posterior a los sesenta años (Balint-Perić y Prelević, 1997; Iranmanesh et al., 1999).

En el caso de la rata se han podido localizar una mínima cantidad de células en la adenohipófisis que expresan PRL en el día fetal 16, tendiendo a incrementarse hacia el nacimiento y los primeros días de vida postnatal (Hooghe-Peters et al., 1988; Sétáló y Nakane, 1976). En el día 5 postnatal el porcentaje de células en la adenohipófisis que producen PRL es de alrededor del 5 % en ambos sexos, con un incremento progresivo hasta un 54% en las hembras durante el proestro y un 37% en los machos en el día 80 postnatal (Chen, 1987). De manera concordante, la concentración de esta hormona incrementa desde el nacimiento en ambos sexos, sin embargo, las hembras muestran una concentración mayor respecto a los machos a partir del día 21 y hasta la pubertad (Becú y Libertun, 1982; Döhler y Wuttke, 1975, 1974).

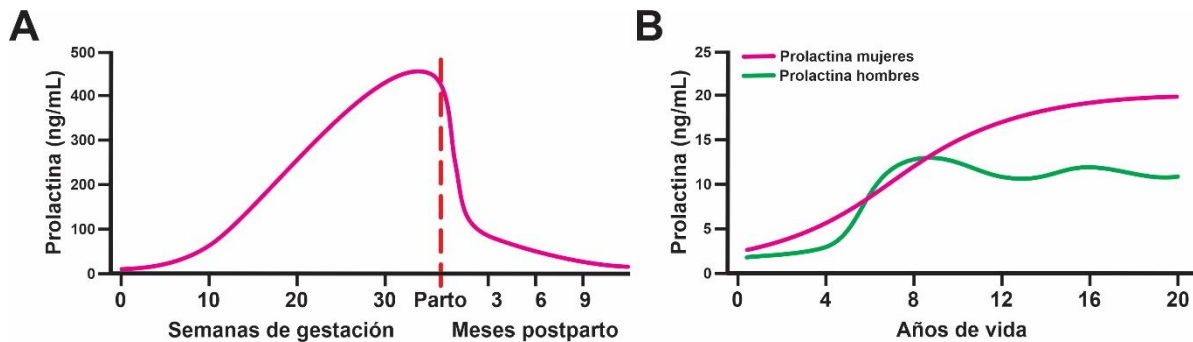


Figura 15. Concentración sérica de prolactina en distintas etapas de la vida. A) La prolactina en el suero fetal se incrementa de manera progresiva hasta un poco antes del momento del parto, posteriormente tiende a disminuir en los primeros días postparto y hacia el primer año de vida. **B)** La prolactina mantiene una concentración basal similar entre mujeres y hombres en los primeros años de vida, sin embargo, posterior a la pubertad y en la etapa adulta tenderá a tener una mayor concentración sérica en mujeres respecto a hombres. Panel A elaborado a partir de Aubert et al., 1975 & Guyda y Friesen, 1973; Panel B elaborado a partir de Guyda y Friesen, 1973 & Ehara et al., 1975.

Mientras que la mayor cantidad de células productoras de PRL en las hembras podría contribuir al dimorfismo sexual en la concentración sérica de esta hormona (Becú-Villalobos et al., 1992), se ha planteado también que los distintos factores que modulan la actividad de las células lactotropas pueden contribuir a este patrón dimórfico (Abeledo-Machado et al., 2023; Becú-Villalobos et al., 1992). Por ejemplo, Cherepanov y cols. (2024) mostraron que, a nivel hipotalámico, las hembras tienen una menor cantidad de células dopaminérgicas activas de manera espontánea en comparación con los machos. Esta actividad neuronal más baja permite que las células lactotropas tengan una menor inhibición y, por tanto, se incrementa la concentración sérica de PRL (Cherepanov et al., 2024). De manera similar, la activina y el factor de crecimiento transformante $\beta 1$, dos factores que disminuyen la capacidad secretora de las células lactotropas, tienen una actividad mayor en los machos adultos respecto a las hembras (Abeledo-Machado et al., 2020; Faraoni et al., 2020).

5.3.3.1. El patrón circadiano de la secreción de prolactina

Debido a los valores obtenidos de la concentración plasmática en niños y adultos, se ha establecido de forma general que el valor normal de PRL en sangre en seres humanos debe ser menor a 15 ng/mL (Javorsky et al., 2012). Sin embargo, se ha mostrado que la PRL presenta una secreción pulsátil y variable a lo largo del día (Morris et al., 2012). Los mamíferos presentan una secreción circadiana de PRL, en la que la concentración más baja, o el nadir, ocurre durante el periodo de vigilia; mientras que, durante el periodo de sueño se presenta un incremento progresivo en la concentración plasmática, alcanzando un pico máximo de secreción en las últimas horas del sueño (Sassin et al., 1972; Spiegel et al., 1994). Esta secreción circadiana de PRL parecería estar controlada por el núcleo supraquiasmático, ya que la supresión del sueño en humanos no modifica el patrón de

secreción, mientras que las lesiones realizadas en este núcleo hipotalámico en ratas los abolen (Bethea y Neill, 1980; Waldstreicher et al., 1996).

5.3.3.2. Patrón de secreción de la prolactina en el ciclo ovárico.

La secreción de PRL en las hembras de los mamíferos varía ampliamente durante los distintos estados reproductivos (Freeman et al., 2000; Gregerson, 2006). En roedores el ciclo ovárico tiene una duración de 4 a 5 días y consta de cuatro fases consecutivas: proestro, estro, metaestro y diestro (Levine, 2015; Long y Evans, 1922). En la tarde de la fase de proestro, que corresponde al periodo preovulatorio, se produce un aumento sustancial de la secreción de PRL (Arbogast y Ben-Jonathan, 1988; Freeman et al., 2000; véase Figura 16-A). Este incremento de PRL inicia en forma de un pico agudo, alcanzando los 100 ng/mL, seguido de una meseta prolongada de 40 a 60 ng/mL que se extiende hasta la mañana de la fase de estro (Arbogast y Ben-Jonathan, 1988; Butcher et al., 1974). Posteriormente la concentración de PRL disminuye a sus niveles basales y se mantiene desde la tarde de la fase de estro hasta la mañana del siguiente proestro (Butcher et al., 1974; Freeman et al., 2000).

Los estudios realizados por el Dr. Jimmy D. Neill en la Universidad Emory en Atlanta mostraron que el incremento de PRL durante el proestro se debe a la acción del 17- β estradiol, ya que el bloqueo de sus efectos mediante la administración de anticuerpos durante el diestro inhibe el pico de PRL; mientras que, la administración de esta hormona esteroidea en ratas ovariectomizadas produce un patrón similar de secreción de PRL (Neill, 1972; Neill et al., 1971). Este efecto se debe a que el estradiol estimula directamente la producción de PRL en las células lactotropas de la adenohipófisis (Christian y Morris, 2002; Scully et al., 1997). Adicionalmente se ha mostrado que el estradiol inhibe la actividad de las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo y reduce la secreción de DA, favoreciendo la liberación de PRL (Arita y Kimura, 1987; DeMaria et al., 2000). En las mujeres la PRL mantiene una concentración basal similar a lo largo del ciclo menstrual, presentando únicamente un incremento en la concentración plasmática de PRL durante la fase folicular previa a la ovulación (Djahanbakhch et al., 1984; Erruo et al., 1992; Vekemans et al., 1977; véase Figura 16-B).

5.3.3.3. Patrón de secreción de prolactina en el embarazo y la lactancia

La PRL presenta fluctuaciones en su concentración a lo largo del embarazo en todos los mamíferos, sin embargo, los patrones de secreción varían dependiendo de la especie (Phillipps et al., 2020). Descrito inicialmente por Stricker y Grueter en 1928 en conejas y corroborado posteriormente en roedores y en diversos animales, esta hormona participa en el mantenimiento de la viabilidad del cuerpo lúteo, una vez que se presenta la fecundación, para la secreción adecuada de progesterona en los primeros días del embarazo (Murphy y Rajkumar, 1985; Phillipps et al., 2020).

En el caso de los roedores la PRL es el principal factor responsable del mantenimiento de las funciones secretoras del cuerpo lúteo (Murphy y Rajkumar, 1985; Smith et al., 1975). La estimulación vagino-cervical durante el apareamiento produce un reflejo neuroendócrino que genera la secreción de PRL diaria en dos etapas diferentes del día (Grattan y Le Tissier, 2015; Gunnet y Freeman, 1983). La primera sucede al final de la fase de luz, con un incremento en la concentración de esta hormona de 5 a 10 veces respecto a la concentración basal, regresando a niveles basales al inicio de la fase de oscuridad (Freeman et al., 1974; Gunnet y Freeman, 1983). Posteriormente al final de la fase de oscuridad se produce un segundo incremento en la secreción de PRL que se mantiene hasta las primeras etapas de la fase de luz (Freeman et al., 1974; Gunnet y Freeman, 1983). Este patrón de secreción dual se mantiene durante los primeros diez días de preñez de la rata, permitiendo la viabilidad del cuerpo lúteo y posteriormente tiende a reducir su concentración durante el resto de la gestación, debido a la secreción de progesterona desde la placenta (Phillipps et al., 2020; véase Figura 16-A).

La reducción de la secreción de PRL se debe a que para esta etapa del embarazo la placenta comienza la producción de dos hormonas estructuralmente similares a la PRL denominadas lactógenos placentarios I y II (PL-I y PL-II) (Forsyth, 1994; Grattan y Le Tissier, 2015). El PL-I comienza a producirse hacia el día 8 del embarazo y alcanza su pico máximo de secreción durante los días 12 y 13, con un cese de su producción hacia el día 15 de embarazo (Robertson y Friesen, 1981). El PL-II inicia su producción hacia el día 10 del embarazo, con una secreción continua y progresiva hasta el momento del parto (Robertson et al., 1982; Robertson y Friesen, 1981). Debido a que estas hormonas actúan sobre el receptor de PRL, en el hipotálamo generan el mismo mecanismo de retroalimentación negativa sobre esta hormona, produciendo una mayor secreción de DA y por tanto la supresión en la producción de PRL por las células lactotropas (Grattan y Le Tissier, 2015).

En las horas previas al momento del parto se produce nuevamente un pico de secreción transitoria de PRL y posterior al momento del parto la ausencia de PL-I y II permite una elevación sostenida de la concentración de PRL durante los 21 días del periodo de lactancia (Amenomori et al., 1970; Taya y Sasamoto, 1981). En este periodo, durante los momentos de amamantamiento de las crías se produce un reflejo neuroendócrino consistente en que el estímulo de succión del pezón produce un incremento en la producción de PRL por las células lactotropas, siendo el estímulo más potente conocido en mamíferos para incrementar la secreción de PRL (Amenomori et al., 1970; Grattan y Le Tissier, 2015; Phillipps et al., 2020; véase Figura 16-A).

En las mujeres, en los días posteriores a la implantación del blastocisto en el endometrio uterino, las células del sincitiotrofoblasto producen la hormona gonadotropina coriónica humana que suple la función luteotrópica de la PRL (d’Hauterive et al., 2022; Goodman, 2009). Por tanto, el patrón de secreción durante el embarazo es diferente al presentado

en otras especies de mamíferos, la PRL presenta una secreción que incrementa de manera progresiva a lo largo del embarazo alcanzando el pico máximo en el momento del parto (Goodman, 2009; Tyson et al., 1972; véase Figura 16-B). Posteriormente, durante el periodo de lactancia la concentración plasmática de PRL se mantiene elevada con un descenso gradual, alcanzando las concentraciones basales hasta después de 180 días postparto (Battin et al., 1985). El estímulo de succión del pezón de la madre durante el amamantamiento produce un reflejo neuroendócrino similar a los roedores dando como resultado un incremento de tres a cinco veces en la secreción de PRL por las células lactotropas, con una duración promedio de tres horas (Molitch, 2002; Noel et al., 1974; Tyson et al., 1972).

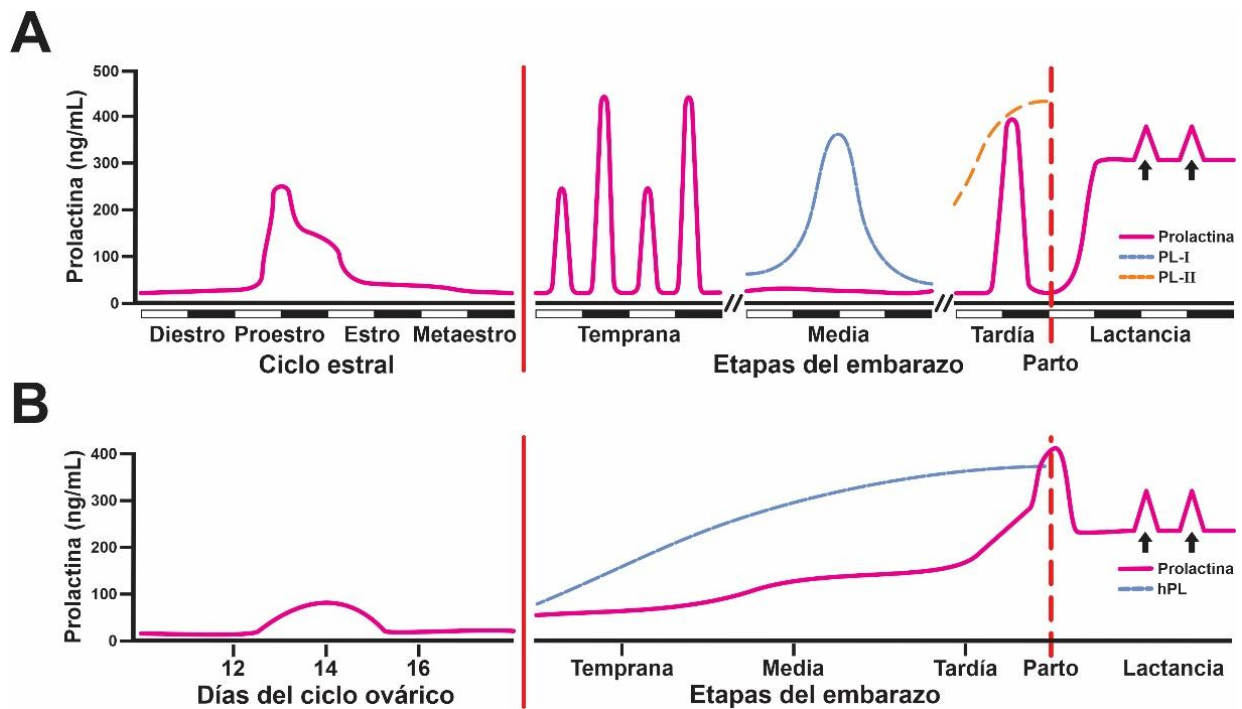


Figura 16. Patrones de secreción de la prolactina durante el ciclo estral, el embarazo y la lactancia
A) En la rata hembra, durante el ciclo estral, la prolactina presenta un pico de secreción al final de la fase de proestro que se mantiene hasta el inicio de la fase de estro; en los primeros días del embarazo se presentan dos picos de secreción cada día, uno durante la fase de luz y uno en la fase de oscuridad; en la etapa media se suprime la secreción de prolactina debido a la secreción de lactógeno placentario I (PL-I) que alcanza su pico máximo en esta etapa; hacia el final del embarazo comienza la secreción de lactógeno placentario II (PL-II) que alcanza su pico máximo en el momento del parto, la prolactina presenta un pico de secreción en este mismo periodo; finalmente en la lactancia la prolactina se mantiene elevada y muestra picos de secreción asociados con el amamantamiento de las crías (flechas negras). **B)** En la mujer se muestra un incremento de secreción de prolactina previo al día de la ovulación el día 14 del ciclo ovárico; en el embarazo la secreción de prolactina se incrementa de manera progresiva alcanzando el pico máximo en el momento del parto, una situación similar presenta el lactógeno placentario humano (hPL); durante la lactancia la prolactina se mantiene elevada y muestra picos de secreción asociados al amamantamiento (flechas negras). Modificada de Phillipps et al., 2020.

La secreción incrementada de PRL tanto en hembras de roedores como en mujeres muestra que el mecanismo de retroalimentación negativa de esta hormona presenta modificaciones durante el periodo de embarazo y la lactancia (Phillipps et al., 2020). El Dr. David Grattan de la Universidad de Otago en Nueva Zelanda ha contribuido al entendimiento de este fenómeno, al mostrar que durante estas etapas las neuronas dopaminérgicas de la región tuberoinfundibular presentan una reducción en la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa y en la secreción de DA (Romanò et al., 2013; Yip et al., 2019). Sin embargo, estas neuronas continúan presentando el mismo incremento en la frecuencia de potenciales de acción que las hembras no preñadas y los machos en presencia de PRL (Romanò et al., 2013). Se ha mostrado que un subgrupo de estas neuronas presenta una transición del fenotipo dopaminérgico al de producción de Met-enkefalina, siendo este proceso dependiente de PRL (Yip et al., 2019). La Met-enkefalina es un opioide endógeno que tiene la capacidad de inhibir la actividad de las neuronas dopaminérgicas (Zhang y van den Pol, 2015), por lo que la propuesta actual es que durante la lactancia la PRL favorece su propia secreción, al modificar el fenotipo de estas neuronas inhibiendo el mecanismo de retroalimentación negativa, lo que permite mantener una concentración plasmática elevada durante el embarazo y la lactancia (Phillipps et al., 2020; Yip et al., 2019).

5.3.4. Mecanismo de acción de la prolactina.

La PRL posee un receptor propio localizado en la membrana celular de los tejidos diana, a través del cual media sus funciones intracelulares (Abramicheva y Smirnova, 2019; Freeman et al., 2000). Este receptor pertenece a la familia de receptores tipo I de citocinas, los cuales carecen de actividad cinasa intrínseca, por lo que son dependientes de cinasas intracelulares como mediadores de la señal (Bugge et al., 2016; Liongue y Ward, 2007). El receptor de PRL es una proteína de 598 aminoácidos y una masa molecular de 66.9 kDa (Molitch, 2002). Esta proteína posee tres dominios, un dominio extracelular que permite la unión de esta hormona, un dominio transmembranal que participa en el anclaje y la dimerización del receptor, y un dominio intracelular a través del cual se median las acciones intracelulares de la PRL (Ben-Jonathan et al., 2008). La PRL tiene una alta afinidad por su receptor, con una constante de disociación de 10^{-10} mol/L y la saturación media del receptor ocurre con una concentración hormonal de 7 ng/mL (Bole-Feysot et al., 1998).

Existen diversas isoformas del receptor que se generan por empalmes alternativos del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que difieren en la longitud de su dominio intracelular (Ben-Jonathan et al., 2008; Trott et al., 2003). En el caso de la rata existen tres isoformas, una larga, una intermedia y una corta, mientras que el ser humano posee cinco: un receptor de cadena larga, uno de cadena intermedia y dos isoformas cortas y además un receptor soluble que posee únicamente el dominio extracelular (Abramicheva y Smirnova, 2019; Trott et al., 2003). El receptor largo se ha propuesto como el receptor

principal que media las acciones de la PRL, para su activación se requiere la formación de un heterotrímero compuesto de dos receptores de PRL unidos entre sí y unidos cada uno a la hormona (Abramicheva y Smirnova, 2019; Bouilly et al., 2012). La activación del receptor intermedio tiene efectos similares al receptor largo, aunque no se han descrito ampliamente las vías de señalización involucradas, mientras que las isoformas cortas pueden activar vías de señalización similares al receptor largo o actuar como un inhibidor de la señal de PRL al formar un heterodímero no funcional con el receptor largo (Abramicheva y Smirnova, 2019; véase Figura 17).

La unión de la PRL a su receptor puede activar tres vías principales de señalización intracelular, la vía Jak-STAT (del inglés Janus kinase-Signal transducer and activator of transcription), la vía de la fosfoinositol 3-cinasa-proteína cinasa B (PI3K-Akt/PKB), y la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), todas las vías culminan con modificaciones en la transcripción del ADN que conlleva a la síntesis de proteínas que promueven la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (Abramicheva y Smirnova, 2019; Bernard et al., 2015; Bouilly et al., 2012; véase Figura 17).

Las distintas isoformas del receptor de PRL se encuentran expresadas en la mayoría de los órganos y tejidos del cuerpo de los mamíferos, incluyendo el sistema nervioso y el sistema endócrino, así como los aparatos cardiorrespiratorio, gastrointestinal, reproductivo y musculoesquelético, e incluso la piel y el tejido adiposo (Aoki et al., 2019; Ben-Jonathan y Hugo, 2015; Bole-Feysot et al., 1998; véase Tabla 3 y Figura 18). En la mayoría de los tejidos en el organismo de los vertebrados la isoforma predominante es el receptor largo de PRL; mientras que el receptor corto es la forma que se expresa en mayor proporción en órganos como el hígado y el riñón (Bole-Feysot et al., 1998; Nagano y Kelly, 1994). La cantidad de receptores en los distintos aparatos y sistemas además presenta un dimorfismo sexual y se modifica durante las distintas etapas reproductivas en los mamíferos (Nagano y Kelly, 1994; Pi y Voogt, 2002; Salais-López et al., 2018).

5.3.5. Funciones de la prolactina en el organismo.

A partir del aislamiento de la PRL en 1933 se llevaron a cabo diversos experimentos en los siguientes años para analizar los mecanismos mediante los cuales esta hormona favorecía la lactancia (Meites, 1988). Los trabajos realizados en las siguientes dos décadas por el Dr. Charles Turner de la Universidad de Missouri y el Dr. Joseph Meites de la Universidad del Estado de Michigan mostraron que la PRL favorece el crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria en distintos mamíferos, así como la producción de leche por estas glándulas (Meites, 1988; Turner, 1977).

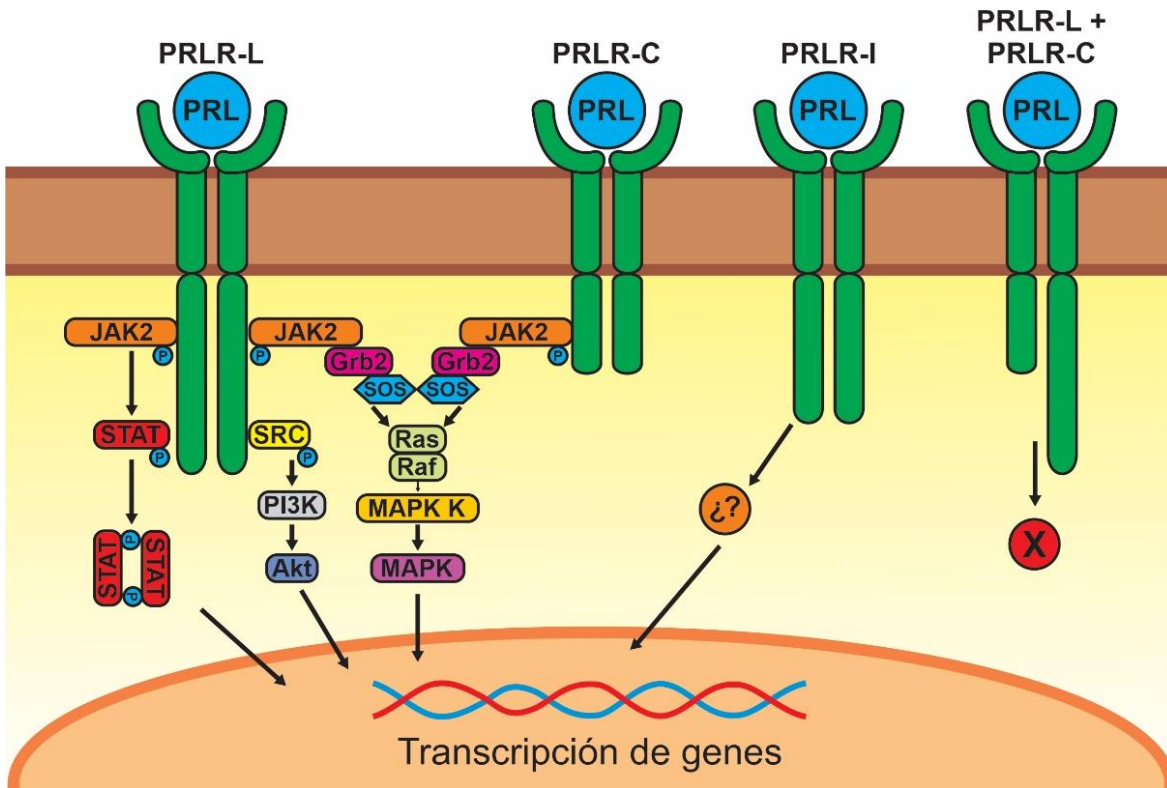


Figura 17. Vías de señalización intracelular de la prolactina (PRL). Se muestran las distintas isoformas del receptor de prolactina, del lado izquierdo se pueden observar las vías activadas por el receptor largo (PRLR-L), incluyendo la vía cinasa Janus 2 (Jak2) - Proteínas transductoras de señal y activadoras de transcripción (STAT) la cascada de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K); y la cascada de señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Todas las vías culminan con la transcripción génica para síntesis de nuevas proteínas. La activación del receptor corto (PRLR-C) genera la activación de la vía MAPK, mientras que la activación del receptor intermedio (PRLR-I) genera transcripción de genes a través de vías desconocidas. La unión de un PRLR-C y un PRLR-L impide que se lleve a cabo la señalización intracelular. SRC: secuencia de cinasas, Akt: proteína cinasa B, Grb2: receptor del factor de crecimiento 2, SOS: factores de intercambio de nucleótidos, RAS: proteína asociada a sarcoma de rata, Raf: quinasa de fibrosarcoma acelerado rápidamente, MAPK K: quinasa de MAPK. Elaborada a partir de Bernard et al., 2015 & Ramos-Martinez et al., 2021.

Sin embargo, Howard Bern y Charles Nicoll de la Universidad de California, entre otros investigadores, realizaron estudios sobre la fisiología comparada de la prolactina en distintas especies de vertebrados, mostrando que esta hormona se encuentra presente en la mayoría de estos animales sin una especialización filogenética para regular un solo proceso fisiológico, sino que participa en diversos aspectos de la función y organización de los vertebrados (Bern y Nicoll, 1968; Riddle, 1963; véase Figura 19).

Hasta mayo de 1971 se habían logrado identificar 82 funciones de la PRL con una importancia fisiológica relevante en los distintos vertebrados (Nicoll y Bern, 1972). Pero, a finales del siglo pasado, el Dr. Paul Kelly del Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica en Francia realizó la última compilación de las funciones de esta hormona,

mostrando que la PRL es una hormona altamente versátil, con más de trescientas funciones independientes en diversos tejidos de los vertebrados, principalmente relacionadas con la reproducción, el metabolismo, el desarrollo, la inmunidad y la regulación del estado hidroelectrolítico, además de sus distintos efectos en el sistema nervioso central (Bole-Feysot et al., 1998; Stewart y Marshall, 2022; véase Tabla 4).

Tabla 3. Distribución del receptor de PRL en los mamíferos.

Tejido	Nivel de expresión	Tejido	Nivel de expresión
Papilas gustativas	++	Adenohipófisis	+++
Glándulas salivales	++++	Glándula mamaria	++
Esófago	+	Tejido adiposo	+
Estómago	++	Iris	++
Intestino delgado	+++	Retina	+
Intestino grueso	+++	Riñón	+++
Hígado	+++	Vejiga urinaria	++
Vesícula biliar	+	Cuerpo lúteo	++++
Bazo	+	Folículos ováricos	++
Timo	+	Trompas de Falopio	++
Tráquea	+/-	Útero	+++
Pulmón	+/-	Vagina	++++
Corazón	+	Células de Leydig	+++
Folículos pilosos	+++	Túbulos seminíferos	+/-
Tiroides	++++	Epidídimo	+++
Corteza de glándula adrenal	++++	Vesícula seminal	+++
Médula de glándula adrenal	+++	Próstata	++++
Islotes de Langerhans	++++		

+/-: 0-5 células/mm²; +: 5-50 células/mm²; ++: 50-500 células/mm²;

+++: 500–5000 células/mm²; ++++: >5000 células/mm².

Modificada de Aoki et al., 2019.

La PRL difiere de la mayoría de las hormonas, al no tener sus acciones dirigidas a un solo tejido diana, sino que actúa sobre la mayoría de los órganos del cuerpo, con una mayor cantidad de funciones que el resto de las hormonas adenohipofisarias (Grattan y Kokay, 2008; Horseman y Gregerson, 2014). Esto ha generado que se nombre a la PRL como una hormona pleiotrópica, es decir, que proviene de un único gen que controla distintos efectos fenotípicos en el organismo sin una relación aparente entre ellos (Grattan y Kokay, 2008). A finales del siglo pasado el desarrollo de modelos animales carentes de un gen o ‘*knock-out*’ (KO) para PRL y su receptor mostraron que esta hormona es esencial para la reproducción en ambos sexos y fundamental para el desarrollo de la glándula mamaria y el proceso de lactancia, sin embargo, otros sistemas no parecieron verse afectados en primera instancia (Horseman et al., 1997; Ormandy et

al., 1997). Por tanto, algunos autores han propuesto que la PRL es una hormona adaptativa que, al no especializarse en un solo proceso fisiológico, adquirió funciones en el control de mecanismos que fueron emergiendo en el proceso evolutivo de los vertebrados, contribuyendo así a la diversificación de sus funciones (Grattan y Le Tissier, 2015; Nicoll y Bern, 1972).

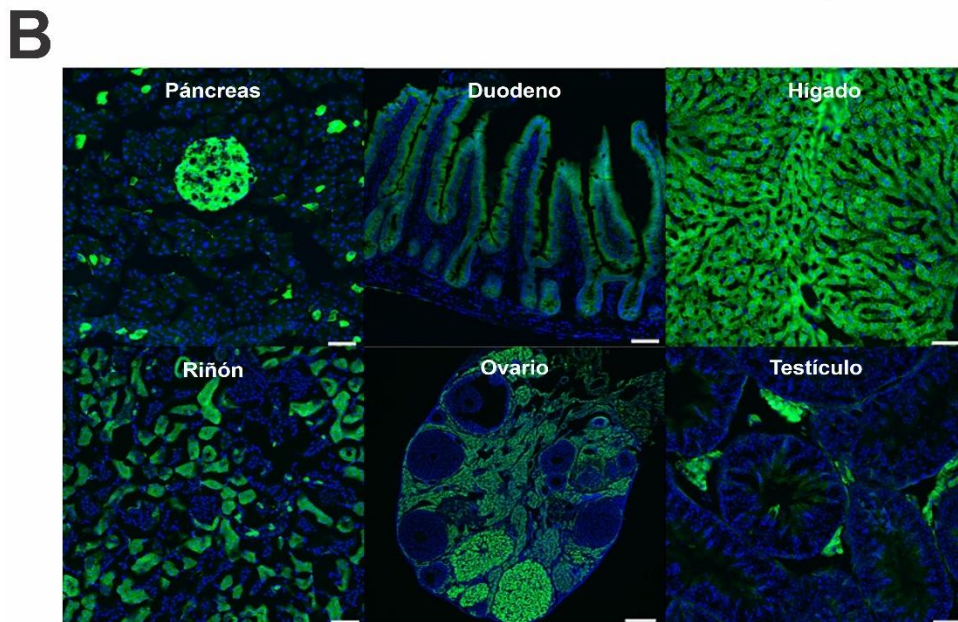
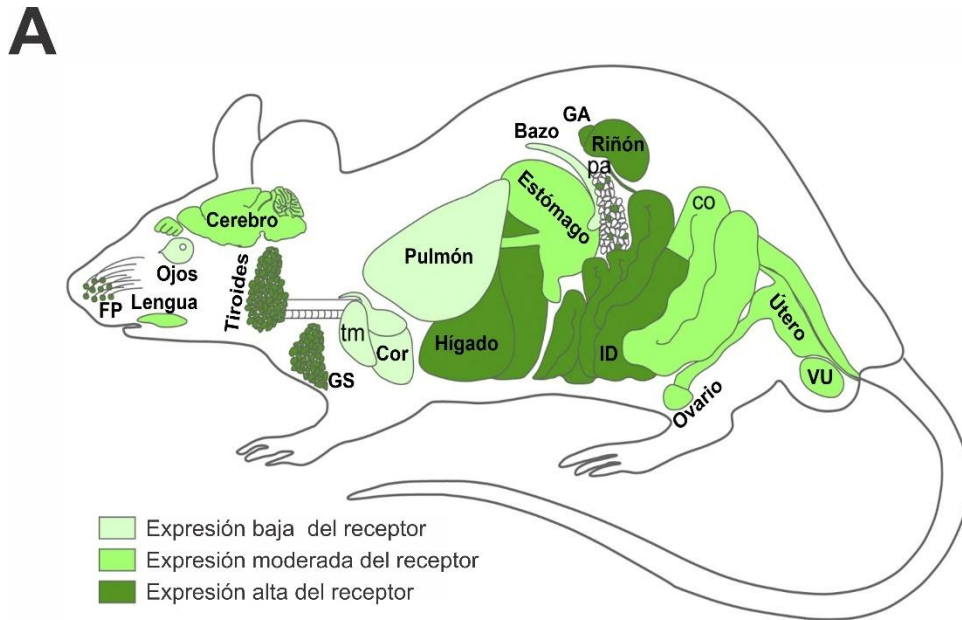


Figura 18. Expresión del receptor de prolactina en la rata. A) Se muestra la cantidad de células que expresan el receptor de PRL en distintos órganos de la rata hembra, co: colon; Cor: corazón; FP: folículo piloso; GA: glándula adrenal; GS: glándula salival; ID: intestino delgado; pa: páncreas; tm: timo; VU: vejiga urinaria. **B)** Ejemplos de la expresión del receptor de PRL en distintos tejidos, las células que expresan el receptor se visualizan de color verde fluorescente. Barra de escala: 200 μ m para ovario y 50 μ m para el resto de los tejidos. Modificada de Aoki et al., 2019.

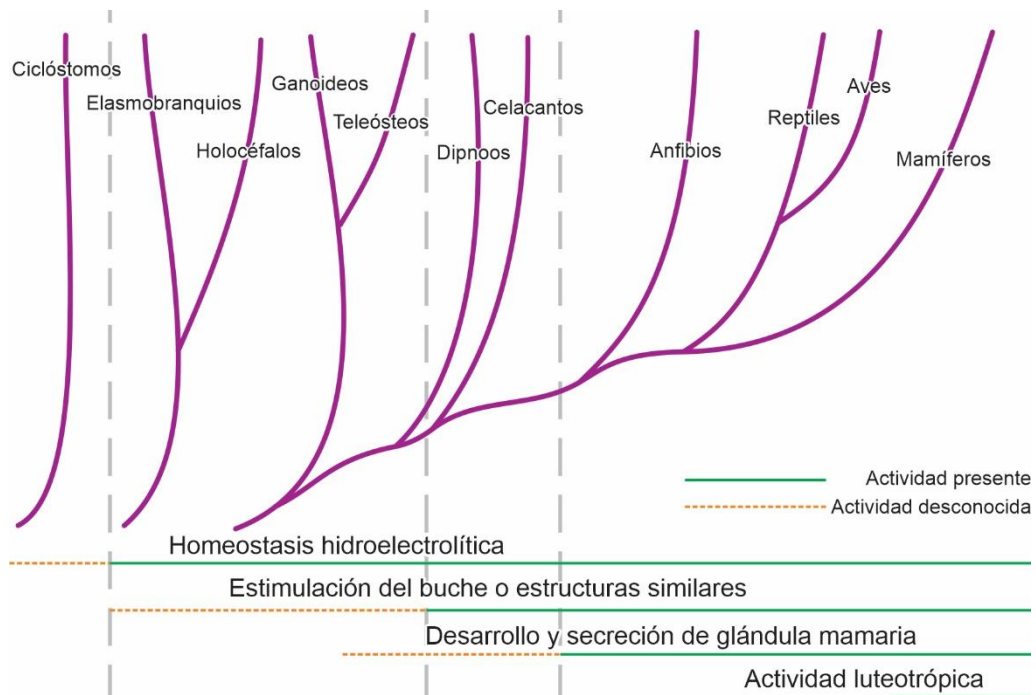


Figura 19. Funciones de la prolactina en los vertebrados. Se muestra un cladograma que ejemplifica algunas de las funciones que ha presentado la prolactina de manera evolutiva en distintos vertebrados. Modificada de Bern y Nicoll, 1968.

A partir de la descripción de las múltiples funciones que posee la PRL en el organismo de los vertebrados se han realizado intentos para unificar estas acciones en una sola categoría funcional de control en el organismo (Bern y Nicoll, 1968; Riddle, 1963). El grupo del Dr. Nelson Horseman de la Universidad de Cincinnati ha propuesto que la función principal de esta hormona es asegurar una adecuada reproducción de los vertebrados en fases posteriores al apareamiento (Horseman y Gregerson, 2014). El desarrollo y maduración de las gónadas y la producción de hormonas esteroideas, así como el proceso de gametogénesis y la ovulación dependerían principalmente de las hormonas gonadotrópicas folículo estimulante y luteinizante (Hunzicker-Dunn y Mayo, 2015; Smith y Walker, 2015). Sin embargo, posterior a la fecundación, la PRL sería la hormona reproductiva que asegura se lleve a cabo con éxito la reproducción y el mantenimiento de la descendencia (Horseman y Gregerson, 2014). Un ejemplo evidente de este rol serían las distintas formas de secreción nutritiva que realizan diferentes clases de vertebrados, desde peces, aves y mamíferos (Grattan, 2015; Horseman y Gregerson, 2014). Desde este punto de vista la PRL es la hormona que organiza las funciones reproductivas a través de una amplia gama de estrategias posteriores al apareamiento (Horseman y Gregerson, 2014).

Al considerar a la PRL como una hormona reproductiva es factible considerar que las funciones descritas en los distintos órganos y tejidos del organismo tienen el propósito de contribuir a una reproducción exitosa (Grattan y Le Tissier, 2015). En especies evolutivamente inferiores como los peces y anfibios la PRL desempeña un papel crucial en el equilibrio hidroelectrolítico, a través del incremento en la permeabilidad de las membranas al agua y los iones (Bole-Feysot et al., 1998; Freeman et al., 2000).

En mamíferos, la producción de leche, controlada por la PRL, es, en esencia, un proceso de secreción de macronutrientes y electrólitos desde el epitelio glandular hacia los conductos lóbulo-alveolares (Anderson et al., 2015; Goodman, 2009). Bajo este contexto, las funciones de los primeros vertebrados asociadas a la PRL pudieron haber evolucionado en las siguientes especies proporcionándole a los organismos ventajas adaptativas para implementarlas como nuevas estrategias reproductivas (Grattan, 2015). Esta perspectiva de la PRL, sin embargo, no permite explicar por completo todas sus acciones en el organismo, por lo que el progreso en el entendimiento del papel de la PRL permitirá, a futuro, reconocer el papel de esta hormona en el centro de la regulación y la organización general de los vertebrados (Grattan y Le Tissier, 2015; Horseman, 1987; Nicoll y Bern, 1972; Riddle, 1963).

Tabla 4. Funciones detalladas de la prolactina en los mamíferos

Reproducción			
Órgano o tejido diana	Función	Órgano o tejido diana	Función
Glándula mamaria	Crecimiento lóbulo-alveolar ↑ Síntesis de proteínas de la leche ↑ Metabolismo de lípidos	Útero	↑ Receptores de progesterona y estrógenos ↑ Secreción del endometrio ↓ Contracción del miometrio
Ovario	Mantenimiento del cuerpo lúteo ↓ Foliculogénesis ↓ Síntesis de estrógeno ↑ Síntesis de progesterona	Testículos	↑ Síntesis de andrógenos ↑ Maduración espermática ↓ Tiempo de capacitación espermática
Vesículas seminales	↑ Producción de fluidos ↑ Lipogénesis	Próstata	↑ Receptores de andrógenos ↑ Metabolismo energético
Metabolismo			
Órgano o tejido diana	Función	Órgano o tejido diana	Función
Hígado	↑ Actividad de lipoproteína lipasa ↑ Secreción de bilis	Páncreas	↑ Secreción de insulina
Glándula suprarrenal	↑ Síntesis de cortisol y aldosterona	Tejido adiposo	↑ Actividad de lipoproteína lipasa
Crecimiento y desarrollo			
Órgano o tejido diana	Función	Órgano o tejido diana	Función
Piel	↑ Proliferación de queratinocitos y melanocitos	Pulmón	↑ Producción de surfactante ↑ Maduración pulmonar
Timo y bazo	↑ Crecimiento	Intestino	↑ Mucosa intestinal
Inmunidad			
Célula diana	Función	Célula diana	Función
Linfocitos	↑ Inmunidad celular ↑ Producción de anticuerpos	Células NK	↑ Síntesis de ADN ↑ Efectos citotóxicos
Macrófagos	↑ Activación	Células PMN	↓ Migración celular
Balance hidroelectrolítico			
Órgano o tejido diana	Función	Órgano o tejido diana	Función
Riñón	↓ Excreción de Na ⁺ y K ⁺	Intestino	↑ Absorción de agua y electrólitos

ADN: ácido desoxirribonucleico; Na⁺: ion sodio; K⁺: ion potasio; NK: Natural killer; PMN: Polimorfonucleares. Modificada de Bole-Feysot et al., 1998.

5.3.6. La prolactina en el sistema nervioso central.

Posterior a su descubrimiento en 1933, han surgido múltiples experimentos que muestran que esta hormona presenta diversas acciones en las distintas áreas del sistema nervioso central (SNC), asociadas la mayoría de estas a la reproducción, neurogénesis y neuroprotección (Bole-Feysot et al., 1998; Cabrera-Reyes et al., 2017; Torner, 2016). Sin embargo, debido a que la PRL no atraviesa la barrera hemato-encefálica (BHE; Walsh et al., 1978), han surgido diversas hipótesis para explicar la manera en que la PRL ingresa al SNC que se describirán brevemente (Bridges y Grattan, 2019; Costa-Brito et al., 2022).

La primera hipótesis propuso que la PRL accede al SNC a través de un mecanismo de transporte saturable ya que se observó que la concentración de esta hormona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se incrementaba a medida que se aumentaba su concentración en sangre periférica (Login y MacLeod, 1977). Walsh y cols. administraron de manera sistémica PRL marcada radioactivamente y mediante auto-radiografía de tejidos mostraron la unión de esta hormona a su receptor en los plexos coroideos y su captación por las células epiteliales de este tejido (Walsh et al., 1984). Posteriormente el mismo grupo de trabajo mostró que esta PRL radiomarcada administrada sistémicamente se podía encontrar a los 60 minutos disuelta en el LCR, por lo que propusieron que en las células epiteliales de los plexos coroideos la PRL se unía con su receptor y mediante un proceso de pinocitosis se transportaba y liberaba en el LCR (Walsh et al., 1987). Sin embargo, en un estudio donde se utilizó al ratón KO para el receptor de PRL se mostró que este animal conserva el mecanismo de transporte de la PRL desde la periferia al SNC, por lo que, de ocurrir este mecanismo en los plexos coroideos debe involucrar otro transportador distinto a su receptor (Brown et al., 2016; Costa-Brito et al., 2022).

El segundo mecanismo que se ha propuesto es que la PRL ingresa al SNC a través de los denominados órganos circunventriculares (OCV) en los cuales las células endoteliales de la BHE presentan fenestraciones y permiten el paso de moléculas de mayor peso molecular (Ben-Zvi y Liebner, 2022; Ganong, 2000). Dentro de estos OCV se encuentra la eminencia media, en la cual se ha mostrado que moléculas con un peso molecular menor a 40 kDa, pueden difundir hacia neuronas del hipotálamo (Schaeffer et al., 2013), siendo un mecanismo por el cual la PRL podría ingresar al SNC y participar en la regulación de su secreción en las neuronas del núcleo arcuato (Bridges y Grattan, 2019).

Estudios realizados mediante radioinmunoensayos y empleando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, de sus siglas en inglés) a finales del siglo pasado mostraron que la PRL podría producirse en células localizadas dentro del SNC, siendo la tercera hipótesis mediante la cual se dan los efectos centrales de esta hormona, (DeVito, 1988; Emanuele et al., 1992; Fuxe et al., 1977; Yang et al., 1999). En estos estudios se observó que el ARNm de la PRL se expresa en distintas áreas del SNC como la amígdala, el hipocampo, el tálamo, el cerebelo, la corteza cerebral y el hipotálamo, sitio donde se tiene la mayor expresión (DeVito, 1988; Yang et al., 1999). Además, esta expresión muestra

un dimorfismo sexual, siendo las hembras las que presentan la mayor inmunorreactividad en todas las áreas cerebrales (DeVito, 1988).

De manera controversial, estudios más recientes, utilizando técnicas de PCR con transcriptasa inversa en tiempo real y de hibridación *in situ*, han fallado en detectar una expresión de PRL, lo que llevó a los autores a proponer que los estudios anteriores pudieron presentar contaminación con células lactotropas de la adenohipófisis y que no existe producción de PRL en el SNC (Bridges y Grattan, 2019). Sin embargo, ya que en otros estudios se ha observado que la hipofisectomía no elimina la detección de PRL en el SNC (DeVito, 1988; Fuxe et al., 1977), otros autores han propuesto que esta expresión localizada de PRL podría producirse en condiciones específicas, y se encuentre bajo una regulación autocrina y paracrina, similar a la producción extrapituitaria de prolactina en el resto del organismo, por lo que actualmente es un tema de debate (Costa-Brito et al., 2022).

Las áreas que expresan al receptor de PRL varían conforme a la especie, la edad y el sexo, siendo en la mayoría de las especies los plexos coroideos los que tienen la mayor expresión de esta proteína (Banks et al., 2024; Kokay et al., 2018). Un estudio realizado por el grupo de la Dra. Cecilia Santos de la Universidad de Beira Interior en Portugal mostró que las células epiteliales de los plexos coroideos expresan el receptor principalmente en el citoplasma y el retículo endoplásmico (Costa-Brito et al., 2021). En este estudio se mostró además que estas células producen PRL y tendrían la capacidad de secretarla hacia el sistema vascular y también hacia el LCR, proponiendo que los plexos coroideos podrían participar en detectar la concentración de PRL en la periferia y secretar la cantidad necesaria hacia el SNC para tratar de equilibrar sus concentraciones (Costa-Brito et al., 2021).

Además de los plexos coroideos, en los seres humanos, mediante ensayos de radioreceptor y ensayos de unión a PRL radiomarcada, se ha mostrado que este receptor se expresa en diversos tejidos como la corteza frontal, el hipotálamo, el hipocampo, la adenohipófisis, los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo, con la mayor expresión en adenohipófisis (Di Carlo et al., 1992; Lai et al., 1992; véase Figura 20). Sólo en el caso del hipotálamo se ha observado una ligera mayor expresión en mujeres respecto a hombres (Lai et al., 1992). Debido a que la metodología empleada es una aproximación indirecta de la expresión del receptor, se desconoce la isoforma de receptor que está presente en estos tejidos (Di Carlo et al., 1992; Lai et al., 1992).

En la rata de laboratorio se han realizado atlas anatómicos de la expresión del receptor de PRL tanto en su isoforma larga, como en la isoforma corta, mostrando que este receptor tiene una distribución extensa y generalizada en el SNC (véase Figura 21), con la mayor expresión en los plexos coroideos seguida del hipotálamo (Bakowska y Morrell, 2003, 1997). Estructuras específicas como el área preóptica, el hipotálamo medio basal, la corteza cerebral y los plexos coroideos muestran una mayor expresión del receptor de

PRL en ambas isoformas en las hembras en comparación a los machos, específicamente durante la etapa del proestro (Pi y Voogt, 2002). Esta expresión generalizada muestra que la PRL es transportada al SNC a través de un mecanismo que permite su distribución simultánea en distintas áreas cerebrales (Bridges y Grattan, 2019).

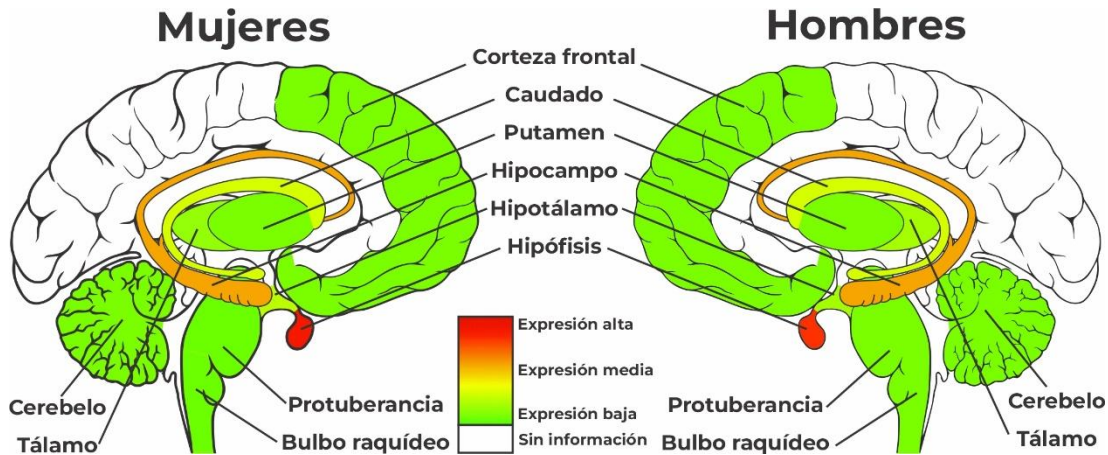


Figura 20. Niveles de expresión del receptor de prolactina en diferentes áreas del sistema nervioso central del ser humano. Se puede observar que la expresión es similar entre hombres y mujeres en la mayoría de las áreas, siendo la hipófisis el área con la mayor expresión. Elaboración propia con la información de Lai et al., 1992.

5.3.6.1. Efectos de la prolactina en el sistema nervioso central

La primera evidencia de que la PRL posee efectos en el SNC se debe a los trabajos del Dr. Oscar Riddle, en los que mostró que al administrar de manera repetida esta hormona en ratas hembra sin apareamiento se estimuló la generación de la conducta materna (Riddle et al., 1935). Los trabajos realizados por el Dr. Michael Numan de la Universidad de Chicago mostraron que el área responsable de generar la conducta materna es el área preóptica medial (APOm) del hipotálamo (Numan, 1994, 1974). A su vez, el Dr. Robert Bridges de la Escuela de Medicina de Harvard mostró que la infusión directa de PRL en el APOm estimuló la conducta materna, reduciendo de manera significativa la latencia para presentar esta conducta (Bridges et al., 1990). El grupo del Dr. David Grattan ha mostrado que los circuitos involucrados en la conducta materna son dependientes de PRL, y que la delección de su receptor en el APOm produce una reducción total de esta conducta (Brown et al., 2017; Georgescu et al., 2020). Además, recientemente mostraron que la administración de esta hormona a ratas macho induce conductas parentales similares a las que se presentan en las hembras (Stagkourakis et al., 2020). A través de estos estudios se ha logrado establecer que la PRL es indispensable para la inducción de la conducta parental (Bridges y Grattan, 2019; Brown et al., 2017; Georgescu et al., 2021).

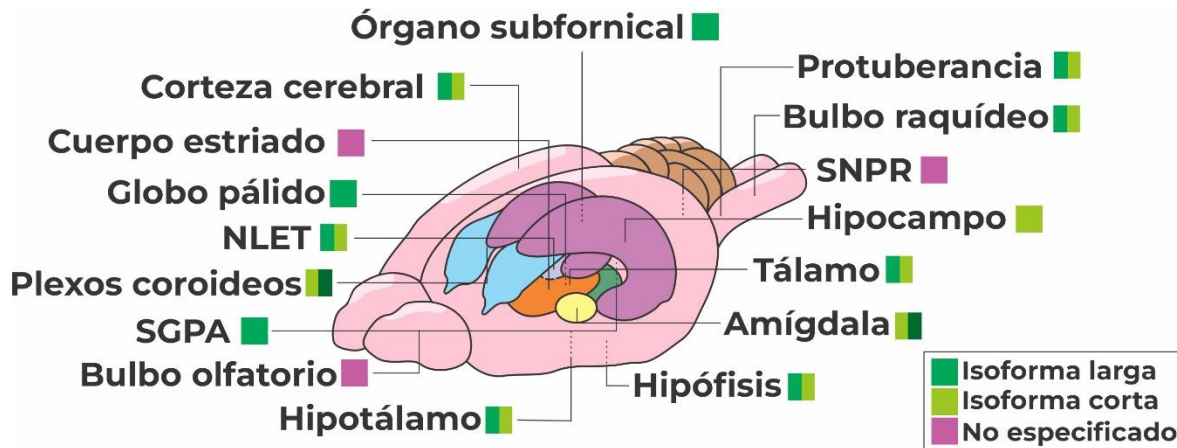


Figura 21. Expresión del receptor de prolactina en el cerebro de la rata. Se muestran los diversos sitios que expresan alguna de las isoformas larga, corta o que no especificada del receptor de prolactina. NLET: núcleo del lecho de la estría terminal; SGPA: sustancia gris periacueductal; SNPR: sustancia negra parte reticular. Modificada de Costa-Brito et al., 2022 con información de Bakowska y Morrell, 1997; 2003; de Moura et al., 2015 y Shamgochian et al., 1995.

En ratonas se ha mostrado que durante el embarazo se lleva a cabo un incremento en la neurogénesis en la zona subventricular (Shingo et al., 2003), y debido a que estas nuevas neuronas tienen la capacidad de migrar y diferenciarse en el bulbo olfatorio (Petreanu y Alvarez-Buylla, 2002), podrían participar en el reconocimiento olfativo de las crías, un proceso fundamental para el despliegue adecuado de la conducta materna (Bridges, 2015; Larsen y Grattan, 2012). Este mecanismo de neurogénesis en el embarazo es dependiente de la señalización de PRL, ya que se ha descrito que el ratón heterocigoto para el receptor de PRL (*Prlr+/-*) presenta una menor cantidad de neuronas nuevas durante el embarazo, en comparación al ratón homocigoto (*Prlr+/+*; Shingo et al., 2003). El efecto de la PRL está presente aún en la ausencia de embarazo, ya que la administración de esta hormona incrementa la cantidad de neuronas nuevas generadas en hembras no preñadas, así como en los machos (Shingo et al., 2003).

La segunda región canónica en la que se lleva a cabo la neurogénesis durante la etapa adulta es la zona subgranular del giro dentado del hipocampo (Abbott y Nigussie, 2020; Altman y Das, 1965). A través de cultivos primarios de tejido hipocampal de ratón adulto, Walker y cols. (2012) han mostrado que la adición de PRL incrementó en un 50% la cantidad de células precursoras de neuronas. Así mismo, la administración de esta hormona directamente en el hipocampo del ratón adulto generó un aumento en el número de neuronas (Walker et al., 2012). De manera concordante, la infusión de un anticuerpo a PRL en ratones adultos produjo una reducción en la proliferación celular del hipocampo, y, por último, el ratón KO para el receptor de PRL tiene una reducción en la neurogénesis hipocampal (Mak y Weiss, 2010). Adicionalmente, la administración de PRL puede prevenir la reducción de la neurogénesis en el hipocampo asociada a estrés crónico en

ratones macho (Torner et al., 2009). Los resultados de estas investigaciones muestran que la PRL posee un rol fundamental en la neurogénesis en la edad adulta.

Un estudio pionero realizado por el Dr. Jimmy D. Neill de la Universidad Emory en Atlanta mostró que el estrés inducido por anestesia con éter es capaz de incrementar la concentración sérica de PRL en ratas hembras (Neill, 1970). Posteriormente, diversos estudios mostraron que distintas formas de estrés pueden producir un incremento similar en la concentración de esta hormona en diversas especies (Gala, 1990). Por otra parte, estudios realizados en ratas durante la lactancia mostraron que existía una reducción en la agresividad connespecífica y una disminución en la secreción de corticosterona inducida por estrés, lo que sugirió que la PRL podría participar como una hormona ‘amortiguadora’ ante este fenómeno (Schlein et al., 1974; Thoman et al., 1970). Los trabajos realizados por la Dra. Luz Torner del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, México han confirmado esta hipótesis al mostrar que la administración intracerebroventricular de PRL en ratas hembra y macho ejerce un efecto ansiolítico en el laberinto en cruz elevado, mientras que la aplicación crónica de oligonucleótidos antisentido contra el receptor de esta hormona incrementa la ansiedad y la secreción de corticosterona inducida por el estrés (Torner et al., 2002, 2001).

La exposición a un estrés agudo tiene además un efecto en el ciclo sueño-vigilia, ya que produce un aumento tanto del sueño de ondas lentas, como del sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) en las horas posteriores al evento (Machado et al., 2008; Meerlo et al., 1997; Rampin et al., 1991). Se ha propuesto que este rebote de sueño es una respuesta adaptativa para la recuperación y restauración de la homeostasis (Suchecki et al., 2012). Adicionalmente se ha mostrado que la administración de PRL tanto sistémica como a nivel central incrementa el sueño MOR (Machado et al., 2017; Roky et al., 1993; Zhang et al., 1999), este neuropéptido puede tener un rol crucial en este mecanismo de protección del SNC (Machado y Suchecki, 2016).

Una de las funciones de la PRL estudiadas más recientemente es el mecanismo de neuroprotección ante excitotoxicidad en las células del hipocampo. En dos estudios iniciales, el grupo de la Dra. Teresa Morales del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México reportó que las ratas lactantes tienen un menor daño y muerte neuronal en el hipocampo tras la excitotoxicidad inducida por la administración de ácido kaínico, un agonista del receptor para el glutamato (Cabrera et al., 2009; Vanoye-Carlo et al., 2008). Este mecanismo es dependiente de PRL ya que mostraron que la administración de esta hormona en ratas no lactantes, ya sea antes o después de la aplicación del ácido kaínico disminuye la muerte neuronal, así como la severidad de las crisis epilépticas producidas por este fármaco (Morales et al., 2014; Reyes-Mendoza y Morales, 2016; Tejadilla et al., 2010).

La lesión neuronal inducida por agentes como ácido kaínico y glutamato se debe a la sobrecarga del ion calcio intracelular que puede desencadenar disfunción mitocondrial e

inducción de apoptosis neuronal (Verma et al., 2022). El grupo del Dr. Marcos Cerbón del Instituto Nacional de Perinatología han mostrado que la PRL ejerce su mecanismo de neuroprotección disminuyendo la entrada de calcio a las neuronas hipotalámicas (Rivero-Segura et al., 2017; Rodríguez-Chávez et al., 2023). Adicionalmente, esta hormona disminuye la expresión de la caspasa-3, una enzima implicada en la apoptosis, y produce sobreexpresión del transportador vesicular de glutamato 1 en neuronas hipocampales expuestas a glutamato o ácido kaínico (Rivero-Segura et al., 2017). Se ha mostrado que la PRL actúa a través de su receptor (Vergara-Castañeda et al., 2016) y activa la vía de señalización de PI3K-Akt lo que promueve la expresión de genes antiapoptóticos y de supervivencia celular como *Bcl-2* y *Nrf2* (Molina-Salinas et al., 2023).

Otros efectos similares de neuroprotección ante distintas clases de estímulos nocivos han sido descritos en varios sitios del SNC (Molina-Salinas et al., 2021). En un estudio en el que se investigó el efecto de la infección por *Toxoplasma gondii* en el cerebro se observó que la administración de altas dosis de PRL recombinante produjo una reducción en la respuesta inflamatoria, la proliferación astrocítica y las lesiones necróticas en el tejido cerebral (Atia et al., 2023). De manera concordante, en el modelo de isquemia cerebral se mostró que la administración de PRL posterior a la oclusión redujo de manera dosis-dependiente el área de infarto en la corteza cerebral (Vermani et al., 2020); mientras que, el ratón KO para el receptor de PRL presentó un incremento en el área de lesión inducida por la isquemia (Castillo et al., 2024). Además, durante los días posteriores a la lesión se incrementó la inmunorreactividad a PRL en los astrocitos y en la microglía que formaron la cicatriz glial (Mödersheim et al., 2007).

En un cultivo de neuronas primarias humanas se mostró que la aplicación de PRL tras la inducción de hipoxia disminuyó el porcentaje de muerte neuronal (Tani et al., 2024). Una mayor supervivencia asociada a la PRL se observó también en un modelo animal de atrofia muscular espinal, en el que el tratamiento con esta hormona incrementó la proteína de supervivencia de la neurona motora, mejoró la función motora y la expectativa de vida del modelo (Farooq et al., 2011). Mientras que en pacientes con macroadenoma se observó que un incremento moderado en la concentración de PRL disminuyó el grado de lesión producido por la compresión del quiasma óptico en comparación con macroadenomas no secretores (Paul et al., 2022). En conjunto, estos estudios muestran que la PRL tiene una participación notable en procesos neurodegenerativos que requerirán de mayor investigación para dilucidar adecuadamente los mecanismos a través de los cuales actúa esta hormona.

5.4. Patrones anormales de la secreción de prolactina.

Las múltiples funciones que posee la hormona prolactina en el organismo, dentro y fuera del SNC, muestran la relevancia que este neuropéptido tiene para los animales vertebrados (Bernard et al., 2019; Chasseloup et al., 2024). Por tanto, es plausible anticipar que las alteraciones en la secreción de PRL, ya sea tanto su disminución como el aumento de su secreción, tengan efectos en los tejidos orgánicos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas (Bernard et al., 2019; Chang y Copperman, 2019). Dentro de estas alteraciones en su secreción, la hipoprolactinemia es una condición con una baja prevalencia en la población general; mientras que, la hiperprolactinemia es uno de los trastornos endócrinos más frecuentes, principalmente en mujeres, con una prevalencia estimada en la población general de 4 casos por cada mil habitantes (Bernard et al., 2019).

5.4.1. La hipoprolactinemia y sus efectos en el organismo.

La hipoprolactinemia se define como una concentración sérica de prolactina menor a 7 ng/mL en mujeres o a 5 ng/mL en hombres (Urhan y Karaca, 2024). La deficiencia aislada de PRL es una condición rara en la que existe una reducción o ausencia total en la producción de esta hormona por las células lactotropas de la adenohipófisis (Finn y Dattani, 2024). De hecho, la causa más común de esta condición es la utilización de fármacos agonistas para los receptores D2 de DA, que se utilizan en el tratamiento de hiperprolactinemia (Urhan y Karaca, 2024). La hipoprolactinemia aislada congénita ha sido descrita únicamente en pocos casos, principalmente en mujeres, cuyo único síntoma ha sido la deficiencia en la producción de leche en el puerperio, mientras que los hombres con esta condición no han reportado alguna consecuencia clínica (Bernard et al., 2019; Kauppila et al., 1987).

La hipoprolactinemia puede presentarse además como consecuencia de condiciones clínicas que produzcan hipopituitarismo primario o secundario, como la necrosis de la glándula hipófisis por hipoperfusión en las pacientes con síndrome de Sheehan (Finn y Dattani, 2024; Urhan y Karaca, 2024). Esta condición puede presentarse en mujeres que presentan hemorragia severa en el periodo postparto, que, debido a la hipovolemia, sufren de isquemia a nivel de la hipófisis, lo que puede producir panhipopituitarismo (Diri et al., 2016). Otras causas menos comunes incluyen apoplejía hipofisaria debido a compresión de un tumor en esta región, radiación de cabeza y cuello, adenomas pituitarios, traumatismo craneoencefálico, hipofisitis inflamatoria o autoinmune y mutaciones genéticas (Bernard et al., 2019; Urhan y Karaca, 2024; véase Tabla 5).

Las principales consecuencias que se han atribuido a la hipoprolactinemia han sido aquellas relacionadas a la reproducción y al metabolismo (Auriemma et al., 2024; Finn y Dattani, 2024; véase Figura 22). Por ejemplo, en mujeres con esta condición se presenta una disminución en la libido y el despertar sexual, así como una reducción en la

concentración de testosterona (Krysiak et al., 2020). De manera similar, los hombres con hipoprolactinemia reportan problemas de disfunción eréctil, eyaculación precoz, así como alteraciones en la calidad del semen (Finn y Dattani, 2024; Rastrelli et al., 2015). Estos efectos podrían deberse a una desregulación en la producción de testosterona, ya que Oseko y cols. (1991) mostraron que, tanto en condiciones basales como con la estimulación con la hormona gonadotropina coriónica humana, la concentración de testosterona fue menor en pacientes con hipoprolactinemia, en comparación a los hombres con niveles normales de PRL.

Tabla 5. Principales causas de hipoprolactinemia

Causas	Condiciones específicas
Iatrogénica	Uso de fármacos agonistas D2: bromocriptina, cabergolina, aripiprazol o anfetaminas.
Vascular	Síndrome de Sheehan. Traumatismo craneoencefálico.
Tumoraciones	Craneofaringiomas. Adenomas pituitarios.
Enfermedades inflamatorias	Histiocitosis de células de Langerhans. Neurosarcoidosis autoinmune. Tuberculosis diseminada. Hipofisitis
Deficiencia idiopática	
Mutaciones	Genes implicados en la formación y maduración de la hipófisis: <i>POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, SOX2, OTX2, HESX1, FGF8, FGFR1, KAL1, TCF7L1, KAL1, FGFR1, PROKR2, IGSF-1GNAS, PRKAR1A, PDE4D, o PDE3A.</i>

Elaborada a partir de Bernard et al., 2019 & Finn y Dattani, 2024.

Además, el equipo del Dr. Mario Maggi de la Universidad de Florencia en Italia han reportado que los pacientes con hipoprolactinemia tienen una mayor prevalencia de dislipidemias, obesidad y diabetes tipo 2 (Corona et al., 2014; Rastrelli et al., 2015). De igual manera, han mostrado que los niveles plasmáticos bajos de PRL son un predictor para la aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores, incluyendo infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca, evento vascular cerebral y muerte súbita (Auriemma et al., 2024; Corona et al., 2011).

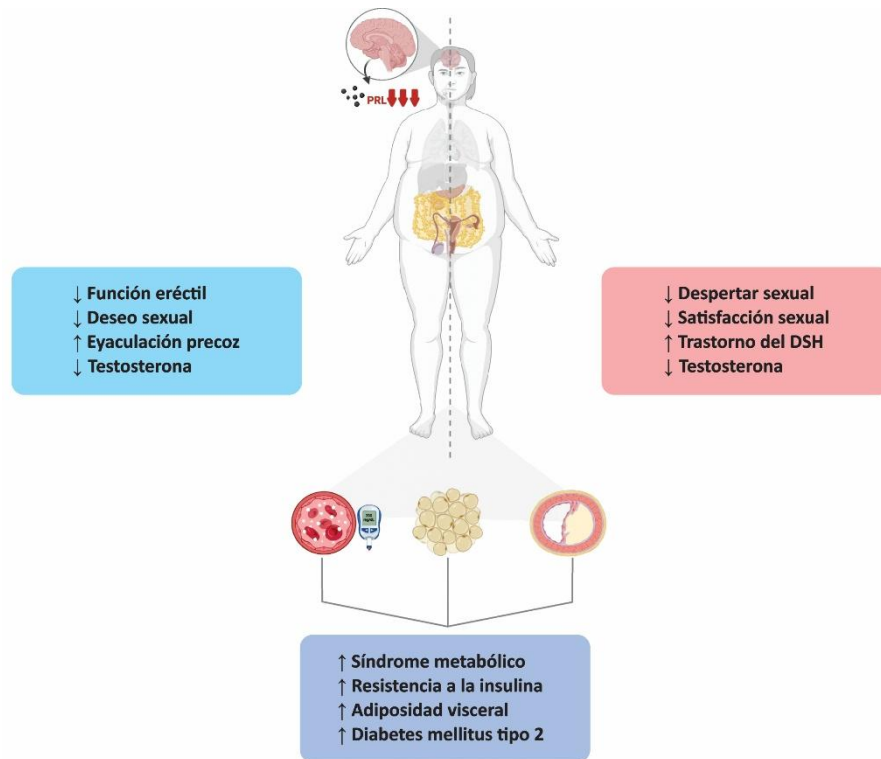


Figura 22. Efectos de la hipoprolactinemia en el ser humano. Los niveles bajos de prolactina se asocian con disfunciones en la sexualidad y la reproducción, tanto en hombres (recuadro azul izquierdo), como en mujeres (recuadro rosa derecho); así como con alteraciones metabólicas en ambos sexos (recuadro azul central). DSH: deseo sexual hipoactivo. Modificada de Auriemma et al., 2024.

5.4.2. La hiperprolactinemia y sus efectos en el organismo.

De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica emitida por la Endocrine Society, en los Estados Unidos de América, la hiperprolactinemia, tanto en mujeres como en hombres, se establece cuando se obtiene una concentración de PRL mayor a 25 $\mu\text{g/L}$ en una muestra simple de suero sanguíneo (Melmed et al., 2011). En caso de que se obtenga un valor mayor a 250 $\mu\text{g/L}$ suele ser indicativo de la presencia de un prolactinoma, es decir, un adenoma hipofisiario funcional de células lactotropas, mientras que una concentración sérica de PRL mayor a 500 $\mu\text{g/mL}$ es diagnóstico de un prolactinoma mayor a un centímetro, o macroprolactinoma (Melmed et al., 2011). En pacientes con hiperprolactinemia asintomática se debe buscar la presencia de macroprolactinemia, ya que las formas diméricas y poliméricas de PRL pueden ser las que incrementen este valor pero al no ser biológicamente activas no requieren tratamiento (Melmed et al., 2011).

En muestras de laboratorio obtenidas de la población general se detecta hiperprolactinemia en aproximadamente el 10 % de los casos (Serri et al., 2003). Mientras que la tasa de hiperprolactinemia en mujeres con amenorrea se estima de un 9 a un 15%, en un 25 a 43% en las mujeres con galactorrea y hasta 70% en mujeres con ambos síntomas (Holt, 2008; Josimovich et al., 1987; Serri et al., 2003). En hombres con

diagnóstico de disfunción eréctil o infertilidad la hiperprolactinemia tiene una frecuencia desde un 5 hasta un 25% (Holt, 2008; Serri et al., 2003).

Las causas de la hiperprolactinemia son variadas e incluyen tanto causas fisiológicas, farmacológicas y patológicas (Capozzi et al., 2015; Holt, 2008; véase Figura 23). En mujeres el embarazo y la lactancia son las causas más comunes de hiperprolactinemia fisiológica, por lo que deben descartarse previo a la realización de procedimientos diagnósticos exhaustivos (Holt, 2008). Otras causas fisiológicas que pueden incrementar la PRL en ambos sexos son la estimulación del pezón, el estrés, el sueño, el ejercicio físico o la actividad sexual (Auriemma et al., 2023; Haidenberg-David et al., 2024). La hiperprolactinemia secundaria al uso de fármacos es la causa más común de esta condición, dentro de los fármacos que incrementan la secreción de PRL, los más frecuentes son los fármacos que bloquean los receptores de DA D2, como los antipsicóticos, los procinéticos y los antihipertensivos (Haidenberg-David et al., 2024). De igual forma, algunos medicamentos antidepresivos, analgésicos opiáceos, antiepilépticos y antagonistas de los receptores de histamina pueden producir un incremento en la secreción de PRL (Holt, 2008; Ioachimescu y Kelestimur, 2024).

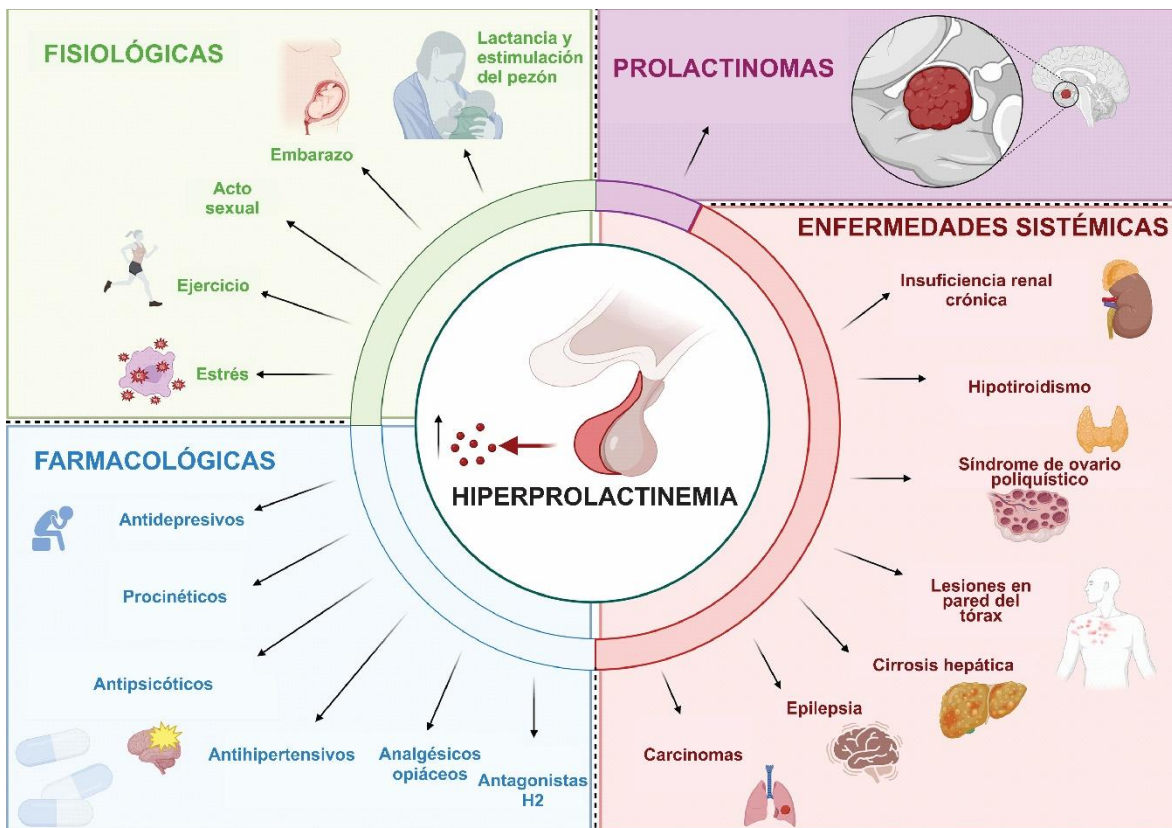


Figura 23. Las múltiples causas de la hiperprolactinemia. Se muestran las causas fisiológicas, farmacológicas y patológicas asociadas al incremento en la concentración plasmática de prolactina. Modificada de Haidenberg-David et al., 2024.

Los prolactinomas son la segunda causa de hiperprolactinemia patológica posterior a la inducida por fármacos (Haidenberg-David et al., 2024; Petersenn et al., 2023). Consisten en neoplasias epiteliales benignas funcionales de las células lactotropas, generalmente permanecen con un tamaño menor a diez milímetros y son más comunes en mujeres (Auriemma et al., 2023). Estos tumores producen niveles séricos de PRL entre 150 y 500 ng/mL, mientras que en el caso de los macroprolactinomas pueden incrementar su rango hasta 250 o 1000 ng/mL (Auriemma et al., 2023; Haidenberg-David et al., 2024).

Existen también enfermedades sistémicas que pueden favorecer el incremento de PRL en sangre, ya sea por incrementar su producción de manera crónica o transitoria, o por disminuir su depuración (Haidenberg-David et al., 2024). Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan hiperprolactinemia debido a una reducción en el aclaramiento de esta hormona, de igual manera el estado urémico disminuye la secreción de DA (Dourado et al., 2020; Haidenberg-David et al., 2024).

En el caso de la epilepsia, durante más de cuarenta y cinco años se tiene el conocimiento de que posterior a una crisis epiléptica tónico-clónico generalizada se presenta un incremento en la secreción de PRL por la adenohipófisis (Trimble, 1978; Wang et al., 2021). En la clínica este fenómeno ha sido de utilidad ya que se utiliza como biomarcador para diferenciar las crisis epilépticas de otro tipo de eventos como el síncope o las crisis psicogénicas no epilépticas, en los que no se produce este incremento (Sundararajan et al., 2016; Wang et al., 2021). Sin embargo, hasta la fecha se desconoce el motivo por el que se produce esta hiperprolactinemia transitoria y el efecto que podría tener en las crisis epilépticas (Panahi et al., 2023). La evidencia en modelos animales sugiere que la PRL actúa como un mecanismo neuroprotector ante la excitotoxicidad, por tanto, la hiperprolactinemia secundaria a una crisis epiléptica motora podría disminuir la extensión de la crisis y la muerte neuronal asociada (Molina-Salinas et al., 2021; Tejadilla et al., 2010).

La hiperprolactinemia crónica es la causa más común de hipogonadismo secundario e infertilidad en mujeres y es una causa menos común en hombres (Auriemma et al., 2023; Haidenberg-David et al., 2024). Los pacientes con esta condición presentan además galactorrea, ginecomastia, disminución de la libido y anorgasmia en ambos sexos, oligo-amenorrea, resequedad vaginal y dispareunia en el caso de mujeres, así como disfunción eréctil, y oligospermia en hombres (Auriemma et al., 2023; Barabash et al., 2022). La hiperprolactinemia se relaciona con incremento de peso corporal, osteopenia y osteoporosis (Barabash et al., 2022; Haidenberg-David et al., 2024). De igual manera, los pacientes con hiperprolactinemia e hipogonadismo crónicos son proclives a desarrollar aterosclerosis debido a la deficiencia en la producción de estrógenos (Capozzi et al., 2015).

La hiperprolactinemia patológica se relaciona con un incremento en el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, enfermedades infecciosas y fracturas óseas (Soto-

Pedre et al., 2017). En el caso específico de la diabetes y el síndrome metabólico, las concentraciones séricas por debajo de 5 $\mu\text{g/L}$ o por arriba de los 100 $\mu\text{g/L}$ son un factor de riesgo para su desarrollo (Macotela et al., 2020). Sin embargo, una concentración por arriba de 25 $\mu\text{g/L}$ pero por debajo de 100 $\mu\text{g/L}$ disminuye el riesgo para estas enfermedades (Auriemma et al., 2013; Ruiz-Herrera et al., 2017). Por este motivo la Dra. Yazmin Macotela del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México ha propuesto que este rango podría actuar como HomeoFIT-PRL (de sus siglas en inglés, homeostatic functionally increased transient prolactinemia) que es una zona que es benéfica para el mantenimiento del metabolismo fisiológico (Macotela et al., 2020).

En el caso de los carcinomas la hiperprolactinemia no incrementa el riesgo de mortalidad por estas patologías (Soto-Pedre et al., 2017). Sin embargo, en algunos estudios se ha asociado esta condición endocrinológica a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (Bernichtein *et al.*, 2010; Tworoger y Hankinson, 2008); mientras que, en hombres, la hiperprolactinemia no incrementa el riesgo de hiperplasia prostática benigna, o de cáncer de próstata (Colao et al., 2004; Stattin et al., 2001). Por otra parte, los pacientes con carcinoma colorrectal e hiperprolactinemia, pero con una disminución de la expresión del receptor de PRL, presentaron un pronóstico menos favorable (Bhatavdekar *et al.*, 1994).

Un efecto benéfico de la hiperprolactinemia fue mostrado por el grupo del Dr. Guillermo Ruiz-Argüelles del Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, ya que los pacientes que habían sido sometidos a aloinjertos de células madre hematopoyéticas y que presentaron la enfermedad de injerto contra huésped, la presencia de hiperprolactinemia se asoció con un incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias como el interferón gama ($\text{IFN-}\gamma$) y el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$), así como una mayor supervivencia a largo plazo (Parra *et al.*, 2012). De igual manera, en mujeres con esclerosis múltiple, la hiperprolactinemia fisiológica durante la lactancia produce una reducción en el riesgo de recaídas de esta enfermedad y un pronóstico más favorable a largo plazo (Langer-Gould et al., 2009; Markianos et al., 2010).

La evidencia presentada muestra, por tanto, que la PRL puede participar en la historia natural de distintas enfermedades y condiciones patológicas (Bernard et al., 2019; Haidenberg-David et al., 2024). Sin embargo, se requiere de la realización de estudios experimentales para dilucidar los mecanismos mediante los cuales la hipo- o la hiperprolactinemia actúan en cada condición. En el caso de la epilepsia se requiere de una mayor comprensión de la relación entre la PRL y las crisis epilépticas, así como de la participación de esta hormona en los procesos de epileptogénesis, aclarando su rol en la modulación de crisis epilépticas específicas (Hernández, 2021; Panahi et al., 2023).

6. ANTECEDENTES.

6.1. La rata *taiep*: un modelo animal de la leucodistrofia H-ABC.

En el laboratorio de neurofisiología de la conducta y control motor, del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, el Dr. Björn Holmgren y la Dra. Ruth Urbá-Holmgren realizaron cruces endogámicos de la cepa Sprague-Dawley para obtener una sublínea con una alta frecuencia de bostezo una cepa con alta frecuencia de bostezo (Eguibar et al., 2021; Holmgren et al., 1989; Urbá-Holmgren et al., 1990). En la generación F4 de este proceso endogámico se obtuvo de manera espontánea una camada que presentó un temblor fino de la cola y de las extremidades posteriores (Holmgren et al., 1989). Para seleccionar las características de estas ratas se reprodujeron selectivamente y se obtuvo un modelo animal con características excepcionales, que se ha mantenido en el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor desde 1989 hasta la fecha (Eguibar et al., 2021).

La descripción inicial de este modelo animal se realizó al caracterizar los signos motores que presenta de manera progresiva. Estos son: temblor, ataxia, inmovilidad, epilepsia y parálisis, por este motivo este modelo animal fue nombrado como *taiep*, que es el acrónimo de estos signos motores (Holmgren et al., 1989; véase Figura 24). La manifestación inicial es un temblor de acción o temblor de ejecución, un signo motor que comienza alrededor de los 30 a 40 días postnatales (DPN) y afecta inicialmente la cola y las extremidades posteriores (Holmgren et al., 1989). El temblor inicia con una frecuencia de 13.3 ± 1.2 Hz y disminuye progresivamente hasta alcanzar una frecuencia media de 5.7 ± 0.6 Hz. Sin embargo, la intensidad del temblor aumenta progresivamente, lo que afecta a la locomoción (Eguibar et al., 2021; Holmgren et al., 1989). Hacia los 120 DPN este modelo animal presenta ataxia locomotora y disminución progresiva de la velocidad de la marcha, la coordinación entre las cuatro extremidades, así como una disminución del índice de regularidad del patrón de la marcha (Alata et al., 2021; Eguibar et al., 2021).

Los episodios de inmovilidad en la rata *taiep* comienzan hacia los 180 DPN, y se caracterizan por la pérdida del tono muscular de los músculos antigravitatorios, con contracción de la musculatura facial y, además, se pueden presentar movimientos tipo clonus en las extremidades anteriores (Holmgren et al., 1989). La Dra. Carmen Cortés caracterizó en el EEG estos episodios de inmovilidad, mostrando que durante estos se presentan ondas tipo beta (12-20 Hz), de baja amplitud y alta frecuencia en la corteza cerebral, mientras que, en el hipocampo se presentan ondas tipo theta, de entre 4 y 7 Hz (Cortés et al., 2005). Las características electromiográficas y electroencefalográficas de la rata *taiep* durante los episodios de inmovilidad corresponden a episodios transitorios de sueño MOR, similar a los que se presentan en los pacientes con narcolepsia-cataplejía (Cortés et al., 2005; Eguibar et al., 2014). Estos episodios muestran un dimorfismo sexual, ya que los machos tienen una frecuencia y duración mayor respecto de las hembras (Cortés et al., 2005).

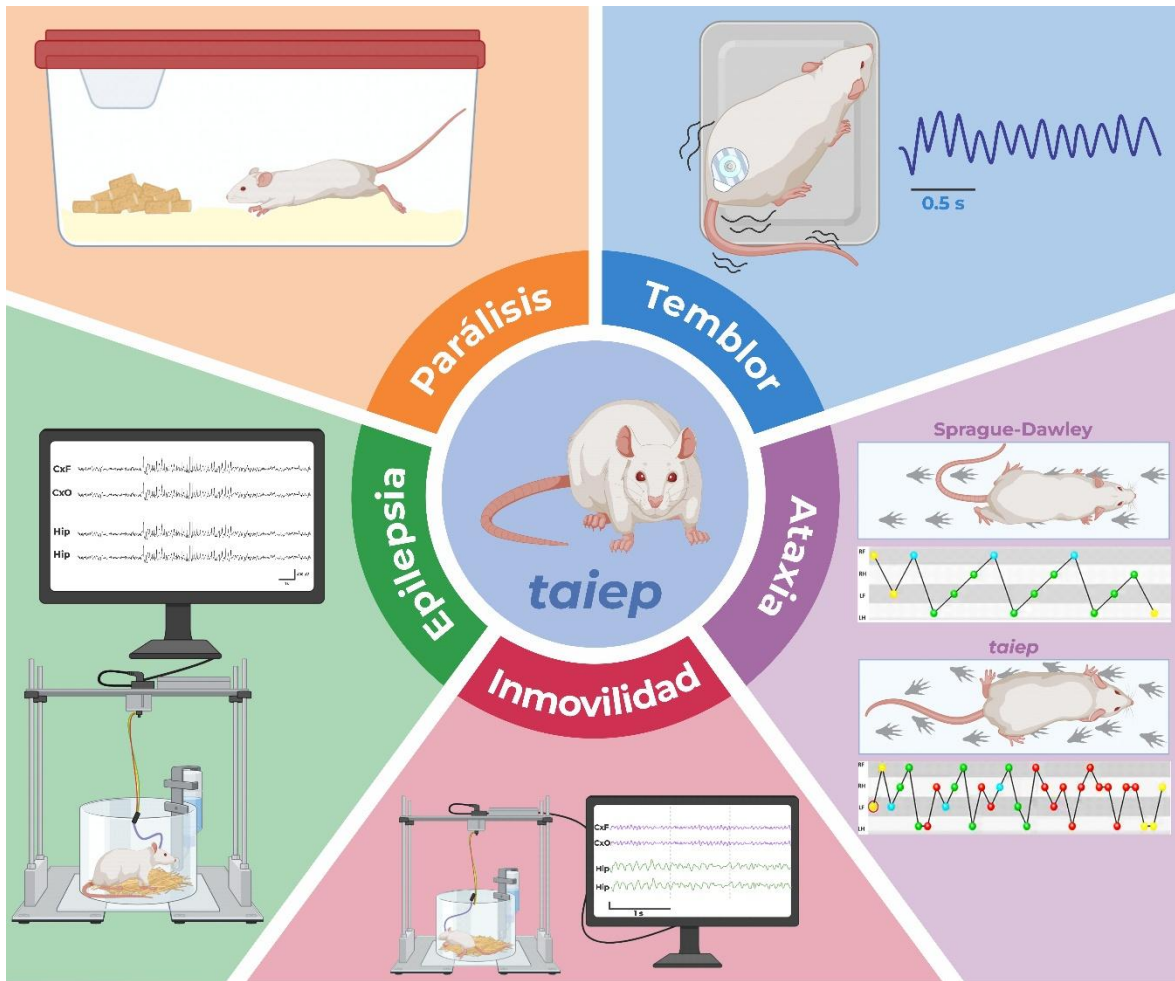


Figura 24. Síndrome motor progresivo que caracteriza a la rata *taiep*. El temblor, cuantificado a través de la fuerza electromotriz inducida en una bobina por los movimientos de un imán adherido a la base de la pelvis de la rata muestra un carácter oscilante de alrededor de 6 Hz. La ataxia locomotora produce un patrón de la marcha alterado, con pasos más cortos e irregulares, así como un incremento en la base de sustentación de las patas traseras. Los episodios de inmovilidad se caracterizan por la pérdida del tono muscular de los músculos antigravitatorios y la señal electroencefalográfica muestra la presencia de ondas beta en la corteza cerebral y un ritmo de ondas theta en el hipocampo. La epilepsia de la rata *taiep* se caracteriza por la presencia de un patrón generalizado de descargas espiga-onda en el electroencefalograma. La rata *taiep* presenta finalmente una parálisis progresiva de las extremidades posteriores lo que le dificulta levantarse y desplazarse. Sin embargo, se implementan cuidados adicionales como la colocación de los pellets dentro de la caja para facilitar su alimentación, logrando una sobrevivencia normal. Elaborada a partir de los datos de Holmgren et al., 1989, Alata et al., 2021, Cortes et al., 2005 & Eguibar y Cortes, 2010.

La epilepsia de la rata *taiep* se caracteriza por la presencia de descargas espiga-onda (DEO) en el electroencefalograma, asociadas a un arresto conductual, adoptando una postura fija que se mantiene hasta que finaliza el evento, similar a las crisis de ausencia típicas en humanos (Cortes et al., 2022; Eguibar et al., 2024b). La rata *taiep* presenta un dimorfismo sexual en la presentación de las DEO, ya que comienzan de manera más temprana en los machos, hacia los 3 meses de edad, mientras que las hembras las

presentan hasta los 6 meses (Cortés et al., 2025, sometido a consideración editorial; Eguibar et al., 2024). El dimorfismo sexual podría deberse en parte a los andrógenos testiculares, ya que en un trabajo reciente de nuestro laboratorio se mostró que el realizar una orquiectomía en la etapa neonatal disminuye significativamente la frecuencia de DEO, mientras que, si este procedimiento se realiza en la edad adulta la frecuencia de DEO se incrementa en comparación con los grupos control respectivos (Cortés et al., 2022). Se ha descrito además que la rata *taiep* tiene una susceptibilidad incrementada a las crisis epilépticas audiogénicas después de los doce meses de edad (Holmgren et al., 1989). Mientras que, por el contrario, tiene una resistencia a la inducción de crisis epilépticas inducidas por pilocarpina (Eguibar y Cortés, 2010).

Hacia los doce meses de vida la rata *taiep* comienza a presentar una parálisis progresiva de las extremidades posteriores, por lo que presenta dificultades para desplazarse y erguirse para comer, sin embargo, con los cuidados adecuados aseguran que pueda alcanzar una expectativa de vida similar a las de las ratas Sprague-Dawley (Cortés et al., 2005; Eguibar et al., 2014).

Nuestro grupo de trabajo, en conjunto con investigadores de la Universidad de Guanajuato y del Centro de Investigaciones en Óptica A.C. han realizado la secuenciación del ADN de la rata *taiep*, a través de la amplificación del gen *Tubb4a* se realizó una secuenciación de terminación de la cadena para identificar la secuencia de nucleótidos de este gen en particular (Garduno-Robles et al., 2020). Se ha mostrado que este modelo animal tiene una mutación puntual que consiste en el cambio de una guanina por una adenina en el exón 4B del gen *Tubb4a*, lo que se traduce como un cambio de una alanina por una treonina en la posición 302 de la tubulina beta 4A (Garduno-Robles et al., 2020).

De igual manera, se llevó a cabo la caracterización de la patología de la rata *taiep* a través de la obtención de imágenes de resonancia magnética (MRI, de sus siglas en inglés) en las que se ha mostrado que presenta una hipomielinización generalizada del sistema nervioso central que se caracteriza por una disminución progresiva del grosor del cuerpo calloso y desmielinización de la cápsula interna, del lemnisco medial, y del cerebelo (Alata et al., 2021; Garduno-Robles et al., 2020). A nivel de los ganglios basales se ha mostrado que este modelo animal presenta una atrofia progresiva del núcleo caudado, del putamen, así como del globo pálido, mientras que, los ventrículos cerebrales laterales tienen un incremento progresivo de tamaño, además, se presenta una atrofia severa del cerebelo (Alata et al., 2021; Garduno-Robles et al., 2020).

El análisis comparativo de las características genéticas e imagenológicas de la rata *taiep* con las de una paciente con la leucodistrofia denominada hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (H-ABC) ha permitido demostrar que la rata *taiep* tiene esta patología (Alata et al., 2021; Garduno-Robles et al., 2020). Nuestro grupo de trabajo describió también a la primera paciente mexicana con H-ABC, que se trata de una

mujer de 21 años originaria del estado de Chiapas que comenzó a los siete meses a presentar retraso en la adquisición de hitos del desarrollo e hipertensión global, por lo que ha acudido al Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil de ese estado (Hernandez et al., 2019). A partir de los seis años desarrolló temblor de acción, ataxia, distonía y pérdida de las habilidades motoras (Hernandez et al., 2019; Lopez-Juarez et al., 2020). A esta paciente le realizaron dos estudios de MRI, el primero a los cinco años, y el siguiente a los once años, estos estudios mostraron la presencia de una desmielinización progresiva en el SNC, que se caracterizó por una pérdida progresiva del grosor del cuerpo calloso y una atrofia progresiva del cerebelo (Alata et al., 2021; Garduno-Robles et al., 2020). Al igual que en la rata *taiep*, la paciente mostró además atrofia de los ganglios basales, ventriculomegalia progresiva e hidrocefalia ex vacuo (Alata et al., 2021).

En la paciente el diagnóstico de H-ABC se realizó mediante amplificación del ADN que mostró una mutación puntual en el gen ortólogo humano *TUBB4A*, similar a la rata *taiep*, que se caracteriza por el cambio de una guanina por una adenina en la posición 6337, lo que implica el cambio de ácido aspártico por asparagina en la posición 249 de la proteína tubulina beta 4A (Hernandez et al., 2019; Lopez-Juarez et al., 2020).

De hecho, recientemente se mostró que las funciones auditiva y somatosensorial de la paciente es similar a las de la rata *taiep* (Eguibar et al., 2024a; Lopez-Juarez et al., 2020). Mediante la evaluación de potenciales provocados auditivos (PPA), se evidenció que la paciente tiene hipoacusia severa, con respuestas únicamente ante estímulos sonoros de alta intensidad (80 decibelios), y señales electrofisiológicas que se limitan a la transmisión de la actividad eléctrica en el sistema nervioso periférico (Lopez-Juarez et al., 2020). En congruencia, en la rata *taiep* se demostraron alteraciones morfológicas en los PPA, con latencias prolongadas en las ondas III y IV, asociadas a la conducción de la vía auditiva central (Lopez-Juarez et al., 2020). De manera análoga, los potenciales provocados somatosensoriales (PPSS) en la rata *taiep* mostraron un enlentecimiento en la conducción nerviosa a nivel central, caracterizado por potenciales desorganizados y asincrónicos, atribuibles a procesos de hipomielinización (Eguibar et al., 2024a). En paralelo, en la paciente con H-ABC, se observó una latencia prolongada en los PPSS del nervio mediano en la extremidad superior, mientras que, la estimulación del nervio tibial en la extremidad inferior no generó respuestas provocadas detectables, lo que indica una disfunción en la transmisión somatosensorial a este nivel (Eguibar et al., 2024a).

Es por esta similitud en la mutación genética, el patrón de hipomielinización y atrofia de los ganglios basales visualizado en la MRI y las características de lesión en las vías de conducción sensoriales cuantificadas a través de los PPA y PPSS, que la rata *taiep* es actualmente el único modelo animal con una larga expectativa de vida de la leucodistrofia humana hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (Alata et al., 2021; Eguibar et al., 2024a; Garduno-Robles et al., 2020; Lopez-Juarez et al., 2020); véase Figura 25).

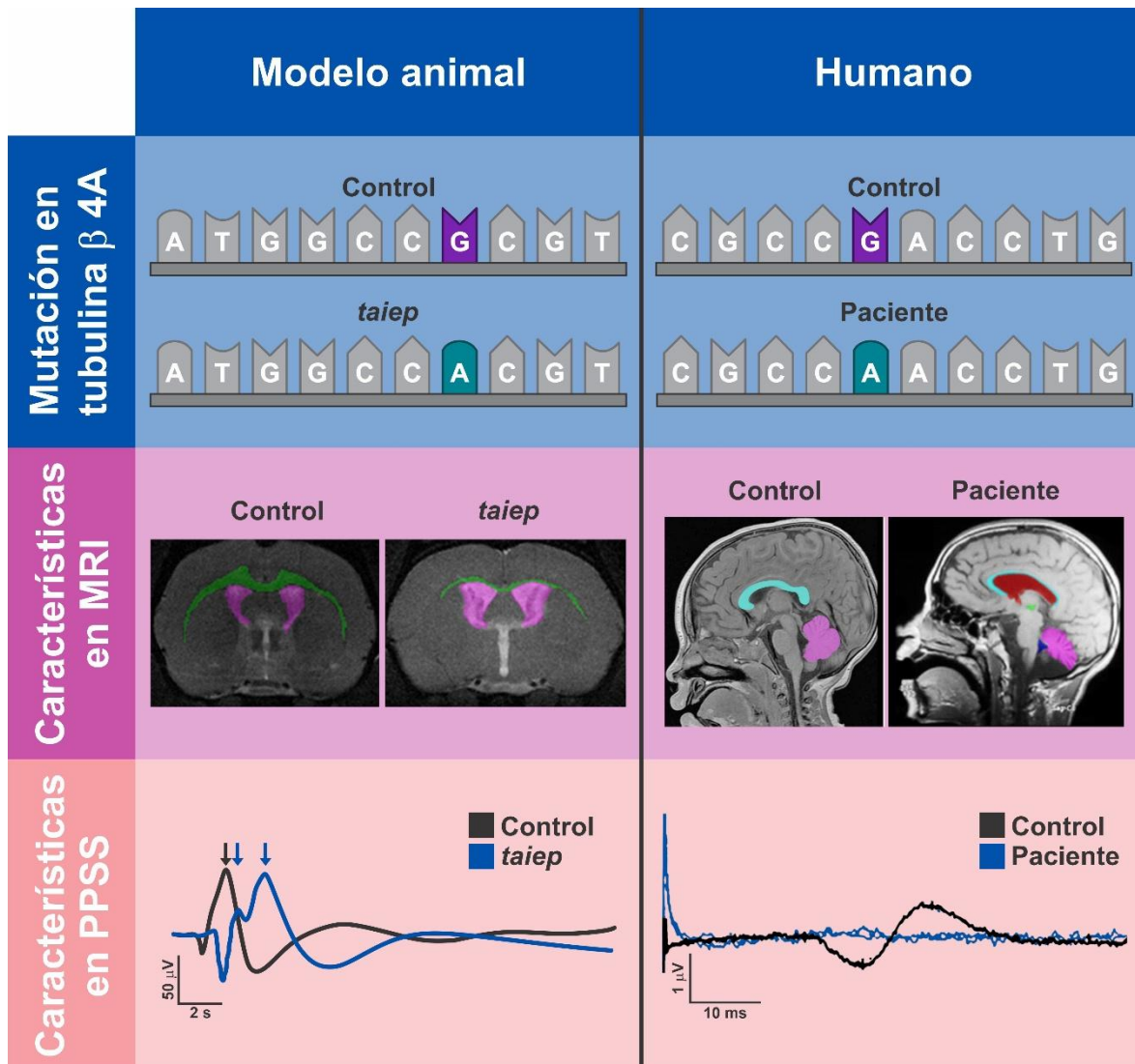


Figura 25. Comparativo de las características genéticas, de imagen y electrofisiológicas de la rata *taiep* con una paciente con hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (H-ABC). Tanto la rata *taiep* como la paciente con la leucodistrofia H-ABC presenta una mutación puntual en el gen que codifica para la tubulina beta 4A, que consiste en el cambio específico de una guanina por una adenina en el exón codificante del gen. En las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (MRI) se muestra que la rata *taiep* tiene un adelgazamiento del cuerpo calloso (en color verde), con ensanchamiento de los ventrículos laterales (en color rosa), en comparación con ratas control. Asimismo, la paciente con la enfermedad muestra este adelgazamiento del cuerpo calloso (en color azul claro), y muestra además atrofia del cerebelo (en color rosa) comparándola con una persona sana. Los potenciales provocados somatosensoriales (PPSS) producidos por la estimulación del nervio peroneo muestran en la rata control una onda negativa característica (deflexión hacia arriba, flecha negra) seguida de una única onda positiva (deflexión hacia abajo). En el caso de la rata *taiep* tienen dos picos negativos (deflexiones hacia arriba, flechas azules) con un retraso en su aparición respecto al control. Los PPSS del nervio tibial producen una deflexión negativa seguida de una deflexión positiva en una persona sana, mientras que en la paciente con H-ABC no se produjo ninguna onda tras la estimulación de este nervio. Elaborada a partir de Alata et al., 2021; Eguibar et al., 2024a & Garduno-Robles et al., 2020.

Si bien las ratas *taiep* son un modelo validado de la leucodistrofia H-ABC, también son de utilidad como modelo animal de las crisis de ausencia (véase Figura 26). Esto debido a que presentan descargas espiga-onda espontáneas en el EEG, con manifestaciones conductuales similares a los pacientes con crisis de ausencia, así como también presentan una adecuada respuesta al tratamiento con fármacos anticrisis de ausencia como la etosuximida o el ácido valproico (Castillo Lazcano, 2018; Eguibar y Cortes, 2010). De manera concordante, se ha mostrado que el circuito tálamo-cortical participa en la generación y el mantenimiento de las DEO de la rata *taiep*, estas descargas inician en la corteza frontal, similar a los pacientes con crisis de ausencia y la coherencia tálamo-cortical se incrementa durante el evento epiléptico (Ibarra, 2022).



Figura 26. Criterios de validez en la rata *taiep* como un modelo de crisis de ausencia. La rata *taiep* muestra una correlación conductual de arresto motor durante los eventos similares a las crisis de ausencia en humanos, con la presencia del patrón de descargas espiga-onda generalizadas en el electroencefalograma, lo que cumple el criterio de apariencia. En el criterio de constructo la rata *taiep* comparte con los pacientes con crisis de ausencia una disfunción del circuito tálamo-cortical, ya que las descargas espiga-onda inician en la corteza frontal, similar a los humanos, y, durante el desarrollo de estas descargas espiga-onda existe una coherencia entre el tálamo y la corteza cerebral. Adicionalmente, la rata *taiep* cumple con el criterio predictivo, ya que presenta una respuesta similar al tratamiento con los fármacos anticrisis epilépticas que se utilizan en pacientes con crisis de ausencia, como etosuximida y ácido valproico. Elaborada a partir de Castillo Lazcano, 2018; Eguibar y Cortes, 2010 e Ibarra, 2022.

6.1.1. Alteraciones en la mielinización de la rata *taiep*.

La principal característica estructural que ha sido descrita en la rata *taiep* involucra el funcionamiento de los microtúbulos en el interior de los oligodendrocitos (Eguibar et al., 2021, 2014). Desde los primeros días de vida se observa en regiones como la médula espinal y el nervio óptico que se presenta un cúmulo de microtúbulos en el soma de los oligodendrocitos, desde la región del retículo endoplásmico hacia la porción cis del aparato de Golgi (Couve et al., 1997; Lunn et al., 1997). A medida que continúa el desarrollo de este modelo animal la acumulación de microtúbulos es cada vez mayor y comienzan a diseminarse hacia los procesos celulares de los oligodendrocitos, los cuales son los encargados de contactar a los axones neuronales para la formación de la mielina (Krsulovic et al., 1999; Song et al., 1999).

4.1.1.2. Proceso fisiológico de mielinización.

La mielina es una estructura especializada de la membrana citoplasmática de los oligodendrocitos en el SNC y de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico que recubre a los axones (Aggarwal et al., 2011; Simons y Nave, 2015). A diferencia de otras membranas celulares, la mielina está formada principalmente por lípidos saturados de cadena larga, que representan el 70% de esta, mientras que las proteínas forman el resto de la estructura de esta membrana (Baumann y Pham-Dinh, 2001; véase Tabla 6). El lípido más abundante es el colesterol, seguido de glicoesfingolípidos como las galactosilceramidas que comprenden el 20% de los lípidos, mientras que otros lípidos como las etanolaminas, fosfoglicéridos y gangliósidos representan una pequeña proporción en la mielina (Baumann y Pham-Dinh, 2001; Stadelmann et al., 2019).

Las proteínas presentes en la mielina corresponden al 30% de su estructura y son componentes específicos de los oligodendrocitos (Baumann y Pham-Dinh, 2001; véase Tabla 6). La más abundante es la proteína proteolipídica (PLP, de sus siglas en inglés), que representa el 50% de las proteínas mielínicas, la proteína básica de la mielina (MBP, de sus siglas en inglés) constituye el 30% (Baumann y Pham-Dinh, 2001). Otras proteínas como 2',3'-nucleótido cíclico 2'-fosfodiesterasa y la glicoproteína asociada a la mielina (CNP y MAG, de sus siglas en inglés, respectivamente) corresponden al 5% del total de las proteínas de la mielina (Baumann y Pham-Dinh, 2001).

Cuando comienza el proceso de mielinización la vaina de mielina se enrolla alrededor del axón en sentido de una espiral continua hasta formar la primera capa o bucle interno (Snaidero y Simons, 2014). Para continuar el proceso, se forman capas subsecuentes de mielina que se extienden por debajo de la membrana mielínica previamente depositada sobre el axón para formar las múltiples capas de las que se compondrá finalmente la vaina de mielina (Simons y Nave, 2015; Snaidero et al., 2014; Snaidero y Simons, 2014; véase Figura 27-B). Al mismo tiempo, la membrana mielínica comienza a extenderse de manera lateral, formando, al final de la mielinización, una membrana de forma rectangular

(Snaidero et al., 2014; véase Figura 27-C y 27-D). Esto hace que los bordes laterales de la vaina de mielina estén en contacto continuo con el axón y se extienden de manera helicoidal hacia el sitio del futuro nódulo de Ranvier, formando las denominadas asas paranodales (Simons y Nave, 2015).

Tabla 6. Componentes principales de la mielina.

Lípidos (70%)	% del total de lípidos
Colesterol	40%
Glicoesfingolípidos	20%
Fosfatidilcolina y fosfatidilserina	16%
Etanolaminas	13%
Fosfoglicéridos	5.5%
Esfingomielina	4%
Gangliósidos	1.5%
Proteínas (30%)	% del total de proteínas
Proteína proteolípídica (PLP)	50%
Proteína básica de la mielina (MBP)	30%
2',3'-nucleótido cíclico 2'-fosfodiesterasa (CNP)	4%
Glicoproteína asociada a la mielina (MAG)	1%
Glicoproteína de oligodendrocito-mielina (MOG)	0.05%
Otras proteínas	14.95%

Elaborada a partir de los datos de McLaurin y Yong, 1995 & Baumann y Pham-Dinh, 2001.

La formación de la vaina de mielina requiere la síntesis de una gran cantidad de sus lípidos y proteínas componentes, así como el transporte desde sus sitios de síntesis en el oligodendrocito hasta la capa más interna que contacta con el axón (Simons y Nave, 2015; Snaidero y Simons, 2017). Para realizar este transporte, el oligodendrocito cuenta con un sistema de canales mielínicos, que son expansiones citoplasmáticas formadas por citoesqueleto, principalmente de actina, asociado a la proteína CNP, dentro de los cuales existe un sistema de transporte vesicular formado principalmente por microtúbulos y sus proteínas motoras asociadas (Snaidero y Simons, 2017; Weigel et al., 2021; véase Figura 27-C y Figura 28). La mayoría de los lípidos viajan ensamblados con la PLP y son transportados por proteínas motoras como miosina-5a, mientras que proteínas como la MBP se transportan en forma de gránulos de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) a través de kinesinas (Nave y Werner, 2014; Sherman y Brophy, 2005; White y Krämer-Albers, 2014; véase Figura 28).

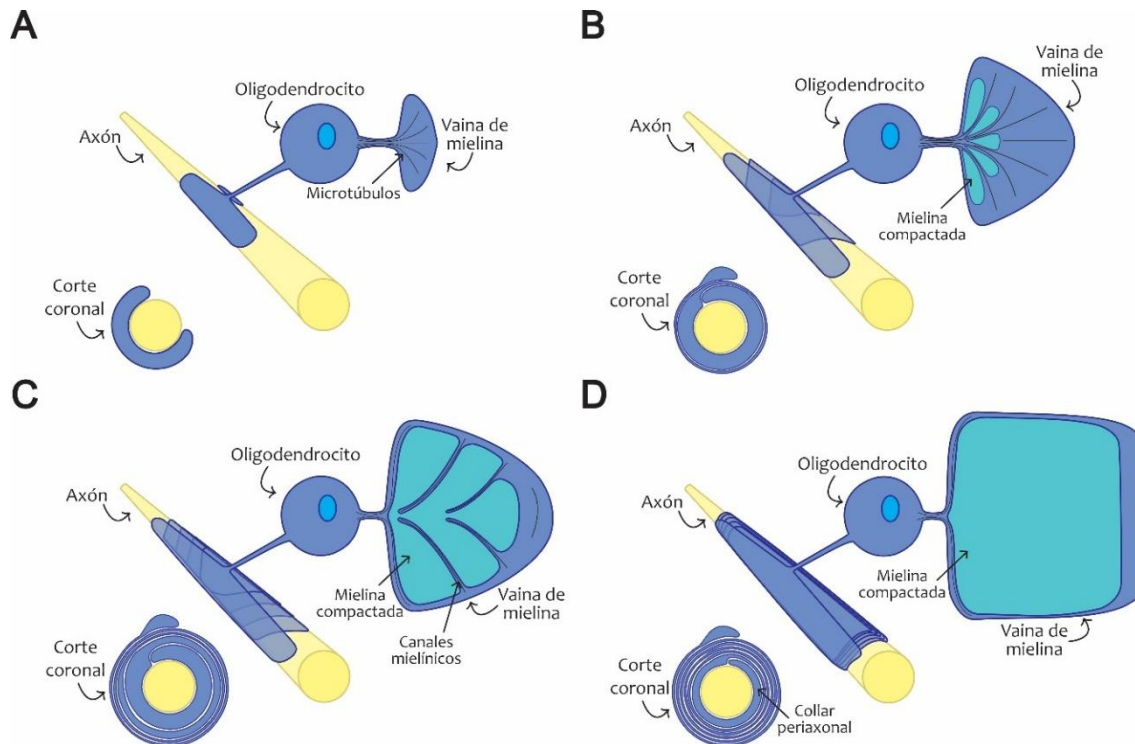


Figura 27. Proceso de mielinización de un axón por un oligodendrocito. Se muestra el oligodendrocito con su vaina de mielina alrededor del axón y una vaina de mielina desenrollada para observar el proceso de crecimiento. **A)** La vaina de mielina contacta con el axón y comienza a enrollarse a su alrededor, se puede observar la presencia de microtúbulos dentro de la vaina. **B)** La vaina de mielina comienza a crecer de manera longitudinal, formando una capa debajo de la mielina previamente depositada, al mismo tiempo comienza el proceso de compactación desde la capa más externa al axón, lo que se puede observar en el corte coronal. **C)** Continúa el crecimiento longitudinal y la compactación de la vaina de mielina, se produce además el crecimiento lateral de cada capa; se puede observar la presencia de canales mielínicos que contienen microtúbulos en su interior. **D)** Se ha completado el proceso de mielinización y compactación de la vaina de mielina, excepto en las regiones laterales y en la capa más interna que forma el collar periaxonal. Modificada de Snadeiro et al., 2014.

Cuando se ha llevado a cabo la formación de las primeras capas de mielina alrededor del axón inicia el proceso de compactación de la mielina, a cargo de la MBP y de la PLP, que comienza en la capa más externa (abaxonal) en dirección a la capa más interna (adaxonal) de la vaina de mielina (Chang et al., 2016; Snaidero y Simons, 2014; véase Figura 27-B). Una vez que los gránulos de ARNm de la MBP llegan a la vaina de mielina, se traducen a la proteína funcional dentro del citoplasma que se une a las dos superficies citoplásmicas y se polimeriza generando una compactación hermética de la mielina mediante un mecanismo similar al de una cremallera (Aggarwal et al., 2013; Sherman y Brophy, 2005; Snaidero y Simons, 2017). Por otra parte, la PLP es una proteína transmembrana que se encarga de unir las superficies externas de dos capas de mielina, sin embargo, la fuerza de compactación es menor que en el lado citoplasmático (Snaidero y Simons, 2017; Stadelmann et al., 2019). La compactación de la mielina ocurre únicamente en las regiones centrales de las capas de mielina, ya que los canales

mielínicos, de las áreas laterales permanecen abiertos y forman parte de una ruta de transporte para la mielina, en caso de requerir modificaciones posteriores (Snaidero et al., 2014; Snaidero y Simons, 2014). Además, la capa más interna permanece sin compactar, formando un compartimento citoplasmático, el collar periaxonal, que se utiliza para el contacto con el axón (Simons y Nave, 2015; véase Figura 27-D).

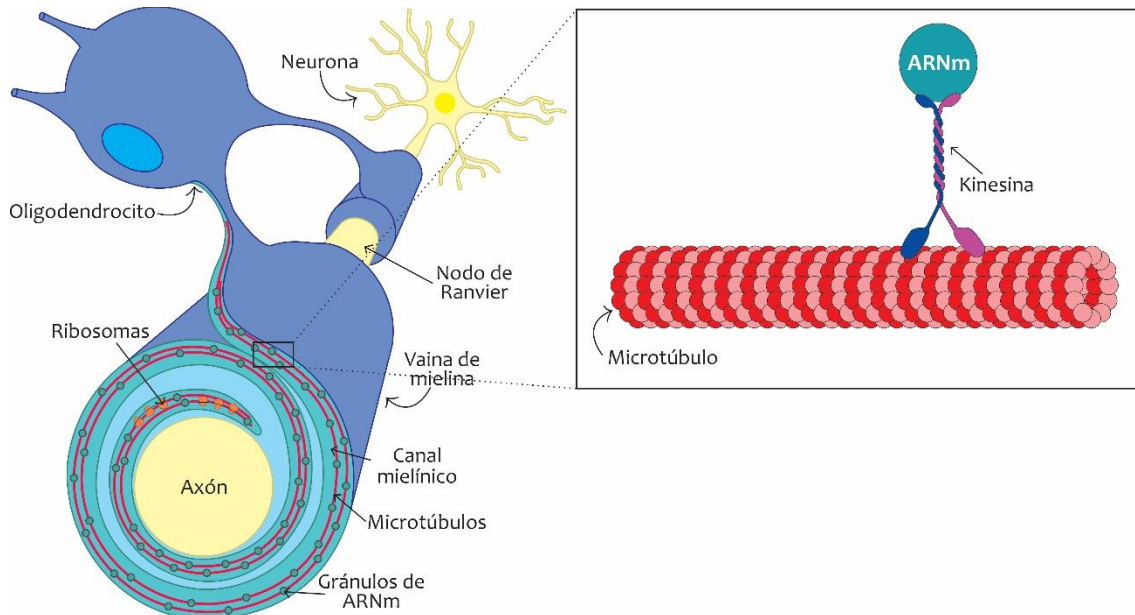


Figura 28. Proceso de transporte de los gránulos de ácido ribonucleico mensajero a través de los canales mielínicos. Se muestra la presencia de microtúbulos dentro del canal mielínico que actúan como vías de transporte de los gránulos de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de proteínas, los cuales se unen a los ribosomas para su traducción a la proteína funcional dentro de la vaina de mielina. En el recuadro de aumento se puede observar a la proteína motora kinesina que transporta un gránulo de ARNm sobre el microtúbulo. Modificada de Sherman 2005.

6.1.2. Proceso de mielinización en la rata *taiep*.

La rata *taiep* se caracteriza por presentar un proceso de hipomielinización en el SNC, es decir, un defecto en la formación inicial de la vaina de mielina por los oligodendrocitos, evidenciado por la disminución en la cantidad de mielina formada en los primeros días de vida postnatal (Lunn et al., 1997). Este modelo animal tiene una reducción en la cantidad total de axones mielinizados tanto en la médula espinal como a nivel del nervio óptico (Lunn et al., 1997). Se ha propuesto que este defecto inicial en la formación de la mielina se debe a la acumulación de microtúbulos en el soma de los oligodendrocitos (Song et al., 2003). Este cúmulo produce una alteración en el tráfico intracelular de los componentes de la mielina, como es el caso de los gránulos de ARNm, los cuales al movilizarse desde el soma hacia los procesos celulares tienen mayor frecuencia de pausas y de movimiento retrógrado en la rata *taiep* en comparación con ratas control (Song et al., 2003). Esto se debe a que la mayoría de los microtúbulos tienen una

reversión en su polaridad, lo que produce un movimiento retrógrado de los organelos y las proteínas (Song et al., 2003, 1999; véase Figura 29).

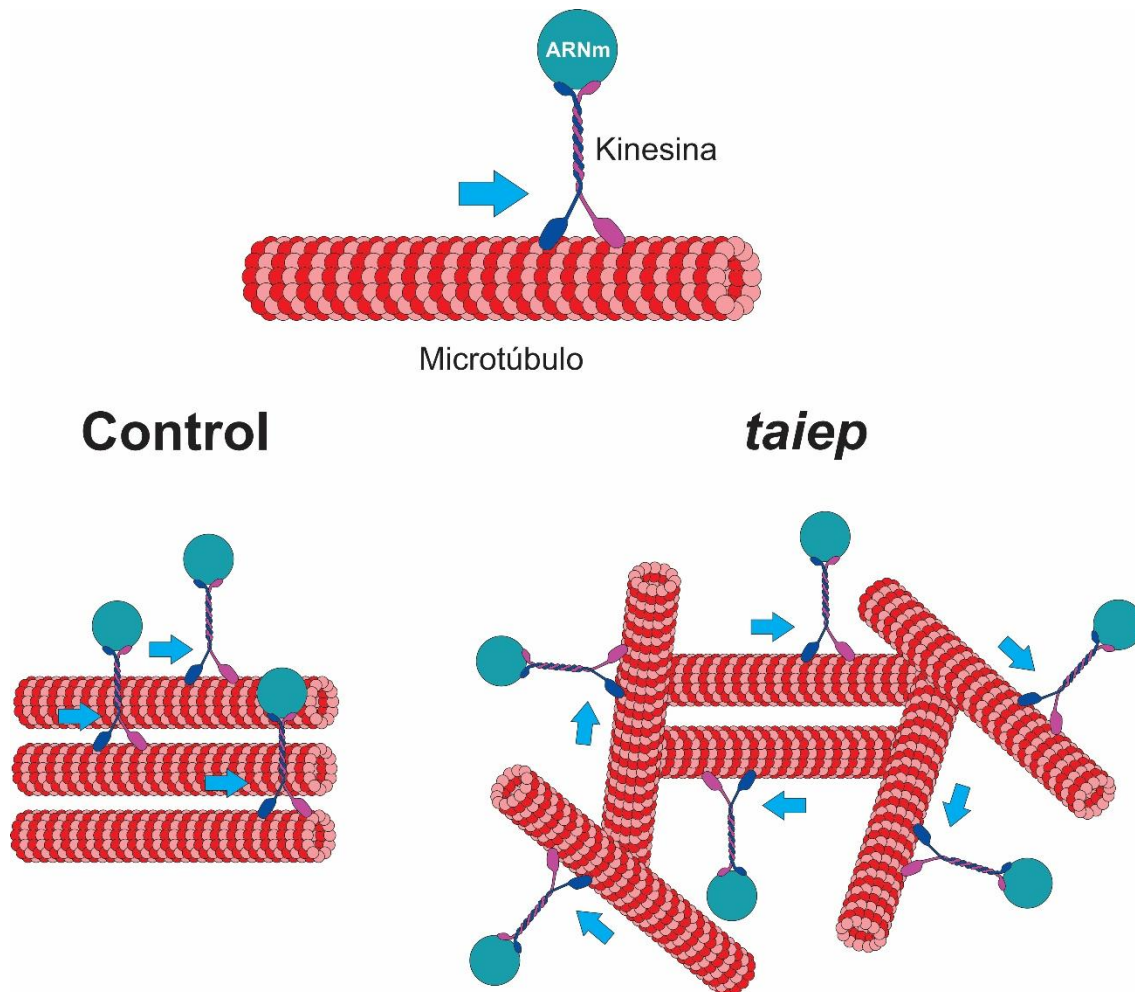


Figura 29. Transporte anormal de los componentes de la mielina en la rata *taiep*. Los gránulos de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de los componentes de la mielina son transportados en dirección anterógrada por la proteína motora kinesina a través de los microtúbulos. En la rata *taiep* la acumulación de los microtúbulos y su reversión de polaridad hace que el transporte se lleve a cabo de manera inadecuada. Elaborada a partir de Song et al., 2003.

Por tanto, la mielinización inicial se lleva a cabo de manera inadecuada, lo que produce el colapso del collar periaxonal y una deficiencia general en la compactación de la mielina desde el primer mes de vida postnatal (Krsulovic et al., 1999). Este defecto de hipomielinización inicial se relaciona con el comienzo del temblor fino de la cola que se observa al inicio del síndrome motor de la rata *taiep*, así como con el comienzo de las alteraciones en la conducción de las vías visual y auditiva (Eguibar et al., 2014; Roncagliolo et al., 2006, 2000).

A medida que progresa el defecto de acumulación de microtúbulos en los oligodendrocitos, las proteínas constituyentes de la mielina, de igual manera, se

acumulan en la región perinuclear debido a la dificultad para desplazarse hacia las porciones periféricas que contactan al axón (Möller et al., 1997). Debido a esta inestabilidad proteica, se ha propuesto que se lleva a cabo un proceso de degradación proteolítica en los oligodendrocitos de la rata *taiep* (Möller et al., 1997; O'Connor et al., 2000). De hecho, las principales proteínas componentes de la mielina, como la MAG, la MBP, la PLP y la enzima CNP disminuyen progresivamente con la edad en la rata *taiep*, al igual que disminuyen los lípidos componentes de la mielina (Lunn et al., 1997; Möller et al., 1997). La reducción de estos componentes de la mielina genera una desmielinización progresiva en el SNC de la rata *taiep*, que comienza alrededor de los tres meses y para los doce meses de edad existe ya una mínima cantidad de axones mielinizados en la mayor parte de los tractos principales del SNC (Eguibar et al., 2014; O'Connor et al., 2000).

La hipomielinización inicial, así como la desmielinización progresiva del sistema nervioso central en la rata *taiep* analizadas tanto a través de estudios de imagen por resonancia magnética, así como por análisis estructurales por microscopía electrónica han permitido entender que este modelo animal presenta una leucodistrofia hipomielinizante progresiva que se asocia tanto a signos motores, como a alteraciones sensitivas (Eguibar et al., 2024a; Garduno-Robles et al., 2020; Lopez-Juarez et al., 2020). La presencia de una mutación puntual en el gen *Tubb4a* y las alteraciones estructurales que presentan los microtúbulos de los oligodendrocitos son la evidencia que la leucodistrofia que presenta la rata *taiep* es la tubulinopatía denominada hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (Garduno-Robles et al., 2020). Por tanto, este modelo animal es de gran utilidad no solo para la investigación de nuevas alternativas terapéuticas, sino para el avance del conocimiento en los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la mielinización anormal. Además, debido al dimorfismo sexual que presentan sus manifestaciones patológicas, es posible estudiar la participación de distintas hormonas sexuales como moduladores de estas patologías (Eguibar et al., 2024a, 2024b).

6.2. Características de las leucodistrofias.

La primera condición descrita por afectar a la sustancia blanca fue nombrada por Jean-Martin Charcot en 1866 como '*sclérose en plaque disséminée*', o esclerosis múltiple, debido a la aparición de lesiones circunscritas dispersas o placas en la sustancia blanca del SNC, produciendo además la pérdida de la mielina en los axones dentro de las placas (Lehmann et al., 2018; Murray, 2005b). En 1897 Otto Heubner describió una enfermedad en niños caracterizada clínicamente por deterioro neurológico progresivo e histopatológicamente por la destrucción difusa de la sustancia blanca, a esta enfermedad la denominó esclerosis difusa, para diferenciarla de las anomalías multifocales descritas por Charcot (Afifi et al., 1994; Lauritzen y Lundholm, 1931). El término esclerosis difusa fue utilizado extensamente a inicios del siglo XX para referirse a todos los casos en que se presentaban lesiones en la sustancia blanca no circunscritas sin presencia de daño

focal de origen vascular, infeccioso o neoplásico, especialmente en aquellas de origen familiar (Afifi et al., 1994; Baker y Gerber, 1940).

Bielschowsky y Henneberg en 1928 propusieron por primera vez el término de ‘leucodistrofia cerebral progresiva hereditaria’, haciendo referencia a los cambios degenerativos presentes en la sustancia blanca (leuco=blanco; dis= anormal; trofia= crecimiento), así como a una causa hereditaria probable en la mayoría de los casos (Eiselsberg, 1937; Kevelam et al., 2016). Gracias al avance de las técnicas de histoquímica para finales del siglo XX se logró conocer el defecto enzimático o proteico presente en múltiples enfermedades de la sustancia blanca y realizar una clasificación basada en los aspectos clínicos, histológicos y bioquímicos de cada padecimiento, incluyendo una categoría para ocho enfermedades hereditarias metabólicas descritas hasta el momento: leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Alexander, enfermedad de Refsum, enfermedad de Canavan y fenilcetonuria (Raine, 1984; van der Knaap y Valk, 2005).

El desarrollo de estudios de MRI tuvo el mayor impacto en el estudio de las leucodistrofias, debido a la gran sensibilidad para detectar anomalías en la sustancia blanca (Kevelam et al., 2016). La descripción de patrones específicos en la MRI permitió definir nuevos padecimientos y establecer criterios diagnósticos específicos para estas nuevas enfermedades (Kevelam et al., 2016; Vanderver et al., 2015). Además, el advenimiento de la secuenciación de próxima generación como la secuenciación del genoma y del exoma completo (Genome-wide sequencing, GWS y Whole Exome Sequencing, WES, respectivamente), así como los análisis de secuencia computacional en conjunto, han permitido el diagnóstico molecular de enfermedades raras, asociadas con diversos defectos genéticos (Boycott et al., 2014; Kevelam et al., 2016).

En el año de 2014 se realizó un consenso de expertos en trastornos hereditarios de la sustancia blanca que definieron y clasificaron a las leucodistrofias actuales (Kevelam et al., 2016; Vanderver et al., 2015). De acuerdo con este consenso, en el que se incluyen científicos de The Global Leukodystrophy Initiative Clinical Trials Network (GLIA-CTN) las leucodistrofias son:

“Trastornos hereditarios que afectan la sustancia blanca del sistema nervioso central con o sin afectación del sistema nervioso periférico. Estos trastornos tienen en común anomalías de las células gliales o de la vaina de mielina ...la neuropatología se caracteriza principalmente por la participación de oligodendrocitos, astrocitos y otros tipos de células no neuronales, aunque en muchos trastornos se desconoce el mecanismo de la enfermedad, y en otros casos se sospecha que incluye patología axonal significativa”.

En este consenso de Vanderver y colaboradores se ha considerado la existencia de más de treinta diferentes leucodistrofias humanas (véase Tabla 7) y más de sesenta entidades

denominadas leucoencefalopatías genéticas, que son trastornos hereditarios y tienen anomalías en la sustancia blanca, pero que actualmente no cumplen con los criterios estrictos para denominarse leucodistrofias (Vanderver et al., 2015). Dentro de esta clasificación de leucodistrofias no se incluyen las patologías del SNC que afectan de manera primaria a la sustancia gris, ni a los trastornos hereditarios con afectación de la sustancia blanca en los que predominan las manifestaciones clínicas sistémicas (Vanderver et al., 2015). El patrón de heredabilidad de las leucodistrofias más frecuente es el autosómico recesivo, seguido del patrón autosómico dominante, existiendo además formas esporádicas y ligadas al cromosoma X (Ashrafi et al., 2020; véase Tabla 7).

La categorización de las leucodistrofias se realiza principalmente mediante las características imagenológicas obtenidas en la MRI, que las divide en dos subtipos: las leucodistrofias hipomielinizantes, en las que desde el inicio se presenta una producción deficiente de mielina y las leucodistrofias desmielinizantes, en las que se presenta, de manera tardía, la pérdida de la mielina previamente formada (Ashrafi et al., 2020; Gordon et al., 2014; van der Knaap y Valk, 2005b). En las leucodistrofias hipomielinizantes las alteraciones iniciales de la sustancia blanca se muestran ligeramente hiperintensas en la señal ponderada en T2, mientras que las imágenes obtenidas en T1 pueden mostrar un patrón variable, desde hiper, iso o hipointensas (Osterman et al., 2012; Vanderver et al., 2015; véase Figura 30). En el caso de las leucodistrofias desmielinizantes se presenta una señal hiperintensa prominente en T2, y en la imagen obtenida en T1 se observa un patrón hipointenso preponderante (Osterman et al., 2012; Vanderver et al., 2015; Véase Figura 30).

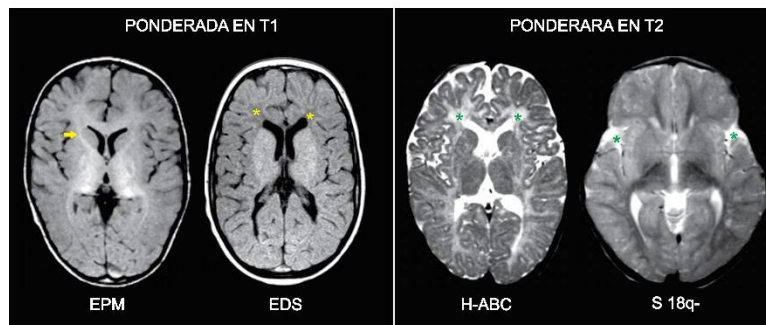
Además, es posible clasificar a las leucodistrofias de acuerdo con los hallazgos de patología celular, considerando las células que contribuyen principalmente a la alteración de la sustancia blanca, ya sean oligodendrocitos, neuronas, células de la microglía o astrocitos (van der Knaap y Bugiani, 2017; véase Tabla 8). Se ha propuesto una nueva clasificación basada en las causas metabólicas y moleculares de las leucodistrofias, con la que se busca comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos que pueden afectar a la sustancia blanca (van der Knaap et al., 2019; véase Tabla 8).

Tabla 7. Trastornos caracterizados como leucodistrofias

Nombre del padecimiento	Gen	Herencia	Tipo
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.	<i>ABCD1</i>	RLX	D
Ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central o enfermedad de la sustancia blanca evanescente.	<i>eIFB1</i>	AR	D
Deficiencias enzimáticas únicas de la beta oxidación de ácidos grasos peroxisomales	<i>HSD17B4;</i> <i>SCP2</i>	AR	D
Displasia oculodentodigital.	<i>GJA1</i>	AD	H
Enfermedad con cuerpos de poliglucosano.	<i>GBE1</i>	AR	D
Enfermedad de Alexander.	<i>GFAP</i>	AD	D
Enfermedad de Canavan.	<i>ASPA</i>	AR	D
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher.	<i>PLP1</i>	RLX	H
Enfermedad tipo Pelizaeus-Merzbacher.	<i>GJA12</i>	AR	H
Fucosidosis.	<i>FUCA1</i>	AR	H
Hipomielinización con afectación del tronco del encéfalo y la médula espinal y espasticidad de las piernas.	<i>DARS</i>	AR	H
Hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo.	<i>TUBB4A</i>	AD/E	H
Hipomielinización con catarata congénita.	<i>FAM126A</i>	AR	H
Leucodistrofia autosómica dominante con enfermedad autonómica.	<i>LMN</i>	AD	D
Leucodistrofia de células globoides o enfermedad de Krabbe.	<i>GALC</i>	AR	D
Leucodistrofia ligada a Pol-III o Síndrome 4H (hipomielinización, hipodontia e hipogonadismo hipogonadotrópico).	<i>POL3RA</i> y <i>POL3RB</i>	AR	H
Leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides y leucodistrofia ortocromática con glía pigmentada.	<i>CSF1R</i>	AD	D
Leucodistrofia metacromática.	<i>ARSA</i>	AR	D
Leucoencefalopatía con afectación del tálamo y tronco encefálico y lactato elevado.	<i>EARS2</i>	AR	D
Leucoencefalopatía con afectación del tronco encefálico y de la médula espinal y elevación del lactato.	<i>DARS2</i>	AR	D
Leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales.	<i>MLC1</i>	AR	D
Leucoencefalopatía por deficiencia de ARNasa T2.	<i>RNASET2</i>	AR	D
Leucoencefalopatía relacionada con el canal de iones de cloruro 2 (CLC-2) con edema intramielínico.	<i>CLCN2</i>	AR	D
Síndrome de Aicardi-Goutières.	<i>TREX1</i>	AR/AD	D
Síndrome de delección de 18q.	<i>18q-</i>	E/AD	H
Síndrome de Sjögren-Larsson.	<i>ALDH3A2</i>	AR	D
Síndrome PCWH (neuropatía desmielinizante periférica, leucodistrofia desmielinizante central, síndrome de Waardenburg y enfermedad de Hirschsprung).	<i>SOX10</i>	AD	H
Trastornos de la biogénesis peroxisomal (síndrome de Zelleweger, adrenoleucodistrofia neonatal y enfermedad de Refsum infantil).	<i>PEX</i>	AR	H
Trastornos por almacenamiento de ácido siálico (enfermedad de Salla y enfermedad infantil por almacenamiento de ácido siálico).	<i>SLC17A5</i>	AR	H
Xantomatosis cerebrotendinosa.	<i>CYP27A</i>	AR	D

RLX: Recesiva ligada al cromosoma X; AR: Autosómica recesiva; AD: Autosómica dominante; E: Esporádica; D: Desmielinizante; H: Hipomielinizante. Elaborada a partir de Vanderver et al., 2015 y Ashrafi et al., 2020.

A. Leucodistrofia hipomielinizante



B. Leucodistrofia desmielinizante

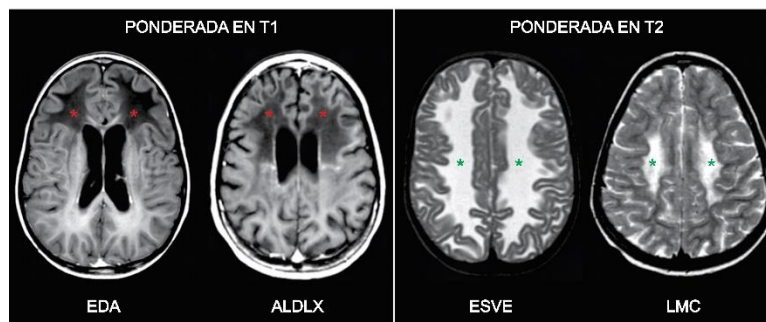


Figura 30. Patrones de imagen de las leucodistrofias hipomielinizantes y desmielinizantes en la resonancia magnética. A) Se muestran cortes transversales de leucodistrofias hipomielinizantes; se puede observar en la señal en T1 una señal ligeramente hiperintensa de la sustancia blanca respecto a la sustancia gris (flecha amarilla) en un paciente con la Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (EPM) y ligeramente hipointensa respecto a la sustancia gris (asteriscos amarillos) en un paciente con la Enfermedad de Salla. En las imágenes obtenidas en T2 se observa una señal ligeramente hiperintensa de la sustancia blanca respecto a la sustancia gris (asteriscos verdes). H-ABC: Hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo; S18q-: Síndrome de delección de 18q. **B)** Se muestran cortes transversales de leucodistrofias desmielinizantes; se puede observar una señal hipointensa preponderante en las imágenes en T1 (asteriscos rojos) y una señal hiperintensa prominente en las imágenes en T2 (asteriscos verdes). EDA: Enfermedad de Alexander; ALDLX: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X; ESVE: Enfermedad de la sustancia blanca evanescente; LMC: Leucodistrofia metacromática. Elaborada a partir de Van Der Knaap y Valk, 2005.

El avance de las técnicas de secuenciación genética y el análisis por MRI han incrementado el diagnóstico de las leucodistrofias en la población general, sin embargo, la prevalencia e incidencia real de estas enfermedades aún no se han establecido (Ashrafi et al., 2020). En estudios epidemiológicos de hospitales pediátricos se ha encontrado una incidencia desde 1 en cada 16,667 hasta 1 en cada 7,663 nacimientos (Bonkowsky et al., 2010; Knuutinen et al., 2021). Las leucodistrofias con mayor incidencia varían de acuerdo con la población analizada, en un estudio de cohorte realizado en Irán las principales fueron leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Canavan y la enfermedad tipo Pelizaeus-Merzbacher (Mahdieh et al., 2021); mientras que en un estudio retrospectivo de los Estados Unidos de América mostró que las leucodistrofias principales fueron la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y la

adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (Bonkowsky et al., 2010). En Japón, al realizar una encuesta epidemiológica a nivel nacional, Numata y colaboradores (2014) mostraron que la principal leucodistrofia fue la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, seguida de la enfermedad tipo Pelizaeus-Merzbacher y la hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo.

Tabla 8. Criterios empleados para la clasificación de las leucodistrofias.

Tipo de clasificación	Subtipos
Características imagenológicas	Hipomielinizantes. Desmielinizantes.
Características histopatológicas	Trastornos de la mielina. Astrociopatías. Leucoaxonopatías. Microgliopatías. Leucovasculopatías.
Características moleculares	Lisosomal. Peroxisomal. Mitocondrial. Metabolismo de aminoácidos y ácidos orgánicos. Traducción de ARNm. Homeostasis hidroelectrolítica. Proteínas de la mielina. Vasculopatías genéticas. Reparación de ADN. Misceláneas.

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico. Modificada de Ashrafi et al., 2020.

En México se desconoce la incidencia de las leucodistrofias, sin embargo, en un estudio retrospectivo de treinta y cinco pacientes del Instituto Nacional de Pediatría se encontró que la principal leucodistrofia fue la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, seguida de la leucodistrofia metacromática y de la enfermedad de Canavan (Mejía-Santos et al., 2011). Además, se han reportado casos de pacientes con leucodistrofia autosómica dominante con enfermedad autonómica (Sandoval-Rodríguez et al., 2017), leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (Bravo-Oro et al., 2022), enfermedad de Alexander (Esmer et al., 2016), enfermedad de la sustancia blanca evanescente (Esmer et al., 2017) y de hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (Garduno-Robles et al., 2020; Hernandez et al., 2019).

Las manifestaciones clínicas de las leucodistrofias comienzan de manera heterogénea, dependiendo de la enfermedad, iniciando en distintas etapas de la vida, desde la etapa infantil, juvenil y en la edad adulta, presentando un deterioro gradual o abrupto del funcionamiento del SNC (Ashrafi et al., 2020; Parikh et al., 2015). Las manifestaciones clínicas de las leucodistrofias hipomielinizantes tienden a presentarse en las etapas iniciales de la vida, incluso durante la etapa neonatal, mientras que las leucodistrofias

desmielinizantes producen sus primeros síntomas en periodos desde la infancia hasta la etapa adulta (Osterman et al., 2012; véase Figura 31).

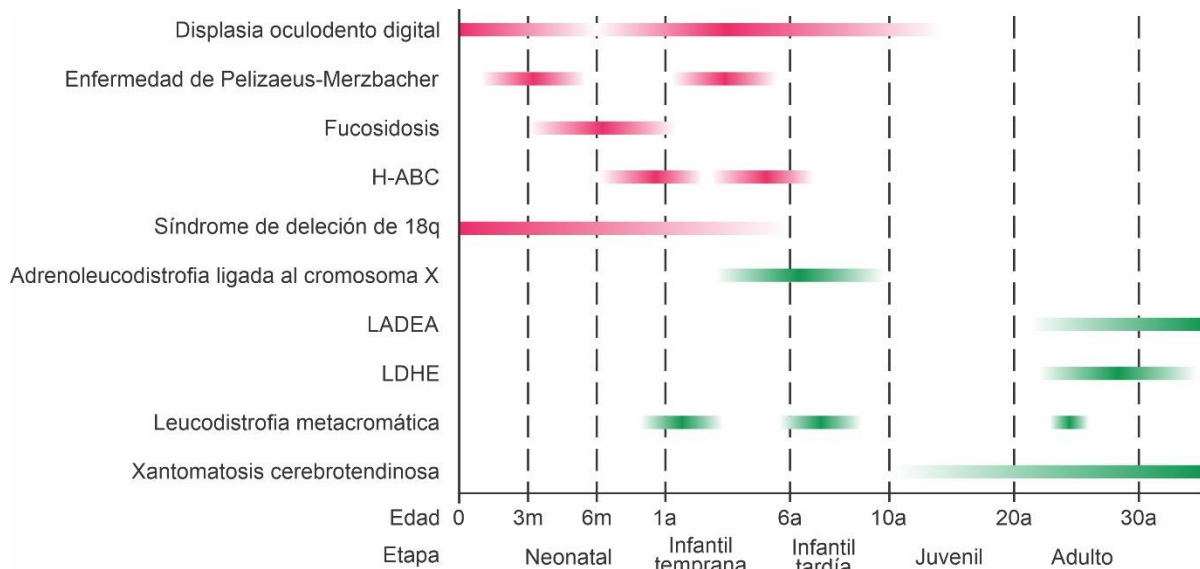


Figura 31. Edad de inicio de las manifestaciones clínicas en algunas leucodistrofias. Se puede observar que las leucodistrofias hipomielinizantes (color rojo) tienen un inicio en las etapas neonatal e infantil temprana; mientras que, las leucodistrofias desmielinizantes (color verde) tienden a iniciar sus manifestaciones clínicas en etapas posteriores del desarrollo. H-ABC: Hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo; LADEA: Leucodistrofia autosómica dominante con enfermedad autonómica; LDHE: Leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides. Modificada de Osterman et al., 2012.

La hipotonía axial puede ser la primera manifestación motora en pacientes con leucodistrofias de inicio neonatal e infantil temprano, aunque en etapas avanzadas evoluciona a espasticidad que afecta tanto al tronco, como a las cuatro extremidades (Ashrafi et al., 2020; Osterman et al., 2012). El inicio sintomático durante etapas infantiles posteriores se asocia con un retraso en el desarrollo motor, a edades tempranas, o en etapas ulteriores por una regresión en las funciones motoras, que puede manifestarse por deficiencia en la deambulación, caídas frecuentes, ataxia y espasticidad (Ashrafi et al., 2020; Gordon et al., 2014). Las leucodistrofias de inicio juvenil o en el adulto se caracterizan por un deterioro de actividades funcionales y cognitivas, así como alteraciones del estado de ánimo tales como ansiedad, depresión y comunicación limitada (Ashrafi et al., 2020; Gordon et al., 2014; Parikh et al., 2015). En las leucodistrofias con afectación del sistema extrapiramidal y cerebelar se presentan además signos como temblor, distonía, corea o ataxia (Costello et al., 2009; Parikh et al., 2015). Otras manifestaciones neurológicas que pueden presentar los pacientes con leucodistrofias incluyen disfunción autonómica, alteraciones conductuales, visuales o auditivas, así como crisis epilépticas (Bonkowsky et al., 2010; Costello et al., 2009).

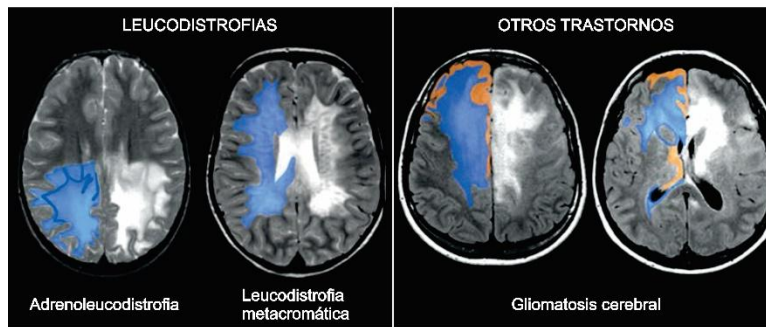
Debido a la inespecificidad de la presentación clínica en la mayoría de las leucodistrofias, se requiere la realización de estudios auxiliares para realizar el diagnóstico específico

(Gordon et al., 2014; van der Knaap et al., 2019). La MRI es el estándar de oro actual para el diagnóstico de las enfermedades de la sustancia blanca por su alta sensibilidad, especialmente con las nuevas secuencias de pulsos y una mayor intensidad de campo (De Santis et al., 2019; van der Knaap et al., 2019). Los patrones característicos de las leucodistrofias se emplean para distinguirlas apropiadamente de otros trastornos del SNC (véase Figura 32), por ejemplo, la mayoría de las leucodistrofias afectan de manera selectiva a la sustancia blanca y esta afectación se presenta de manera bilateral, simétrica y confluyente (van der Knaap et al., 2019). En los casos en los que se ve afectada la integridad de la sustancia gris, la atrofia cortical o de distintos núcleos es de intensidad menor en comparación con las afecciones presentes en la sustancia blanca (van der Knaap et al., 2019). Una vez establecido que la imagen obtenida en la MRI corresponde a una leucodistrofia se realiza una categorización inicial en hipomielinizante o desmielinizante y posteriormente, conforme a la distribución anatómica de las anomalías en la sustancia blanca es posible orientar el diagnóstico hacia una patología específica (Osterman et al., 2012; van der Knaap y Valk, 2005).

Es posible además, realizar estudios de WES en casos en los que no se presentan patrones característicos en la MRI, al considerar las características clínicas de la enfermedad y su probable modo de transmisión hereditaria se buscan las posibles variantes causales (Rabbani et al., 2014); además, este método se puede utilizar como diagnóstico prenatal con técnicas actuales no invasivas que permiten incluso analizar el ADN fetal obtenido de células libres en la circulación materna, permitiendo un tratamiento temprano en estas patologías (Jelin y Vora, 2018).

En la actualidad existen diversas opciones para el tratamiento sintomático de estas enfermedades, lo que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, no existe un tratamiento curativo para ninguno de los trastornos (van der Knaap et al., 2019). Dada la alta prevalencia de espasticidad y distonía en los pacientes con leucodistrofias, uno de los tratamientos principales consiste en la administración de fármacos espasmolíticos, toxina botulínica o incluso la realización de rizotomías (Adang et al., 2017). Otras intervenciones terapéuticas incluyen la gastrostomía para una adecuada suplementación nutricional, antibioticoterapia profiláctica para la prevención de infecciones, fisioterapia y cirugías ortopédicas para el tratamiento de escoliosis y dislocación de cadera, así como la administración de fármacos para afecciones neurológicas concomitantes como epilepsia, dolor neuropático o trastornos del sueño (Adang et al., 2017).

A. Selectividad de sustancia blanca



B. Degeneración neuronal limitada

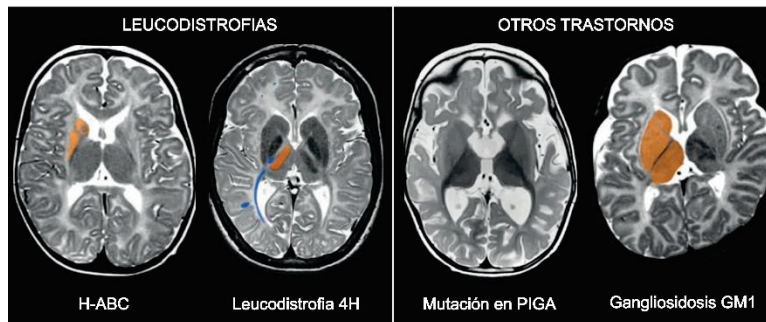


Figura 32. Imágenes de resonancia magnética de pacientes con distintas leucodistrofias. **A)** Las leucodistrofias tienden a presentar una afección selectiva y bilateral de la sustancia blanca, en comparación con otros trastornos neurológicos que afectan de manera similar a la sustancia gris **B)** Las leucodistrofias que afectan a núcleos de la sustancia gris presentan una atrofia localizada e incluso patognomónica de la enfermedad, mientras que otros trastornos muestran una degeneración avanzada y difusa. Se resalta en color azul la lesión en la sustancia blanca y en color naranja la afectación de la sustancia gris. H-ABC: Hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo; 4H: Hipomielinización, hipodontia e hipogonadismo hipogonadotrópico; PIGA: Gen de la subunidad A de fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa GM1: Monosialogangliósido Modificado de van der Knaap et al., 2019.

El pronóstico de los pacientes con leucodistrofias es variable, dependiendo del trastorno y de la edad de presentación, sin embargo, en la mayoría de los casos entre más temprano sea el inicio de la patología, más rápida es la progresión y la severidad de los síntomas es mayor (Barañano, 2016; van der Knaap et al., 2019). En general, para aquellas leucodistrofias que tienen un inicio abrupto en la etapa neonatal o infantil temprana la muerte se presenta pocos años después del inicio de los síntomas; mientras que, las enfermedades que tienen un desarrollo lento durante la infancia, así como las formas juveniles o de inicio en la etapa adulta pueden tener una sobrevida de varias décadas (Barañano, 2016; Perlman y Mar, 2012). La realización de análisis prenatales y el cribado genético en los recién nacidos permitirá identificar de manera temprana estos trastornos para iniciar un tratamiento preventivo a largo plazo y mejorar el pronóstico de estos pacientes (Barañano, 2016; van der Knaap et al., 2019).

6.2.1. La hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo.

En el año 2002, la Dra. Marjo van der Knaap del departamento de neurología pediátrica del Centro Médico Universitario de Ámsterdam en los Países Bajos publicó una serie de siete pacientes no relacionados que presentaban características clínicas y de imagen por MRI similares. En todos los casos se presentó un retraso en el desarrollo de las habilidades motoras en los primeros 3 años de vida y presentaron signos de alteración motora extrapiramidal, tales como espasticidad, ataxia, rigidez, distonía y temblor (van der Knaap et al., 2002). Los potenciales provocados somatosensoriales del nervio mediano y tibial mostraron un retraso en la conducción, mientras que los potenciales provocados auditivos tuvieron únicamente la presencia de la onda I, que corresponde al componente periférico del nervio auditivo, mientras que, el resto de las ondas provocadas centrales estuvieron ausentes (van der Knaap et al., 2002).

En el análisis inicial, que se realizó de las imágenes de resonancia magnética que tenían previamente los pacientes, en todos los casos se observó una deficiencia difusa de mielina en el encéfalo y cerebelo (van der Knaap et al., 2002). Estos pacientes mostraron también atrofia del cerebelo, principalmente del vermis, así como también atrofia del putamen y del núcleo caudado. En el seguimiento que se realizó de estos pacientes se obtuvieron nuevas imágenes diez años después de las primeras en dos pacientes, en los que se mostró la ausencia total del núcleo caudado y el putamen, atrofia severa del cerebelo y ensanchamiento de los ventrículos laterales debido a la pérdida severa de sustancia blanca (van der Knaap et al., 2002). Este patrón observado en la MRI fue denominado como hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (H-ABC, de sus siglas en inglés), además, debido a que los síntomas se correlacionaron con estas anomalías imagenológicas se propuso a la H-ABC como una nueva patología humana de naturaleza esporádica y base genética (van der Knaap et al., 2002).

La mutación genética responsable de la H-ABC fue identificada hasta once años después en un grupo de once individuos con esta enfermedad, gracias al grupo de trabajo de la doctora Adeline Vanderver del Centro de Investigación en Medicina Genética del Centro Médico Pediátrico Nacional en Washington, D.C., E.U.A. (Simons et al., 2013). Este grupo identificó una única mutación heterocigota *de novo* en todos los pacientes en el gen *TUBB4A* que codifica para la proteína tubulina beta 4A. En este trabajo dos de los pacientes eran hermanos, lo que contrastaría con la aparición *de novo* de la enfermedad, sin embargo, se mostró que la madre de estos pacientes poseía también la mutación solo que tenía un mosaicismo genético del cincuenta al cincuenta y ocho por ciento, por lo que permaneció asintomática (Simons et al., 2013). Este resultado mostró, sin embargo, que la mutación puede ser heredada y puede ser causante de la enfermedad H-ABC. Todos los pacientes presentaron la misma mutación heterocigota que consistió en el cambio de una guanina por una adenina en la posición 745 del gen *TUBB4A*, que se tradujo como

el reemplazo de ácido aspártico por asparagina en la posición 249 (Asp249Asn) de la tubulina beta 4A (Simons et al., 2013).

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con H-ABC tienen una presentación heterogénea, y se han distinguido tres subtipos definidos por el genotipo y la edad de adquisición de la posición de sentado del bebé sin requerir soporte externo (Gavazzi et al., 2025). El primer subtipo es la forma infantil temprana, en la que la posición de sentado independiente no se ha logrado después de los nueve meses de edad, mientras que los pacientes que lo logran a esa edad se categorizan como la forma infantil tardía. Ambas formas se distinguen de la tercera al tener una mutación distinta al genotipo Asp249Asn, ya que en esta forma adquieren la posición de sentado independiente a los nueve meses, sin embargo, presentan un deterioro en las habilidades motoras más rápido que la forma infantil tardía (Gavazzi et al., 2025).

Las características clínicas iniciales más comunes en estos pacientes son la adquisición tardía de los hitos de desarrollo motores y de comunicación, las anomalías del tono muscular, y el desarrollo de nistagmo (Gavazzi et al., 2025). Los signos y síntomas más comunes son los relacionados con el deterioro de las vías extrapiramidales del movimiento, tales como rigidez, espasticidad, distonía, temblor y ataxia, sin embargo, los pacientes presentan múltiples alteraciones tanto del sistema nervioso central y el aparato músculo-esquelético, como de otros aparatos y sistemas del organismo (Gavazzi et al., 2025; véase Tabla 9).

Para iniciar el proceso de diagnóstico de la leucodistrofia H-ABC la sospecha diagnóstica se realiza en aquellos pacientes que tengan características clínicas y de imagen en la resonancia magnética sugestivas (Nahhas et al., 2016). Las características clínicas son las siguientes:

- Inicio durante la infancia o la niñez.
- Retraso en el desarrollo motor.
- Presencia de signos piramidales y extrapiramidales.
- Ataxia de la marcha y disfunción cerebelosa.
- Disartria, afonía o disfonía.

Los criterios de imagen en la resonancia magnética para el diagnóstico presuntivo de H-ABC son los siguientes:

- Atrofia progresiva de los ganglios basales que afecta predominantemente al cuerpo estriado, con una disminución significativa del tamaño del putamen y, en menor medida, de la cabeza del núcleo caudado. El tálamo y el globo pálido suelen estar conservados.
- Hipomielinización cerebral difusa que se manifiesta como una hiperintensidad leve ponderada en T2 que afecta la sustancia blanca supratentorial, el cuerpo calloso

y la cápsula interna, y una señal ponderada en T1 típicamente isoíntensa o levemente hiperíntensa.

- Hallazgos cerebelosos de señal ponderada en T1 en la sustancia blanca, isoíntensa o ligeramente hiper o hipointensa con respecto a las estructuras de la sustancia gris. La atrofia cerebelosa que afecta principalmente al vermis es una característica común, pero no obligatoria, del H-ABC.

Tabla 9. Síntomas comunes en los pacientes con hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo.

Aparato/Sistema	Síntomas
Musculoesquelético	Rigidez muscular, espasticidad, hipertonía. Hipotonía muscular. Osteopenia y osteoporosis. Escoliosis. Luxación de cadera. Inmovilidad.
Neurológico Motor	Distonía, hipo/bradicinesia. Retraso en el desarrollo motor. Ataxia, marcha paraparética. Temblor, dismetría. Pérdida de equilibrio. Crisis epilépticas
Neurológico Sensorial	Nistagmo. Deterioro visual cortical, atrofia del nervio óptico. Déficits auditivos, diferencias en el procesamiento auditivo. Dolor.
Neurocognitivo	Dificultades de aprendizaje, problemas de atención.
Comunicación	Disfonía, disartria.
Cardiovascular	Anomalías estructurales del arco aórtico.
Digestivo/Nutricional	Retraso en el crecimiento. Vómitos recurrentes. Hipersalivación, reflujo, estreñimiento. Disfunción motora intestinal
Respiratorio	Insuficiencia respiratoria progresiva. Apnea obstructiva del sueño.

Elaborada a partir de la información suplementaria de Gavazzi et al., 2025.

El diagnóstico definitivo se establece en un paciente con características clínicas y de resonancia magnética prototípicas, así como una variante patogénica heterocigótica del gen *TUBB4A* identificada mediante pruebas genéticas moleculares (Nahhas et al., 2016).

Actualmente no existe un tratamiento curativo para la H-ABC, por lo que los planes de tratamiento están enfocados en el manejo de los síntomas y en optimizar la calidad de

vida (Gavazzi et al., 2025). El tratamiento integral y multidisciplinario ofrece los mejores resultados a largo plazo, para la sintomatología del aparato músculo-esquelético se requiere la participación de neurólogos, ortopedistas, fisioterapeutas y especialistas en rehabilitación. De igual manera, se deben involucrar especialistas de neumología, gastroenterología, cardiología y nutrición para proveer tratamientos preventivos y de utilidad para el mejoramiento de la calidad de vida al tratar las complicaciones asociadas a la enfermedad (Gavazzi et al., 2025). En el caso de los trastornos del movimiento como la espasticidad y la distonía se han utilizado fármacos agonistas del receptor para GABA como el baclofeno, antiespasmódicos como el trihexifenidilo y agonistas dopaminérgicos como levodopa (Gavazzi et al., 2025). Además, en un estudio traslacional, nuestro grupo de trabajo ha propuesto la utilización del fármaco 4-aminopiridina, un antagonista de los canales de K⁺ que mejora la conducción nerviosa en los potenciales provocados somatosensoriales y también mejora la deambulación en la rata *taiep* (Eguibar et al., 2024a).

6.2.2. La mutación en el gen *TUBB4A* no es exclusivo de la hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo.

La mutación Asp249Asn de la tubulina beta 4A es la más frecuente en los pacientes con H-ABC, incluyendo la que presenta la paciente mexicana, representa una cuarta parte de las mutaciones descritas, sin embargo, a la fecha se han descrito más de treinta diferentes mutaciones en el gen *TUBB4A* (Gavazzi et al., 2025). En la actualidad existen aproximadamente 220 pacientes en el mundo con una mutación en el gen *TUBB4A*, incluyendo a la paciente mexicana, descrita por nuestro grupo de trabajo (Garduno-Robles et al., 2020; Gavazzi et al., 2025; Ikegawa et al., 2025).

Sin embargo, no todas las mutaciones de estos pacientes corresponden a la enfermedad H-ABC (Curiel et al., 2017; Gavazzi et al., 2025). Julian Curiel y cols. en 2017 mostraron que las mutaciones en el gen *TUBB4A* dan origen a un espectro fenotípico, dentro de los cuales se encuentra la enfermedad H-ABC (véase Tabla 10). En específico se han descrito cuatro distintas patologías relacionadas con la mutación en este gen: la hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo, o H-ABC; la distonía tipo IV, conocida como disfonía sibilante o susurrante; la encefalopatía infantil temprana; y la hipomielinización aislada (Curiel et al., 2017). A pesar de la mutación en el mismo gen el cuadro clínico y el patrón presentado en las imágenes de resonancia magnética es distinto entre las cuatro enfermedades. De hecho, en el caso de la distonía tipo IV no se presentan anomalías estructurales en la MRI, ni datos de hipomielinización aislada o difusa (Curiel et al., 2017). Por tanto, estas condiciones nosológicas, incluyendo a la H-ABC pertenecen a un grupo de trastornos heterogéneos del desarrollo neurológico conocidos como tubulinopatías (Curiel et al., 2017; Maillard et al., 2023).

6.3. Las tubulinas y su participación en el desarrollo del sistema nervioso central.

Las tubulinas son una superfamilia de proteínas que se expresan de manera abundante en la mayoría de las células eucariotas (Findeisen et al., 2014; Oakley, 2000). Se han descrito un total de siete clases de tubulinas: α , β , δ , ϵ , η , γ , ζ , de las cuales las tubulinas α , β y γ están presentes en todas las eucariotas, mientras que el resto tienen una distribución limitada a ciertas especies (Dutcher, 2001). Las tubulinas desempeñan un papel fundamental en múltiples procesos celulares, incluyendo la formación de los husos mitóticos para la segregación de los cromosomas, la motilidad celular y estabilidad de cilios y flagelos, así como los mecanismos de transporte intracelular de gránulos de ARNm y otros componentes intracelulares (Findeisen et al., 2014).

Tabla 10. Espectro de patologías asociadas con la mutación en el gen *TUBB4A*.

	H-ABC	Distonía tipo IV	Hipomielinización aislada	Encefalopatía infantil temprana
Mutación en nucleótido	745G>A*	4C>G	763G>A	1242C>G
Cambio en aminoácido	Asp249Asn*	Arg2Gly	Val255Ile	Asn414Lys
Características clínicas	Ataxia, temblor, distonía y discapacidad intelectual	Disfonía y distonía	Paraparesia espástica y ataxia	Discapacidad intelectual severa, deterioro motor, epilepsia y muerte temprana
Características en la MRI	Hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo	Sin anomalías estructurales	Hipomielinización con atrofia del cerebelo	Hipomielinización severa y atrofia severa del cerebelo
Células afectadas	Oligodendrocitos y neuronas	Neuronas	Oligodendrocitos	Oligodendrocitos
Dinámica de los microtúbulos	Anormal con incremento de su polimerización	Normal	Anormal con decremento de su polimerización	Anormal con incremento de su polimerización
Expresión de proteínas de la mielina	Disminuida	Normal	Disminuida	Disminuida

Elaborada a partir de Curiel et al., 2017. * Se muestra la mutación más frecuente. H-ABC: hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo. MRI: imagen por resonancia magnética.

La mayor parte de estos procesos los llevan a cabo a través de la formación de los microtúbulos, que son filamentos de citoesqueleto formados por heterodímeros de

tubulinas α y β (Goodson y Jonasson, 2018; Nogales, 2000). La estructura de estos microtúbulos consiste en la unión de trece protofilamentos lineales que se asocian lateralmente y forman un tubo hueco de aproximadamente 25 nm de diámetro (Goodson y Jonasson, 2018). Este tubo se continua longitudinalmente para formar polímeros que tienen una longitud desde 1 μm hasta más de 100 μm (Goodson y Jonasson, 2018). Los microtúbulos tienen una estructura rígida lo que le permite formar parte del citoesqueleto, sin embargo, su naturaleza es dinámica, permitiendo que las células adapten su forma a las distintas condiciones del medio que las rodea (Goodson y Jonasson, 2018; Nogales, 2000).

Debido a la diversidad de funciones celulares en que se ven involucrados los microtúbulos, y la variedad de células que forman a los organismos complejos las tubulinas α y β que forman a los microtúbulos se han diversificado para generar distintas variantes (Tantry y Santhakumar, 2023). En el caso de los roedores se han descrito un total de ocho subtipos de tubulinas tanto α como β (Khodiyar et al., 2007; Nsamba y Gupta, 2022). Mientras que, en los seres humanos existen nueve isotipos de tubulinas α , y diez isotipos de tubulina b (Khodiyar et al., 2007; Tantry y Santhakumar, 2023). Estos isotipos tienen una expresión diferencial en los distintos tejidos del organismo, con isotipos específicos para cada célula en particular (Leandro-García et al., 2010; Tantry y Santhakumar, 2023).

En el caso del sistema nervioso central la principal variabilidad en las tubulinas corresponde a los distintos subtipos de tubulinas β , ya que los isotipos de las tubulinas α tienen una distribución más estable (Leandro-García et al., 2010; Tantry y Santhakumar, 2023). Las tubulinas tienen una participación esencial en el desarrollo de la corteza cerebral humana durante el periodo intrauterino y los primeros días de vida postnatal (Hoff et al., 2022; Tantry y Santhakumar, 2023). En específico, están involucradas en los procesos de proliferación celular, migración neuronal hacia las capas superficiales de la corteza cerebral y en el desarrollo de la morfogénesis, diferenciación y maduración neuronal (Hoff et al., 2022). Por tanto, las mutaciones puntuales en los genes que codifican para los distintos isotipos de tubulinas producen alteraciones principalmente en el desarrollo de diversas estructuras del SNC (Tantry y Santhakumar, 2023). Estos trastornos del neurodesarrollo han sido reconocidos como un grupo de entidades nosológicas denominadas tubulinopatías (Chakraborti et al., 2016; Nsamba y Gupta, 2022).

6.3.1. Las tubulinopatías son trastornos del neurodesarrollo.

La primer tubulinopatía descrita en los seres humanos corresponde a dos pacientes con una mutación en el gen *TUBA3*, el primero de ellos tenía epilepsia severa, discapacidad intelectual y déficits motores, mientras que el segundo presentó síntomas similares de menor intensidad (Keays et al., 2007). En las imágenes de resonancia magnética ambos pacientes presentaron agenesia de la porción posterior del cuerpo caloso, anomalías en el desarrollo del vermis inferior e hipoplasia del tronco encefálico (Keays et al., 2007). En el primer paciente se mostró la presencia de lisencefalia, una malformación cerebral en la que hay ausencia de los surcos y las circunvoluciones cerebrales. Mientras que el segundo paciente si desarrolló circunvoluciones, sin embargo, estas fueron de mayor tamaño y grosor, lo que se denomina como paquigiria (Hoff et al., 2022; Keays et al., 2007). A partir de estos pacientes se han descrito múltiples mutaciones en los distintos genes que codifican para las tubulinas, dentro de las cuales, la mayoría produce alteraciones de grados diversos en el desarrollo de la corteza cerebral (Hoff et al., 2022; Tantry y Santhakumar, 2023; véase Tabla 11 y Figura 33).

Las mutaciones en el gen *TUBB4A*, que codifican para la tubulina β 4-A destacan del resto de las tubulinopatías, ya que en estas la principal afectación se presenta a nivel de la sustancia blanca, como se ha mencionado previamente, por alteraciones en el proceso de mielinización (Curiel et al., 2017; Garduno-Robles et al., 2020; Simons et al., 2013). Esta distinción puede entenderse debido a que la tubulina β 4-A se expresa principalmente durante el desarrollo en las células progenitoras de los oligodendrocitos y en los oligodendrocitos formadores de mielina (Fertuzinhos et al., 2022, véase Figura 34).

Tabla 11. Isotipos de las tubulinas α y β humanas con los fenotipos asociados.

Proteína	Gen	Distribución	Fenotipos asociados a mutaciones
Tubulina alfa 1A	<i>TUBA1A</i>	Generalizada	Lisencefalia, microcefalia, polimicrogiria, hipoplasia del cerebelo, epilepsia, autismo, microftalmia
Tubulina alfa 1B	<i>TUBA1B</i>	Generalizada	Desconocido
Tubulina alfa 1C	<i>TUBA1C</i>	Generalizada	Desconocido
Tubulina alfa 3C	<i>TUBA3C</i>	Testículos	Astenospermia
Tubulina alfa 3D	<i>TUBA3C</i>	Córnea, esclerótica, sangre periférica y músculo	Queratocono
Tubulina alfa 3E	<i>TUBA3C</i>	Testículos	Microcefalia, lisencefalia, epilepsia
Tubulina alfa 4A	<i>TUBA4A</i>	Generalizada	Esclerosis lateral amiotrófica, trombocitopenia
Tubulina alfa 8	<i>TUBA8</i>	Corazón, músculo y testículos	Trombocitopenia
Tubulina alfa similar a la 3	<i>TUBAL3</i>	Intestino	Discapacidad intelectual
Tubulina beta 1	<i>TUBB1</i>	Tejido hematopoyético	Trombocitopenia
Tubulina beta 2A	<i>TUBB2A</i>	Cerebro	Paquigiria, disgiria, microcefalia, ataxia espástica, neuropatía periférica
Tubulina beta 2B	<i>TUBB2B</i>	Cerebro	Polimicrogiria, lisencefalia, disgiria, esquizecefalia, displasia del cerebelo
Tubulina beta 3	<i>TUBB3</i>	Cerebro	Displasia cortical y del cerebelo, disgiria
Tubulina beta 4A	<i>TUBB4A</i>	Cerebro	Hipomielinización, atrofia de los ganglios basales y el cerebelo, distonía
Tubulina beta 4B	<i>TUBB4B</i>	Generalizada	Amaurosis, pérdida auditiva
Tubulina beta 5	<i>TUBB5</i>	Generalizada	Microcefalia, disgenesia cerebelar, agenesia del cuerpo caloso, epilepsia
Tubulina beta 6	<i>TUBB6</i>	Generalizada	Parálisis facial, ptosis bilateral
Tubulina beta 8	<i>TUBB8</i>	Ovocitos	Infertilidad femenina
Tubulina beta 8B	<i>TUBB8B</i>	Testículos	Desconocido

Modificada de Tantry y Santhakumar, 2023.

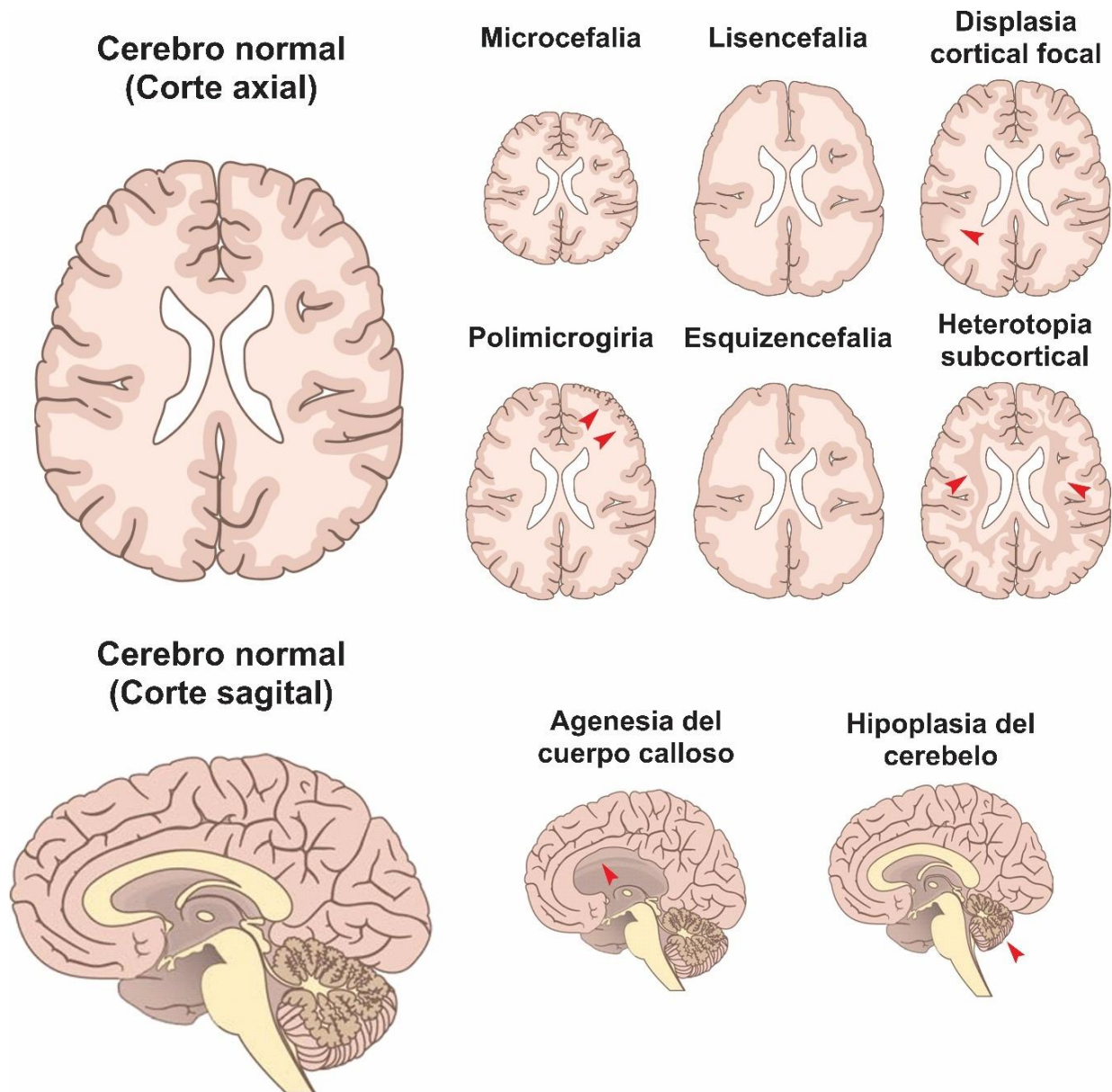


Figura 33. Representación esquemática de las distintas malformaciones cerebrales y cerebelares asociadas a las tubulinopatías. En los cortes axiales se muestran seis malformaciones: microcefalia, que corresponde a una reducción en el tamaño del cerebro; lisencefalia, en la que hay ausencia de los surcos y las circunvoluciones cerebrales; displasia cortical focal, se debe a un defecto en la migración neuronal hacia la corteza; polimicrogiria, existe múltiples surcos cerebrales de pequeño tamaño; esquizencefalia, se caracteriza por una hendidura anormal en la corteza cerebral; y heterotopia subcortical, existe una migración inadecuada de neuronas que produce una banda de sustancia gris anómala. En los cortes sagitales se muestra la agenesia del cuerpo calloso y la hipoplasia del cerebelo. Modificada de Tantry y Santhakumar, 2023.

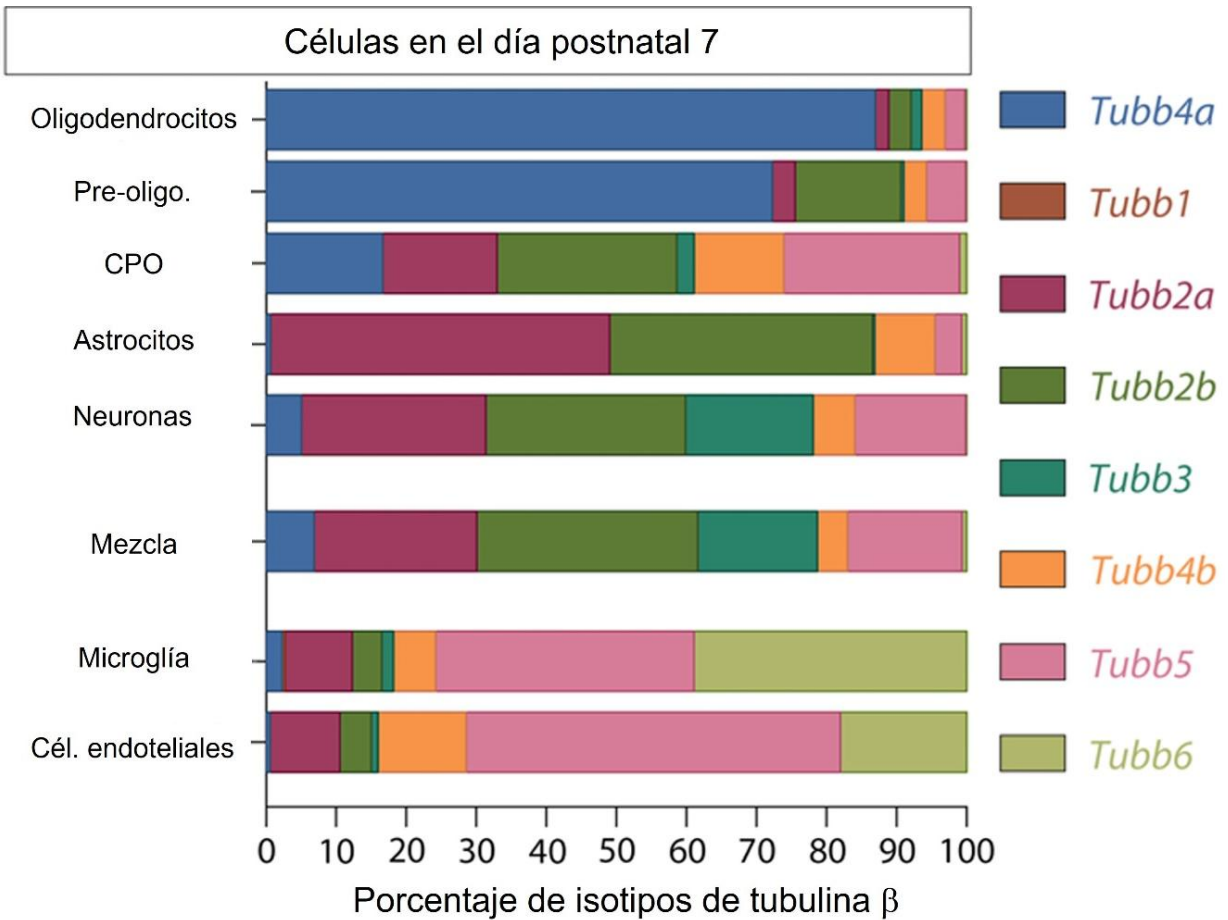


Figura 34. Expresión relativa del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de las distintas tubulinas β en células de tejido cerebral de ratón en el día postnatal 7. Se puede observar que el ARNm de la tubulina beta 4A (*Tubb4a*) tiene su principal expresión en los oligodendrocitos y en las células pre-oligodendrocíticas, así como en las células precursoras de oligodendrocitos (CPO). Modificada de la información suplementaria de Fertuzinhos et al., 2022.

7. JUSTIFICACIÓN.

Las crisis de ausencia son un tipo de crisis epiléptica que responde de manera adecuada al tratamiento farmacológico en la mayoría de los pacientes, sin embargo, solo dos tercios de los pacientes responden de manera exitosa a los fármacos de primera elección como la etosuximida o el ácido valproico (Brigo *et al.*, 2021; Crunelli *et al.*, 2020). La remisión a largo plazo de la enfermedad se presenta en solo 50 a 75% de los pacientes, lo que indica la necesidad del desarrollo de nuevos tratamientos terapéuticos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta patología (Berg *et al.*, 2014; Crunelli *et al.*, 2020).

En las crisis de ausencia se ha mostrado que hasta un 60% de los pacientes pueden presentar algún tipo de comorbilidad neurológica o psiquiátrica (Caplan *et al.*, 2008). La rata *taiep* es el único modelo animal de crisis de ausencia que presenta una tubulinopatía que es igual a la leucodistrofia humana denominada H-ABC (Garduno-Robles *et al.*, 2020; Lopez-Juarez *et al.*, 2020). El conocer los factores que modulan la actividad epiléptica en este modelo animal podría además generar nuevas líneas de investigación que estudien la asociación entre ambas patologías que presenta.

La hiperprolactinemia es la condición endócrina adenohipofisaria más frecuente en la población general con una prevalencia estimada de 4 casos por cada mil habitantes (Bernard *et al.*, 2019). En las mujeres con epilepsia se ha reportado que su incidencia es mayor, ya que, incluso las pacientes con crisis epilépticas tónico-clónico generalizadas presentan una mayor elevación transitoria de la concentración de prolactina posterior a una crisis epiléptica (Sundararajan *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2021). Actualmente se desconoce si este mecanismo es una consecuencia de la enfermedad, una comorbilidad asociada o incluso un factor desencadenante, por lo que es necesario analizar el efecto de la hiperprolactinemia transitoria o crónica en las crisis epilépticas.

En estudios realizados tanto en modelos animales como en pacientes con crisis de ausencia se ha mostrado que la actividad neuronal del circuito tálamo-cortical responsable de la generación de las crisis de ausencia puede ser modulado por hormonas como la progesterona, cuyos efectos dependen de su actividad a corto o a largo plazo (van Luijtelaaar *et al.*, 2009, 2003). Yao y cols. (2020) han mostrado que la conectividad funcional del circuito tálamo-cortical se incrementa en pacientes con hiperprolactinemia. Por lo que es preciso determinar el efecto que podría tener la prolactina en la modulación de las crisis de ausencia, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

8. HIPÓTESIS.

H₀: Los estados fisiológicos e inducidos de hiperprolactinemia disminuirán la frecuencia y la duración de las crisis de ausencia en la rata *taiep*.

H_A: Los estados fisiológicos e inducidos de hiperprolactinemia incrementarán la frecuencia y la duración de las crisis de ausencia en la rata *taiep*.

9. OBJETIVOS.

9.1. Objetivo general.

- Determinar el efecto de la hiperprolactinemia fisiológica e inducida sobre las descargas espiga-onda en la rata *taiep*.

9.2. Objetivos específicos.

- Investigar el efecto de la administración central de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata *taiep* hembra y macho adultos.
- Determinar el patrón de presentación de las descargas espiga-onda en la rata *taiep* durante los periodos del embarazo y la lactancia.
- Identificar el efecto de la hiperprolactinemia crónica sobre el patrón de descargas espiga-onda en la rata *taiep* hembra adulta.

10. METODOLOGÍA.

10.1. Sujetos de experimentación.

Para este proyecto de investigación se utilizaron ratas *taiep* adultas que fueron provistas por el Bioterio de Investigación del Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, la cantidad y edad específica se especifica en cada grupo experimental. Se mantuvieron de 2 a 3 ratas en cajas de acrílico transparente de 6 mm de espesor, con medidas de 32 cm de ancho, 47 cm de largo y 20 cm de alto, con cama de viruta de madera presurizada (Aspen beta chip, Estados Unidos de América), y fueron trasladadas a jaulas individuales de acrílico (27x37x15 cm) durante la fase experimental. Los sujetos se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad 12:12 con el encendido de las luces a las 0700, la temperatura controlada a $21 \pm 2^\circ\text{C}$ y con humedad relativa mantenida a $45 \pm 5\%$. A los sujetos se le proporcionó acceso libre a alimento balanceado (LabDiet 5008, Purina®, Estados Unidos de América), y agua purificada Ciel® (Coca Cola™, México).

Todos los procedimientos experimentales descritos en este trabajo se llevaron a cabo de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana de las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999, SAGARPA, 2001) y el Título Séptimo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud del Gobierno de la República Mexicana. Adicionalmente, se siguieron las directrices de la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Instituto para la Investigación con Animales de Laboratorio y el Consejo Nacional de Investigación de las Academias Nacionales de Estados Unidos de América y las directrices ARRIVE 2.0 para la investigación con animales (National Research Council, 2011; Percie du Sert et al., 2020).

10.2. Grupos experimentales.

10.2.1. Grupo 1: Administración aguda de prolactina en las descargas espigonda de la rata *taiep* hembra ovariectomizada sensibilizada con estrógenos.

Se utilizaron doce ratas *taiep* hembra adultas a las que se les realizó una ovariectomía bilateral a los 165 ± 2 días postnatales (DPN). Siete días después del procedimiento se inició el reemplazo hormonal diario con 17β -estradiol a dosis de $10 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso corporal. A los 180 ± 1 DPN se llevó a cabo el implante de electrodos mediante cirugía estereotáxica para la realización de electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG) y electrooculograma (EOG), así como la colocación de una cánula de acero inoxidable para la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de prolactina. Tras 10 días de recuperación, se realizaron cinco registros de EEG de doce horas de duración con cuarenta y ocho horas de separación entre cada uno. Para el primer registro de EEG se administraron $2 \mu\text{L}$ de líquido cefalorraquídeo artificial (LCRa) con la siguiente

composición: Na⁺ 149 mM, K⁺ 3 mM, Cl⁻ 129 mM, pH 7,3, por vía i.c.v. Posteriormente, se obtuvieron cuatro registros de EEG con 0.5, 1, 2 y 4 µg disueltos en 2 µL de LCRa, las dosis de PRL de rata se administraron en un esquema de dosificación aleatorio, vía intracerebroventricular.

10.2.2. Grupo 2: Administración aguda de prolactina en las descargas espigonda de la rata *taiep* macho.

Se utilizaron seis ratas *taiep* macho de 180 ± 1 DPN a las que se les colocaron electrodos para el registro de EEG, EMG y EOG. 10 días después del procedimiento se realizaron cuatro registros de EEG de doce horas de duración con cuarenta y ocho horas de separación entre cada uno. Para el primer registro de EEG se administraron 2 µL de LCRa vía i.c.v. Posteriormente, se obtuvieron tres registros de EEG con 0.5, 1, 2 µg disueltos en 2 µL de LCRa, de manera aleatoria, vía intracerebroventricular.

10.2.3. Grupo 3: Estudio de las crisis de ausencia en la rata *taiep* durante el embarazo y la lactancia.

Se utilizaron tres ratas *taiep* hembra de 105 ± 2 DPN a las que se les colocaron electrodos para el registro de EEG, EMG y EOG. Se realizó un registro de EEG basal a los 114 ± 2 DPN. Posteriormente, se determinó la etapa del ciclo estral en la rata *taiep* hembra mediante la realización de un frotis vaginal. Para la inducción de preñez cada rata *taiep* hembra se colocó con un macho en la tarde de la etapa del proestro. La eficacia del apareamiento se verificó por la observación macroscópica de un tapón vaginal y este día se consideró como el día 1 de la preñez. Se llevaron a cabo registros de EEG de 24 horas de duración durante los días 5, 12 y 19 de la gestación, así como en los días 7, 9, 11 y 13 del periodo de la lactancia. Durante estos registros de EEG las ratas no fueron separadas de sus crías.

10.2.4. Grupo 4: Estudio de las crisis de ausencia en la rata *taiep* durante la hiperprolactinemia crónica inducida.

Se utilizaron seis ratas *taiep* hembra de 150 ± 1 DPN, a las que se les colocaron electrodos para el registro de EEG, EMG y EOG. Tras cinco días de recuperación, se determinó la etapa del ciclo estral en la rata *taiep* hembra mediante la realización de un frotis vaginal. Se llevó a cabo un registro de EEG de 24 horas de duración en la etapa de diestro. Posteriormente, a los 160 ± 1 DPN se realizó el trasplante de dos adenohipófisis de ratas hembra en la cápsula renal para la inducción de hiperprolactinemia crónica. Se llevaron a cabo tres registros de EEG veintiocho, treinta y cinco y cuarenta y dos días después del trasplante. Al finalizar el último registro se realizó la eutanasia de las ratas por decapitación y se obtuvo una muestra de sangre para la cuantificación de la concentración sérica de prolactina.

Adicionalmente, seis ratas *taiep* hembra de 150 ± 1 DPN se utilizaron como un grupo control que fue sometido a las mismas condiciones experimentales que las ratas del grupo experimental, sin embargo, se realizó una cirugía simulada en la que se colocó una muestra de músculo esquelético de un tamaño similar a la adenohipófisis en cada cápsula renal. Al finalizar el último registro se realizó la eutanasia de las ratas por decapitación y se obtuvo una muestra de sangre para la cuantificación de la concentración sérica de prolactina.

10.3. Procedimientos experimentales.

10.3.1. Anestesia y analgesia.

Todos los procedimientos quirúrgicos en los sujetos se llevaron a cabo bajo anestesia general controlada con aplicación de analgesia antes y después de cada procedimiento. Los sujetos fueron colocados en una caja de inducción de acrílico transparente y expuestos a oxígeno al 100% a un flujo de 1 L/min durante 2 minutos, seguido de isoflurano vaporizado al 5% (Fluriso, VetOne, México) para inducir la anestesia. La anestesia se mantuvo mediante el uso de una máscara facial que proporcionó un flujo constante de isoflurano al 2-2.5% en oxígeno al 100% a un flujo constante de oxígeno de 0.5 L/min. Adicionalmente, se aplicó anestesia local en forma de lidocaína al 10% (Pisacaína, PiSA®, México) a los canales auditivos, lo que facilitó la colocación de la rata dentro de un marco estereotáxico tipo Koft (Stoelting, EUA). Se administró meloxicam (Flaxol MX, Biochem Systems, México), a una dosis de 1mg/Kg, por vía subcutánea en la región dorsal del cuello treinta minutos antes del procedimiento quirúrgico y una vez al día durante los tres días siguientes, con el objetivo de inducir analgesia; así mismo, se administró el antibiótico enrofloxacino (Enroxil™, Senosiain, México) a una dosis de 10 mg/Kg mediante inyecciones subcutáneas en la región dorsal del cuello durante tres días posteriores a la cirugía.

10.3.2. Ovariectomía bilateral.

En el grupo experimental 1 se realizó una ovariectomía bilateral como estrategia metodológica para suprimir la variabilidad hormonal antes del inicio de los experimentos. Este procedimiento elimina la producción cíclica de estrógeno y progesterona, normalizando así el estado hormonal de los sujetos experimentales (Alagwu y Nneli, 2005). Previa inducción de anestesia, se realizó tricotomía de la región lumbar dorsal de la rata con una afeitadora eléctrica (Oster™, EE. UU.). Posteriormente, se colocó a la rata en una plataforma quirúrgica con una almohadilla térmica (Conair, EE. UU.) para mantener una temperatura central de 37 ± 0.2 °C. La región lumbar se limpió con povidona yodada al 10 % (Farmacéutica Altamirano, México) y se realizó una incisión media de 1 cm por debajo de la línea del último cuerpo costal. Posteriormente, se diseccionó el tejido subcutáneo para exponer el músculo, el cual se cortó para ingresar a la cavidad abdominal, se localizó el ovario junto con su oviducto y se extrajo de la cavidad abdominal. El oviducto se sujetó con pinzas de Kelly y se ligó con sutura de ácido

poliglicólico 4-0, con nudos por debajo de la pinza. Posteriormente, se extirpó el ovario cortando por encima de la pinza con tijeras Mayo y se suturó el músculo con sutura de ácido poliglicólico 4-0. El mismo procedimiento se aplicó al lado contralateral. Finalmente, la incisión cutánea se suturó con puntos simples usando sutura de nylon 4-0.

10.3.3. Reemplazo hormonal.

En el grupo experimental 1, siete días después de la ovariectomía bilateral, se realizó la terapia de reemplazo hormonal crónica con una inyección subcutánea (s.c.) diaria de 17β -estradiol a una dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso corporal hasta el último día de los experimentos. Este procedimiento permitió mantener una concentración plasmática basal de esta hormona, suprimiendo la variabilidad asociada al ciclo estral y asegurando la homeostasis artificial del estradiol (Ström et al., 2008). Antes de cada registro de electroencefalograma, se realizó un lavado vaginal con una pipeta tipo Pasteur utilizando 0.2 mL de solución salina fisiológica (NaCl 0.9%, PiSA®, México). Las muestras de lavado vaginal se colocaron en un portaobjetos de microscopio y posteriormente se tiñeron con hematoxilina y eosina (Hycel, México). La evaluación se realizó utilizando un microscopio óptico binocular (Konus®, México). Todas las ratas permanecieron en etapa de estro durante la fase experimental. La etapa estral se determinó por la presencia predominante de células epiteliales queratinizadas enucleadas con niveles extremadamente bajos o nulos de neutrófilos (Cora et al., 2015).

10.3.4. Implante de electrodos.

En todos los grupos experimentales, previa anestesia, se realizó tricotomía de la región superior de la cabeza del sujeto con una afeitadora eléctrica (Oster™, EE. UU.). Posteriormente, se fijó al sujeto en un marco estereotáxico (Stoelting, EE. UU.) y se limpió la región dorsal de la cabeza con povidona yodada al 10 % (Farmacéutica Altamirano, México). Posteriormente, se realizó una incisión en el centro del cráneo y se retiró el periostio con una cureta para exponer las suturas craneales. Se utilizó el bregma como punto de referencia cero (para ML mediolateral, AP anteroposterior y DV dorsoventral, respectivamente). Utilizando las coordenadas estereotáxicas delineadas en el atlas de Paxinos y Watson (Paxinos y Watson, 2013) y adhiriendo a nuestra configuración de electrodos previamente establecida (Eguibar y Cortes, 2010), se colocó un electrodo bipolar trenzado de platino dentro de la región CA1 (*cornu ammonis* 1) del hipocampo (ML = -2,5 mm, AP = -4 mm, DV = -2,5 mm). Simultáneamente, se colocaron dos electrodos de acero inoxidable en las regiones frontal y occipital, respectivamente, mientras que un electrodo de referencia se posicionó en la región parietal. Además, para los grupos experimentales 1 y 2, se colocó una cánula de acero inoxidable 0.2 mm por encima del ventrículo lateral izquierdo (ML = +2 mm, AP = -0.72 mm, DV = -4 mm) para las inyecciones intracerebroventriculares (i.c.v.) de PRL. Finalmente, se colocaron dos electrodos de nicromio en la musculatura del cuello para la electromiografía (EMG) y otro

electrodo de nicromo en la cuenca del ojo izquierdo para la electrooculografía (EOG). Todos los electrodos se fijaron al cráneo con resina acrílica (Nic Tone, MDC®, EE. UU.).

10.3.5. Administración de prolactina.

Para los grupos experimentales 1 y 2 se realizó la administración i.c.v. de prolactina de rata. Se utilizó prolactina recombinante de rata (SRP4689, Sigma-Aldrich™, EE. UU.) con un peso molecular de 22,5 kDa. El vial que contenía la hormona se reconstituyó primero en LCRa y luego se mezcló completamente con un agitador vórtex de laboratorio (Vortex-Genie 2, Scientific Industries, EE. UU.) para asegurar una solución homogénea. Posteriormente, se llenaron viales Eppendorf con la dosis precisa a un volumen constante de 2 µL. Estos viales se almacenaron en un refrigerador (Estate, Whirpool, EE. UU.) a -20 °C. Cabe destacar que cada vial se descongeló 30 minutos antes de su administración. La administración intracerebroventricular de prolactina consistió en cuatro dosis: 0.5, 1, 2 y 4 µg, disueltas en 2 µL de LCRa. A esta concentración, la PRL puede difundirse libremente por el SNC y activar múltiples neuronas en diversas áreas cerebrales (Donner et al., 2007; Landas et al., 1982; Naef y Woodside, 2007; Sapsford et al., 2012). La administración intracerebroventricular se realizó con una jeringa de vidrio Hamilton (Hamilton Co., EE. UU.) conectada a una bomba de infusión, lo que permitió la infusión de la solución a una velocidad constante de 1 µL/min. La cánula se mantuvo conectada durante dos minutos posterior a la infusión y, a continuación, se insertó una cánula dummy para evitar el reflujo de la solución.

10.3.6. Trasplante de adenohipófisis.

El procedimiento se realizó para el grupo experimental 3, de acuerdo con la técnica previamente descrita (Kaufman *et al.*, 1981). La rata receptora, previamente anestesiada se colocó sobre una plataforma quirúrgica para rata (Stoelting, Estados Unidos de América), se realizó antisepsia de la región lumbar con povidona yodada al 10 % (Farmacéutica Altamirano, México). Se realizó una incisión de 4 cm en la piel, se disecó el tejido subcutáneo del lado izquierdo para exponer el músculo oblicuo externo, se realizó un corte sobre este para entrar en la cavidad abdominal. Se localizó y expuso el riñón izquierdo, con una aguja de 22G o 0.7 mm se realizó un corte fino en el borde lateral medial de la cápsula renal para formar un saco. Por otra parte, se realizó la eutanasia por decapitación de una rata donadora, se disecó el cráneo y se obtuvo la adenohipófisis, colocándose en solución salina fisiológica (NaCl 0.9%, PiSA®, México). Se colocó la adenohipófisis en el saco de la cápsula renal de la rata receptora y se cerró la incisión mediante sutura absorbible 6-0. Posteriormente se realizó el mismo procedimiento para colocar otra adenohipófisis en la cápsula del riñón derecho. Se realizó el cierre de la incisión por planos mediante puntos de sutura simples.

10.3.7. Cuantificación de la concentración sérica de prolactina.

Para el grupo experimental 4, al finalizar el último registro de EEG se realizó la eutanasia de las ratas por decapitación y se obtuvo una muestra de sangre en un tubo con EDTA. Los tubos que contenían la sangre fueron centrifugados por quince minutos en una centrífuga a 240 rpm y posteriormente, utilizando una pipeta de transferencia tipo Pasteur se obtuvo el suero y se almacenó en tubos tipo Eppendorf que fueron almacenados a en un ultracongelador Thermo Revco a -80°C. La concentración plasmática de prolactina se determinó mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, de sus siglas en inglés; Diagnostica International, México) y el complejo antígeno-anticuerpo resultante se evaluó en un lector de placas Stat fax 2600 (Wiener Laboratorios, Argentina).

10.3.8. Registros de electroencefalograma.

Para todos los grupos experimentales, cinco días después del implante de electrodos, los sujetos fueron habituados a las condiciones de registro electroencefalográfico. Para este propósito se conectaron a un sistema móvil giratorio (swivel) en una caja doble de acrílico transparente con cama de viruta y acceso libre a agua y alimento. Este procedimiento se realizó durante tres horas por tres días. Todos los registros de EEG iniciaron a las 08:00, tuvieron una duración de doce horas para el caso de los grupos experimentales 1 y 2, y veinticuatro horas para los grupos experimentales 3 y 4. Todos los registros de EEG se obtuvieron con el sistema Grael LT (Compumedics®, Reino Unido) y se sincronizaron con una videocámara de alta definición (Vivotek, Taiwán). Esta configuración permitió visualizar simultáneamente el comportamiento de los sujetos y las señales de EEG. Las señales se convirtieron, digitalizaron, y amplificaron, posteriormente se filtraron entre 0.5 Hz y 30 Hz con un filtro notch activado a 60 Hz. Las señales de EEG digitalizadas se obtuvieron con el software Profusion Sleep (Compumedics®, Reino Unido) en un sistema operativo Windows®.

10.4. Análisis de los registros de electroencefalograma.

La presencia de las crisis de ausencia en los registros de EEG de las ratas *taiep* de todos los grupos experimentales se determinó visualizando la morfología típica de las descargas espiga-onda (DEO) en todos los canales de EEG y su asociación con el patrón de comportamiento característico. Al inicio de las DEO los sujetos cesaron su actividad y mantuvieron una postura estacionaria durante todo el episodio, reanudando su comportamiento habitual al finalizar las DEO. Todas las crisis de ausencia fueron medidas meticulosamente en cada registro de EEG por un observador entrenado que desconocía las condiciones experimentales.

El análisis cuantitativo de las DEO en los registros de EEG incluyó los siguientes parámetros:

- A. **Frecuencia total:** Número absoluto de DEO en el registro de EEG completo.

- B. **Duración promedio:** Tiempo exacto en segundos desde el inicio de la DEO hasta el retorno a la línea base en el EEG.
- C. **Latencia a la primer DEO:** Tiempo exacto en segundos desde el inicio del registro de EEG hasta la aparición de la primera DEO.

Adicionalmente, el registro de EEG fue dividido en intervalos de tiempo consecutivos y no solapados de dos horas, calculándose para cada intervalo la frecuencia y la duración promedio de DEO. Adicionalmente se realizó un análisis espectral de cada DEO identificada mediante la aplicación de una transformada rápida de Fourier, con una resolución de 0.1 Hz, a los segmentos electrográficos correspondientes. Este análisis espectral permitió determinar la frecuencia fundamental dominante definida como el pico de máxima amplitud en el rango de 0.5 a 30 Hz.

10.5. Análisis estadístico.

La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la homogeneidad de la varianza se evaluó mediante la prueba de Brown-Forsythe. La frecuencia, duración y latencia a la primera DEO se midieron mediante media \pm error estándar de la media (EEM) y se evaluaron mediante un análisis de varianza de medidas repetidas de una vía (ANOVA-MR). La significancia estadística de las diferencias observadas se determinó mediante la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett con valores de P menores de 0.05 que indican diferencias significativas en los grupos experimentales respecto a su grupo control. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SigmaPlot versión 14.5 (SYSTAT software Inc., EE. UU.).

11. RESULTADOS.

11.1. Resultados del grupo experimental 1: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata *taiep* hembra ovariectomizada sensibilizada con estrógenos.

La administración central de 2 y 4 μg de PRL produjo un incremento significativo en la frecuencia total de DEO en comparación al grupo control (ANOVA de medidas repetidas $F_{(4,20)}=4.22$; $P<0.05$; véase Figura 35). La dosis de 2 μg mostró un aumento de un 120.7% (de 91.83 ± 29.62 a 202.66 ± 56.36 ; ANOVA-MR $F_{(4,20)}=4.22$; $P<0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.19$, $P<0.05$). La dosis de 4 μg de PRL produjo el aumento más significativo en la frecuencia total de DEO, con un aumento de un 127.6 % (209 ± 24.33 ; ANOVA-MR $F_{(4,20)}=4.22$; $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.37$, $P<0.01$).

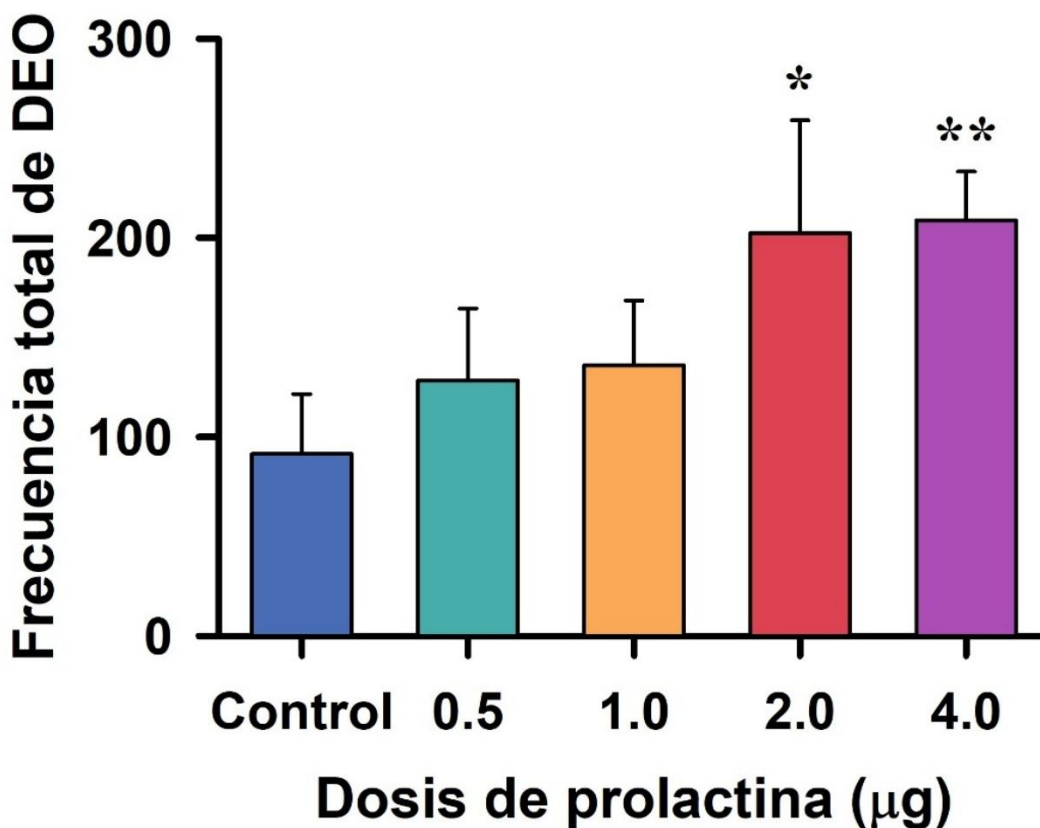


Figura 35. Efecto de la administración central de prolactina sobre la frecuencia total de descargas espiga-onda en la rata *taiep* hembra adulta. La administración central de 2 y 4 μg prolactina produjo un incremento significativo de la frecuencia total de descargas espiga-onda (DEO), en comparación con el grupo control. (ANOVA-MR $F_{(4,20)}=4.22$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $P<0.05$ y $P<0.01$, respectivamente). Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de doce sujetos. * $P<0.05$; ** $P<0.01$.

Al realizar el análisis de la frecuencia media de DEO en los intervalos de dos horas, no se obtuvieron diferencias significativas en comparación con el grupo control. Sin embargo, el análisis *post hoc* reveló que la dosis de 4 μg de PRL incrementó la frecuencia

media con respecto al grupo control en las primeras 2 h del registro de electroencefalograma, con un aumento de un 209% desde 21.5 ± 5.8 DEO hasta 66.6 ± 13.06 (ANOVA-MR $F_{(4,24)}=2.48$; $P=0.07$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.11$, $P<0.05$, véase Figura 36).

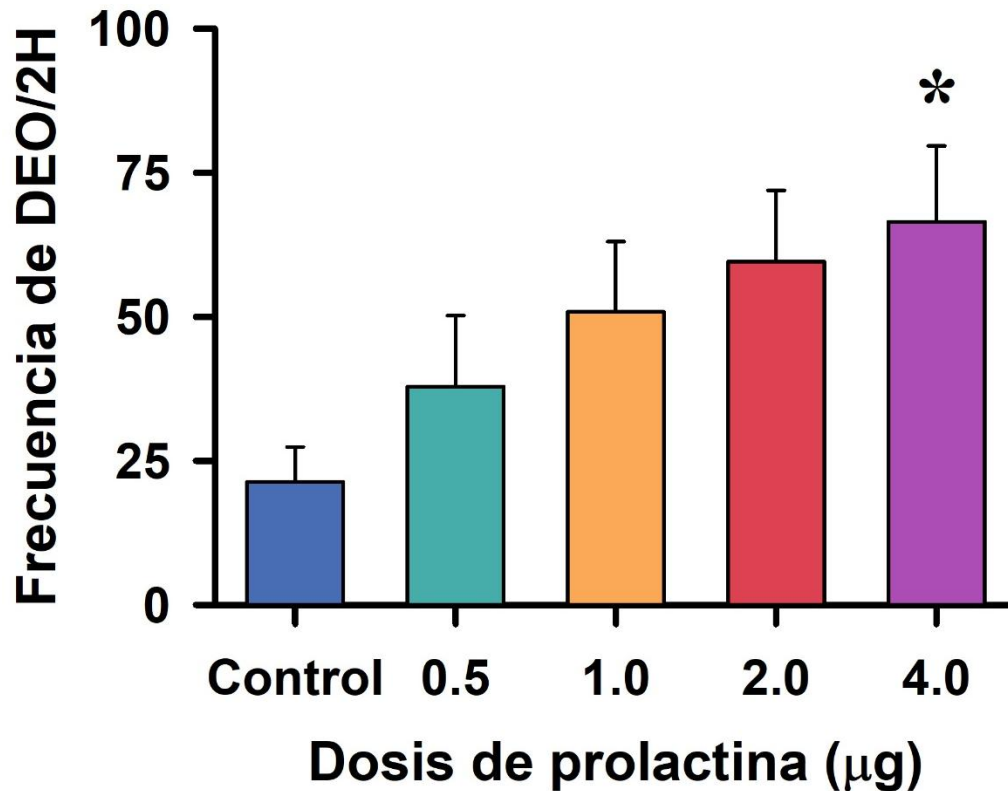


Figura 36. Efecto de la administración central de prolactina en las primeras dos horas del registro de electroencefalograma. La dosis de 4 µg de prolactina incrementó la frecuencia media de DEO en las primeras dos horas, en comparación con el grupo control. (ANOVA-MR $F_{(4,24)}=2.48$; $P=0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.11$, $P<0.05$). Los datos representan la media \pm error estándar de la media de doce sujetos. * $P<0.05$.

El análisis de la duración media de la totalidad de las DEO mostró un incremento significativo con todas las dosis de prolactina administrada centralmente (ANOVA-MR $F_{(4,25)}=7.18$; $P<0.001$, véase Figura 37). La duración media de las DEO en el grupo control fue con 2.08 ± 0.04 segundos, mientras que, la administración de 0.5 µg de prolactina produjo un incremento significativo en la duración, con una media de 2.83 ± 0.07 s (ANOVA-MR $F_{(4,25)}=7.18$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=7.13$, $P<0.001$). La administración de 1 µg de prolactina incrementó la duración media hasta 2.82 ± 0.06 s (ANOVA-MR $F_{(4,25)}=7.18$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=7.06$, $P<0.001$). La administración de 2 µg de prolactina incrementó hasta un total de 2.87 ± 0.05 segundos la duración media de las DEO en comparación al grupo control (ANOVA-MR $F_{(4,25)}=7.18$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=8.12$, $P<0.001$). Finalmente, la dosis de 4 µg produjo un incremento máximo en la duración media de las

DEO hasta una media de 4.06 ± 0.05 segundos (ANOVA-MR $F_{(4,25)} = 7.18$; $P < 0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=20.66$, $P < 0.001$).

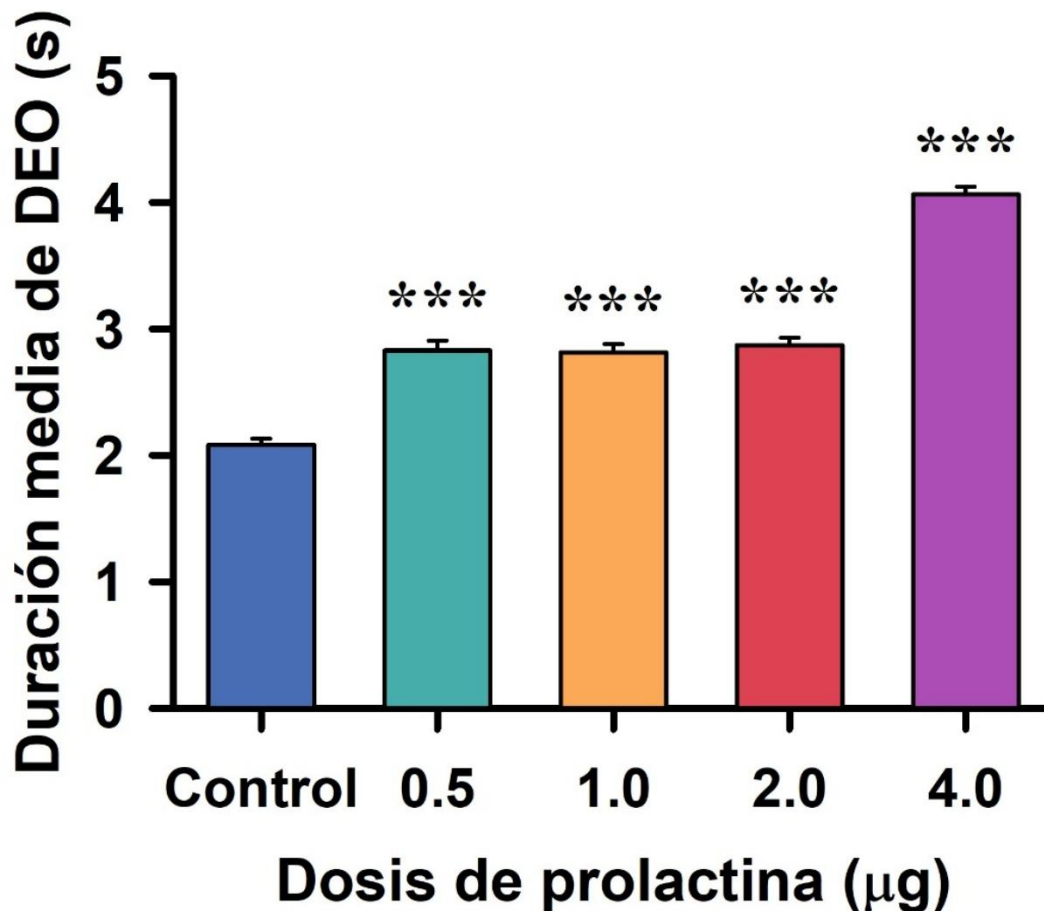


Figura 37. Efecto de la administración central de prolactina en la duración media de las DEO. La administración central de prolactina produjo un efecto significativo en la duración media de las DEO con todas las dosis evaluadas (ANOVA-MR $F_{(4,25)} = 7.18$; $P < 0.001$). La dosis de 4 µg produjo el mayor incremento en la duración de las DEO, duplicando la duración obtenida en el grupo control (ANOVA-MR $F_{(4,25)} = 7.18$; $P < 0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q = 20.66$; $P < 0.001$). Los datos representan la media \pm error estándar de la media de doce sujetos. *** $P < 0.001$.

El análisis por intervalos de dos horas mostró que la administración central de prolactina en las dosis de 0.5, 1 y 2 µg incrementó la duración media de las DEO a partir de las dos horas y durante seis horas; mientras que, la dosis de 4 µg incrementó la duración media de las DEO durante las doce horas de registro de EEG (véase Figura 38). El incremento máximo en la duración media de las DEO con respecto al grupo control (2.00 ± 0.07 s) ocurrió entre las 14:00 y las 16:00 h con todas las dosis probadas: con 0.5 µg (3.62 ± 0.19 s), 1 µg (3.42 ± 0.17 s), 2 µg (3.26 ± 0.17 s) y 4 µg (4.34 ± 0.17 s) de prolactina (ANOVA-MR $F_{(4,26)} = 35.63$ $P < 0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $P < 0.001$).

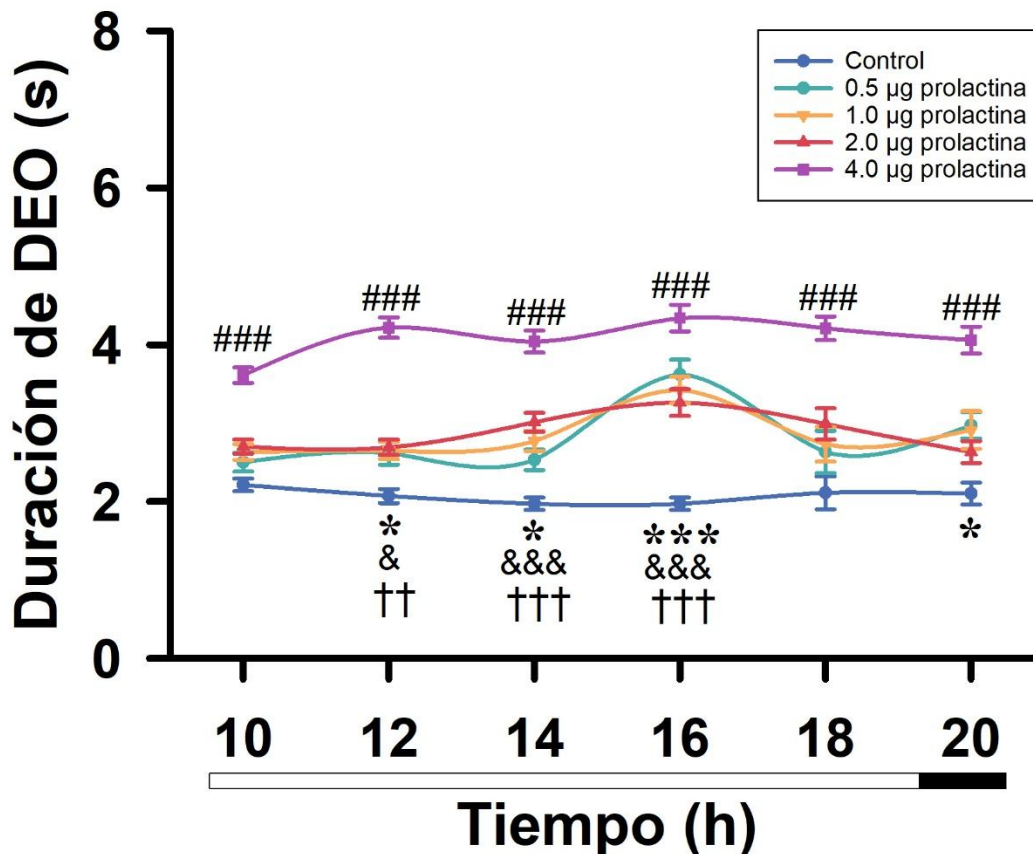


Figura 38. Efecto de la administración central de prolactina sobre la duración de las descargas espiga-onda en intervalos de 2 horas. La prolactina produjo un incremento dependiente de la dosis en la duración media de las descargas espiga-onda (DEO). La dosis de 4 µg de prolactina produjo un incremento prolongado en la duración de las DEO a lo largo de los registros electroencefalográficos. El análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA-MR) seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett, mostró una diferencia significativa en el grupo de 0.5 µg (* $P < 0.05$; *** $P < 0.001$), el grupo de 1 µg (& $P < 0.05$; &&& $P < 0.001$), el grupo de 2 µg (†† $P < 0.01$; ††† $P < 0.001$) y el grupo de 4 µg (### $P < 0.001$). La barra blanca indica el período de luz, mientras que la barra negra significa el período de oscuridad del ciclo circadiano. Se muestra la media \pm error estándar de la media de los intervalos de dos horas en el grupo control y en las cuatro dosis evaluadas.

Al analizar el tiempo total que las ratas pasaron en DEO a lo largo del registro de EEG en el grupo control se obtuvo una duración total de 212.73 ± 59.39 segundos, mientras que la administración central de prolactina produjo un incremento progresivo de la duración total (ANOVA-MR $F_{(4,28)}=11.48$; $P < 0.001$; véase Figura 39). La dosis de 2 µg produjo un incremento significativo en la duración total alcanzando hasta 630.95 ± 242.26 segundos (prueba de Dunnett, $q=2.83$, $P < 0.05$). La dosis de 4 µg produjo el mayor incremento de la duración total respecto del grupo control, hasta 1155.8 ± 136.87 segundos (prueba de Dunnett, $q=6.01$, $P < 0.001$).

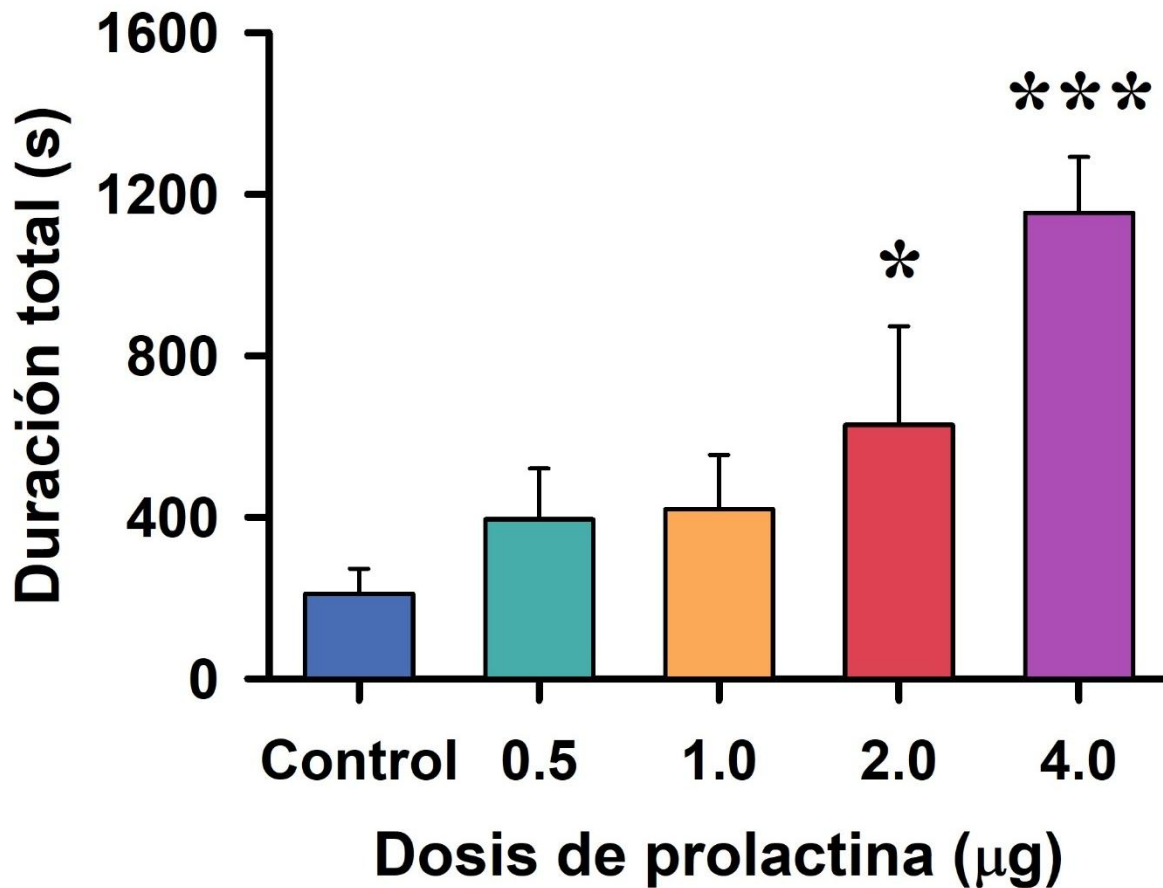


Figura 39. Duración total de las descargas espiga-onda ante la administración central de prolactina. Se muestra que las dosis de 2 y 4 mg de prolactina produjeron un incremento significativo en comparación con la duración total del grupo control (ANOVA-MR $F_{(4,28)}=11.48$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.83$, $P<0.05$; $q=6.01$, $P<0.001$, respectivamente). Los datos representan la media \pm error estándar de la media de doce sujetos. * $P<0.05$; *** $P<0.001$.

El análisis de la latencia a la primera descarga espiga-onda en el registro de EEG mostró que la administración central de prolactina disminuyó significativamente la latencia respecto al grupo control (ANOVA-MR $F_{(4,29)}=2.59$; $P<0.05$, véase Figura 40). Se mostró que la dosis de 4 µg de prolactina disminuyó significativamente la latencia a la primera DEO en comparación con el grupo control, desde 472.3 ± 115.6 s hasta 20.72 ± 8.9 s (ANOVA-MR $F_{(4,29)}=2.59$; $P<0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.91$, $P<0.05$).

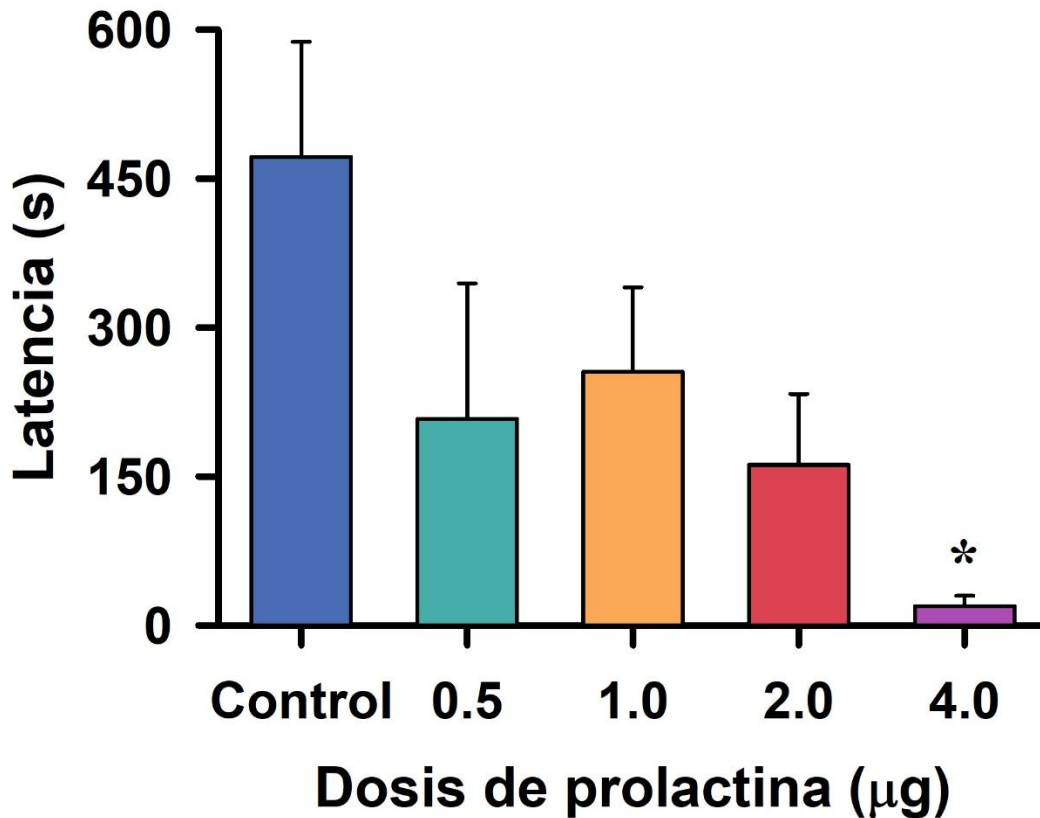


Figura 40. Efecto de la administración central de prolactina en la latencia para la aparición de la primera descarga espiga-onda. La administración central de prolactina disminuyó la latencia a la primera descarga espiga-onda. Se mostró una diferencia significativa en el grupo de 4 µg de prolactina respecto con el grupo control (ANOVA-MR, $F_{(4,29)}=2.59$; $P<0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $P<0.05$). Los datos representan la media \pm error estándar de la media de doce sujetos. * $P<0.05$.

El análisis espectral de las descargas espiga-onda mostró que la frecuencia fundamental dominante en el grupo control fue de 6.48 ± 0.2 Hz (véase Figura 41). La administración central de prolactina no cambió la frecuencia fundamental dominante con ninguna de las dosis respecto al grupo control (ANOVA-MR $F_{(4,29)}=1.69$; $P>0.05$).

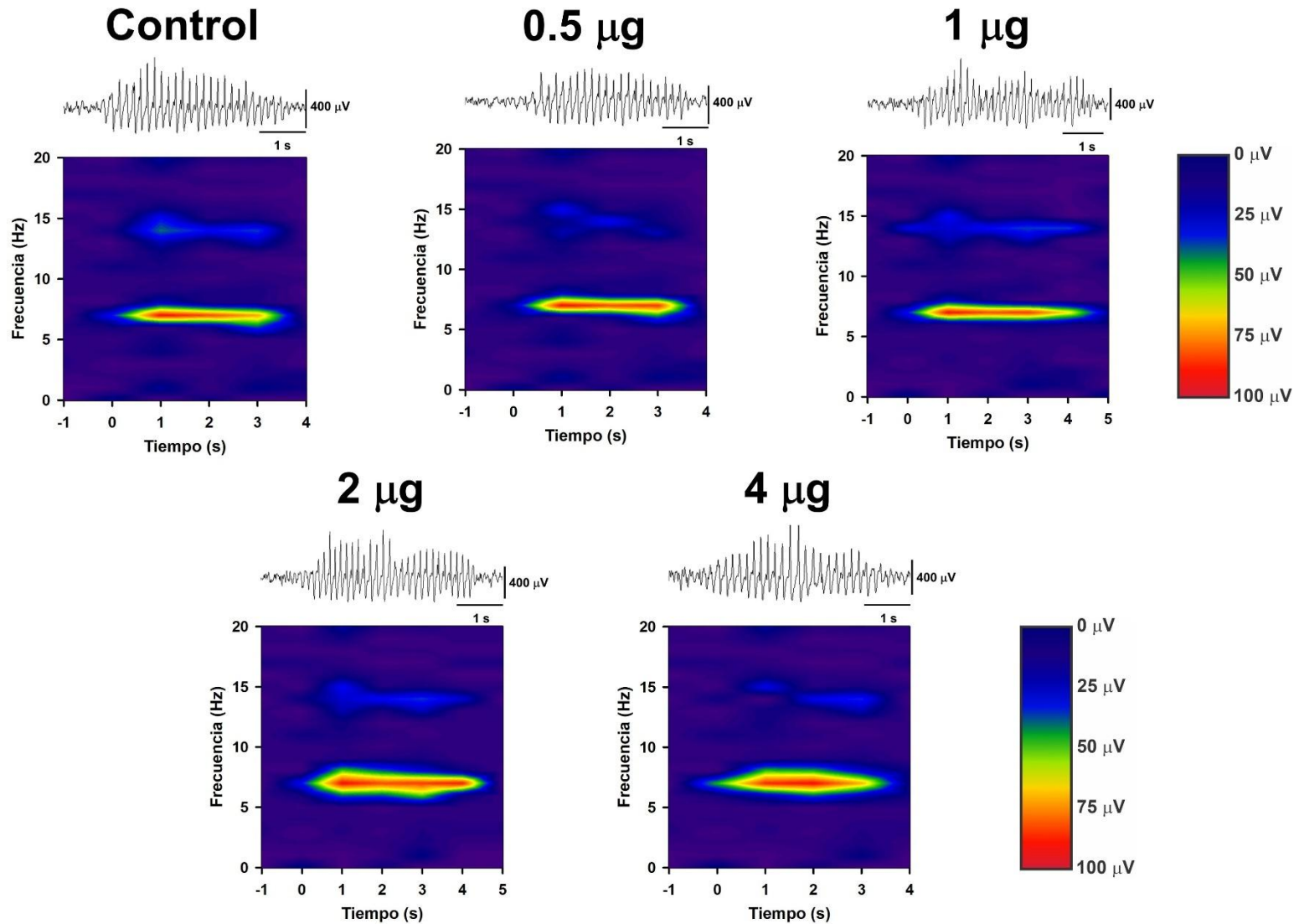


Figura 41. Espectro de potencia de las descargas espiga-onda en la rata *taiep* hembra estrogenizada. Se muestra un complejo de descargas espiga-onda en cada uno de los grupos experimentales. Como se puede observar, las descargas espiga-onda se componen de una frecuencia fundamental dominante en el espectro de las ondas theta, entre 5 y 8 Hz.

11.2. Resultados del grupo experimental 2: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata taiep macho.

El análisis de la frecuencia total de descargas espiga-onda mostró que la administración central de prolactina no produjo una diferencia significativa en comparación con el grupo control (ANOVA de medidas repetidas $F_{(3,15)}=1.99$; $P>0.05$; véase Figura 42). De igual manera, en el análisis realizado en intervalos de dos horas, la administración central de prolactina no produjo un cambio significativo en la frecuencia de descargas espiga-onda en comparación con el grupo control en ninguno de los intervalos analizados (ANOVA de medidas repetidas $F_{(3,15)}=1.08$; $P>0.05$; véase Figura 43).

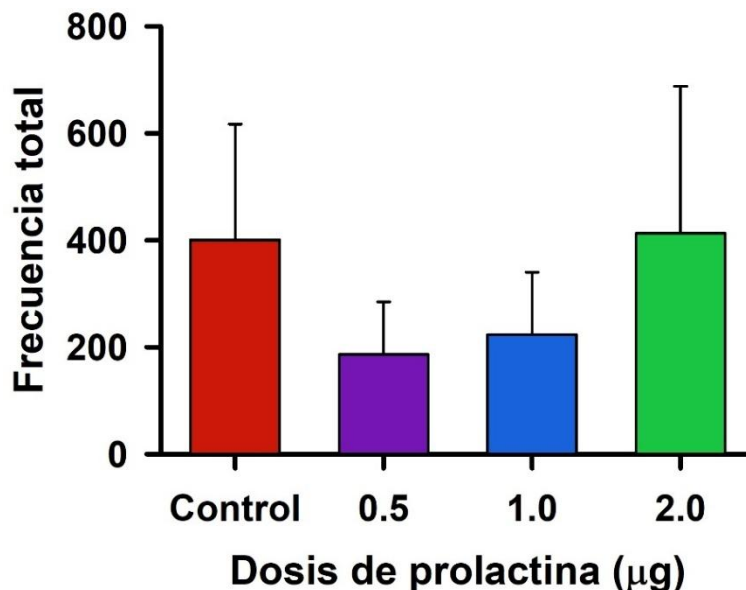


Figura 42. Efecto de la administración central de prolactina sobre la frecuencia total de las descargas espiga-onda en la rata taiep macho adulto. No se produjo una diferencia en la frecuencia total de descargas espiga-onda en comparación con el grupo control con ninguna de las dosis administradas (ANOVA de medidas repetidas $F_{(3,15)}=1.99$; $P>0.05$). Los datos representan la media \pm error estándar de la media de seis sujetos.

En el análisis de la duración media del total de descargas espiga-onda se mostró que la administración central de prolactina produjo una disminución significativa en comparación con el grupo control (ANOVA-MR $F_{(3,29)}=3.35$; $P<0.05$, véase Figura 44). La administración de 0.5 µg de prolactina disminuyó la duración media de las descargas espiga-onda, desde 5.23 ± 0.25 segundos hasta 4.32 ± 0.47 segundos (ANOVA-MR $F_{(3,29)}=3.35$; $P<0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.76$, $P<0.05$). La administración de 1 µg de prolactina disminuyó la duración media de las descargas espiga-onda hasta 4.48 ± 0.35 segundos, sin embargo, no fue una diferencia significativa (ANOVA-MR $F_{(3,29)}=3.35$; $P<0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.37$, $P=0.057$). La administración de 2 µg de prolactina no produjo una diferencia significativa en la duración

media de las descargas espiga-onda en comparación con el grupo control (ANOVA-MR $F_{(3,29)}=3.35$; $P<0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=0.97$, $P>0.05$).

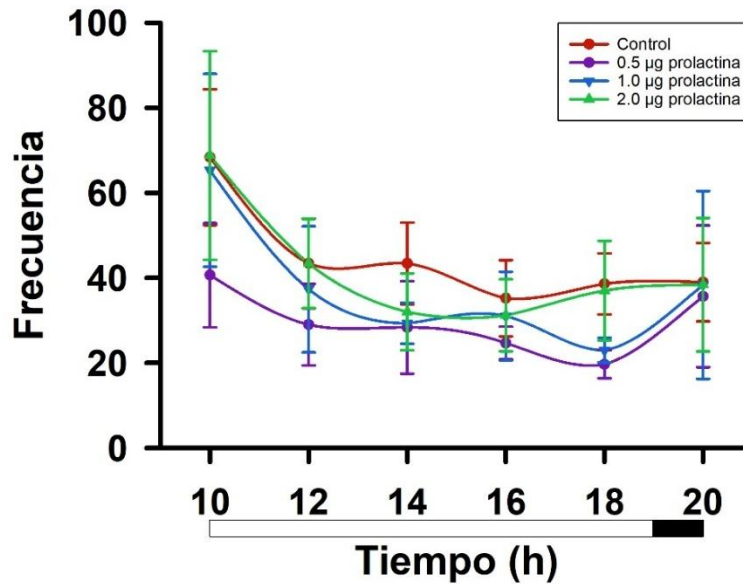


Figura 43. Frecuencia de las descargas espiga-onda en intervalos de dos horas. La administración central de prolactina no produjo una diferencia significativa en la frecuencia de descargas espiga-onda en comparación con el grupo control (ANOVA de medidas repetidas $F_{(3,15)}=1.08$; $P>0.05$). Los datos representan la media \pm error estándar de la media de seis sujetos.

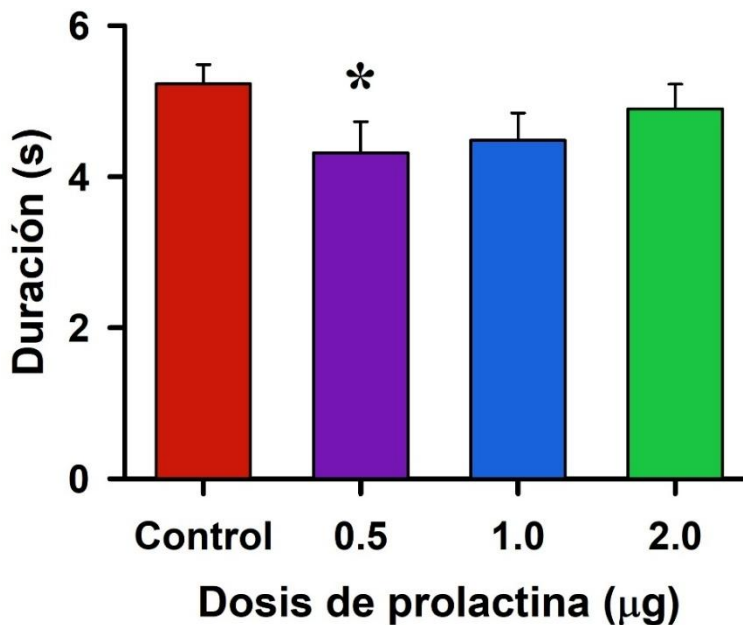


Figura 44. Efecto de la administración central de prolactina sobre la duración media de las descargas espiga-onda. La dosis de 0.5 µg de prolactina produjo una disminución significativa en la duración media total de las descargas espiga-onda en comparación con el grupo control (ANOVA-MR $F_{(3,29)}=3.35$; $P<0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.76$, $P<0.05$). La administración de 1 y 2 µg de prolactina no produjo una diferencia significativa en comparación con el grupo control. Los datos representan la media \pm error estándar de la media de seis sujetos. * $P<0.05$.

El análisis de la duración media de las descargas espiga-onda en intervalos de dos horas mostró que no se produjo una diferencia significativa en ninguno de los intervalos y con ninguna de las dosis administradas en comparación con el grupo control (ANOVA de medidas repetidas $F_{(3,15)}=1.97$; $P>0.05$; véase Figura 45).

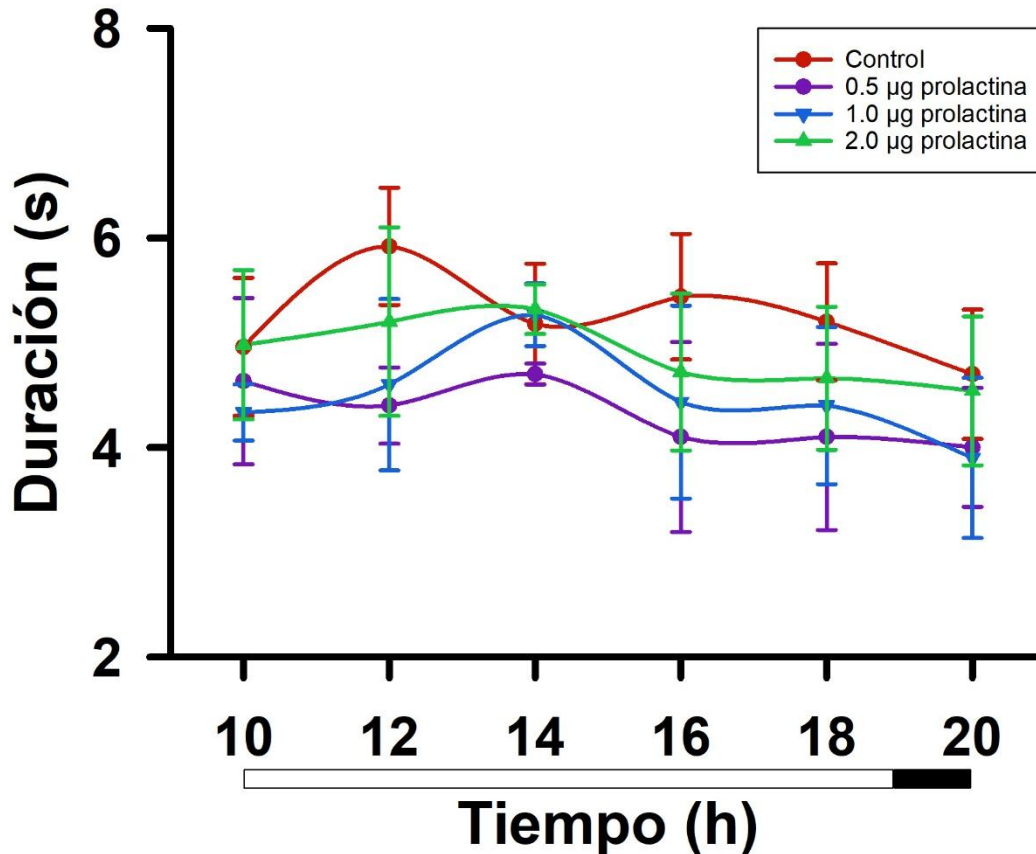


Figura 45. Duración media de las descargas espiga-onda en intervalos de dos horas. No se produjo una diferencia significativa con ninguna de las dosis administradas en comparación con el grupo control (ANOVA de medidas repetidas $F_{(3,15)}=1.97$; $P>0.05$). Los datos representan la media \pm error estándar de la media de seis sujetos.

Al analizar el tiempo total que las ratas pasaron en DEO a lo largo del registro de EEG en el grupo control se obtuvo una duración total de 1525.18 ± 364.66 segundos, mientras que ninguna de las dosis de prolactina produjo una diferencia significativa de la duración total (ANOVA-MR $F_{(4,28)}=3.05$; $P>0.05$; véase Figura 46). En el caso del análisis de la latencia a la primera descarga espiga-onda la administración central de prolactina no produjo una diferencia significativa en comparación con el grupo control (ANOVA de medidas repetidas $F_{(3,15)}=0.55$; $P>0.05$; véase Figura 47). El análisis espectral de las descargas espiga-onda mostró que la frecuencia fundamental dominante no mostró una diferencia significativa con ninguna de las dosis respecto del grupo control (ANOVA-MR $F_{(3,23)}=1.17$; $P>0.05$; véase Figura 48).

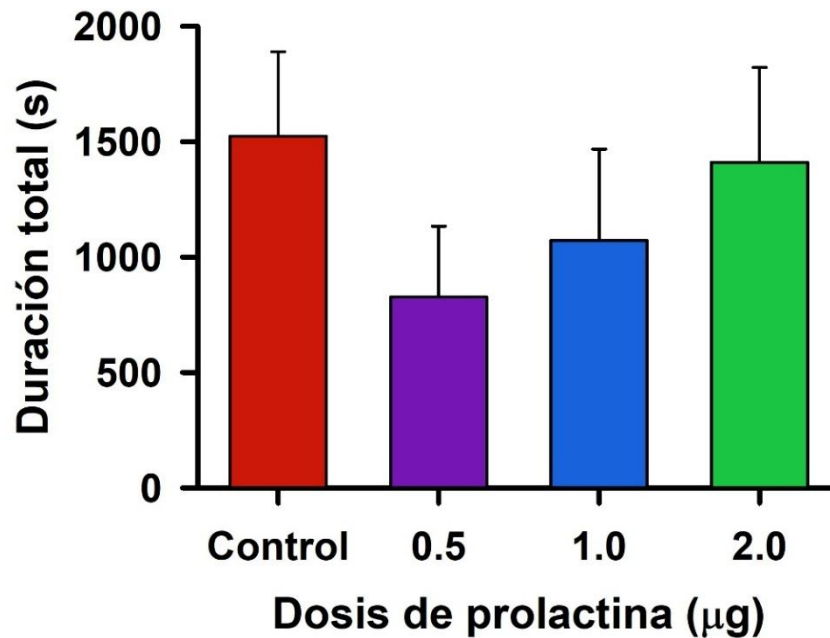


Figura 46. Duración total de las descargas espiga-onda ante la administración central de prolactina. No se produjo una diferencia significativa en la duración total de las descargas espiga-onda con ninguna de las dosis administradas respecto del grupo control (ANOVA-MR $F_{(4,28)}=3.05$; $P>0.05$). Los datos representan la media \pm error estándar de la media de seis sujetos.

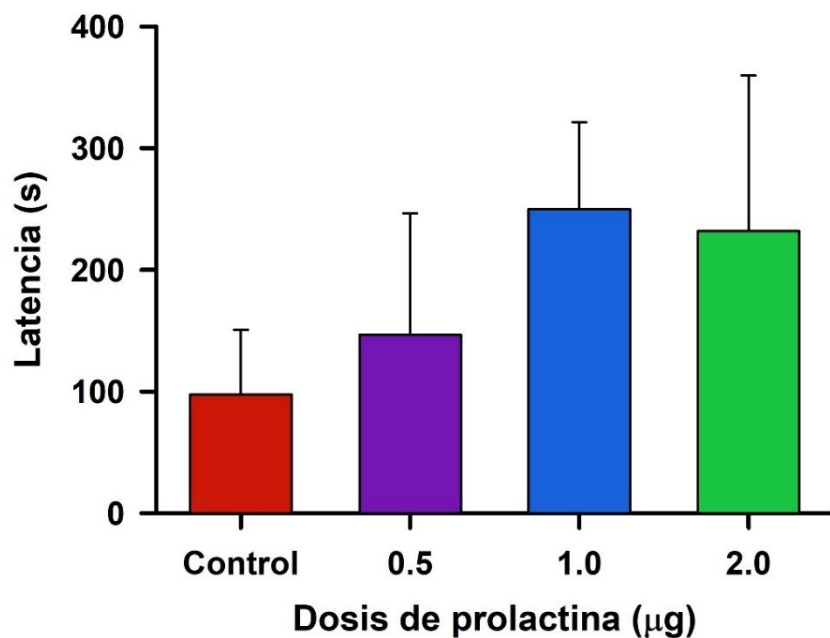


Figura 47. Latencia a la primera descarga espiga-onda tras la administración central de prolactina. No se produjo una diferencia significativa con ninguna de las dosis administradas en comparación con el grupo control (ANOVA de medidas repetidas $F_{(3,15)}=0.55$; $P>0.05$). Los datos representan la media \pm error estándar de la media de seis sujetos.

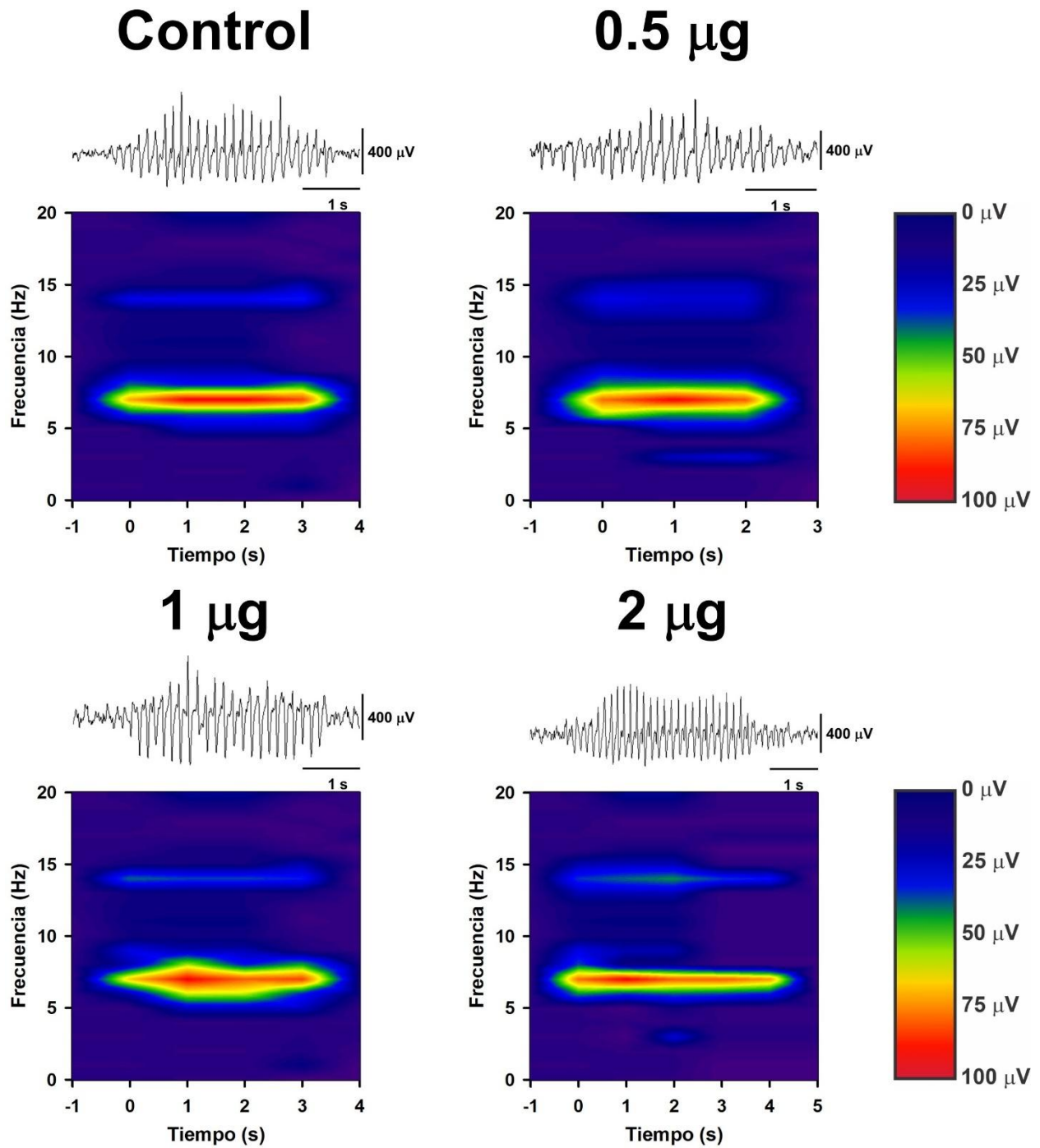


Figura 48. Espectro de potencia de las descargas espiga-onda en la rata *taiep* macho. Se muestra un complejo de descargas espiga-onda en cada uno de los grupos experimentales. Como se puede observar, las descargas espiga-onda se componen de una frecuencia fundamental dominante en el espectro de las ondas theta, entre 5 y 8 Hz. La administración central de prolactina no produjo una diferencia significativa en la frecuencia fundamental dominante (ANOVA-MR $F_{(3,23)}=1.17$; $P>0.05$).

11.3. Resultados del grupo experimental 3: Estudio de las crisis de ausencia en la rata *taiep* durante la gestación y la lactancia.

Los resultados muestran que la gestación y la lactancia tuvieron un efecto bifásico sobre la frecuencia de descargas espiga onda (véase Figura 49). El análisis de la frecuencia total de las DEO mostró que durante la primera semana de embarazo se presentó un incremento significativo en comparación con la frecuencia obtenida en condiciones basales, desde 281.5 ± 4.9 hasta alcanzar 528.5 ± 51.67 (ANOVA-MR $F_{(7,23)}=13.17$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett; $q=5.4$, $P<0.001$). Sin embargo, durante la segunda y tercera semana de gestación, no se observaron diferencias significativas en la frecuencia total de DEO en comparación con la basal (prueba de Dunnett, $q=0.11$; $q=0.99$, respectivamente, $P>0.05$). Por el contrario, la frecuencia total de DEO disminuyó durante el período de lactancia en comparación con el valor inicial, siendo significativa el día 11 de lactancia, pasando de 281.5 ± 4.9 a tan solo 145.33 ± 28.01 (ANOVA-MR $F_{(7,23)}=13.17$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett; $q=2.98$, $P<0.05$).

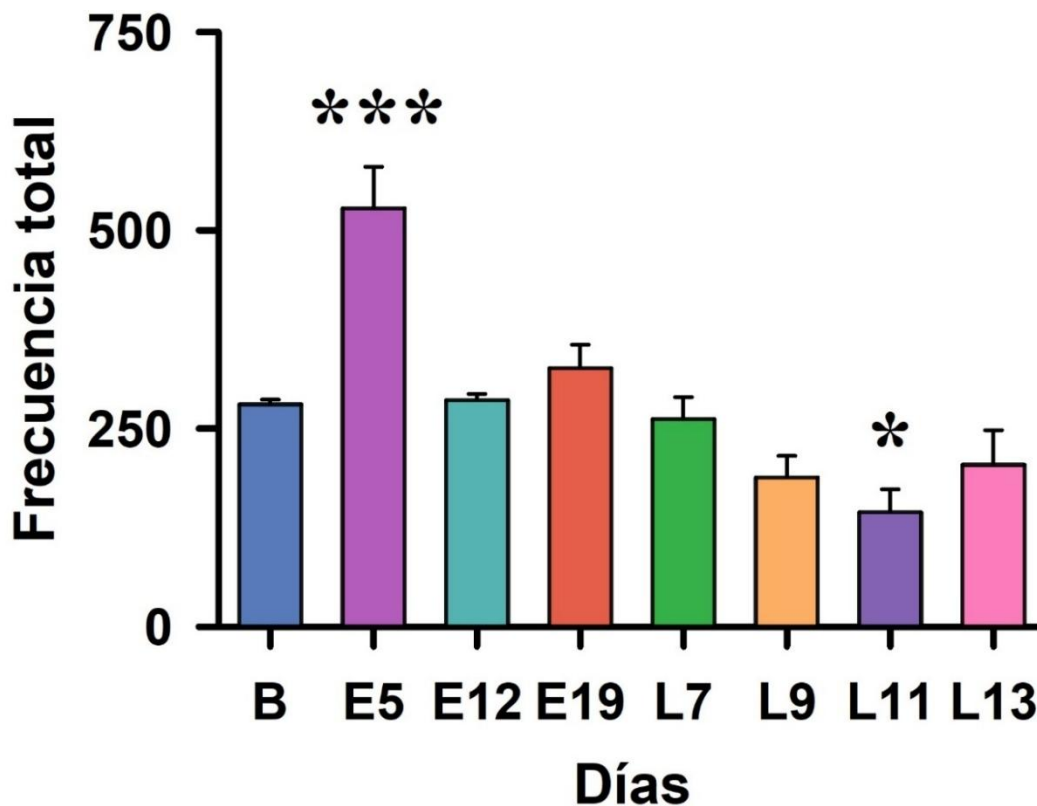


Figura 49. Frecuencia total de descargas espiga-onda durante tres días del periodo de gestación y a lo largo de cuatro días del periodo de lactancia. Se puede observar que la frecuencia total incrementa significativamente respecto a la basal (B) en el quinto día de preñez (E5) y posteriormente disminuye en el día 11 de la lactancia (L11; ANOVA-MR $F_{(7,23)}=13.17$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=5.4$, $P<0.001$ y $q=2.98$ $P<0.05$). Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de cuatro sujetos. B: basal; E5: día cinco del embarazo; E12: día doce del embarazo; E19: día diecinueve del embarazo; L7: día siete de lactancia; L9: día nueve de lactancia; L11: día once de lactancia; L13: día trece de lactancia. * $P<0.05$; *** $P<0.001$.

En el análisis por intervalos de cada dos horas se obtuvo que la frecuencia de las DEO se incrementó significativamente durante las primeras diez horas del registro en el día cinco de gestación, con un incremento máximo en el intervalo entre las 07:00 y las 09:00 h, respecto al periodo basal desde 16.5 ± 1.8 hasta alcanzar 52.5 ± 7.6 (ANOVA-MR $F_{(7,11)}=12.86$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=4.96$, $P<0.01$, véase Figura 50). Para el día doce de gestación se obtuvo un incremento únicamente en el intervalo entre las 07:00 y las 09:00 h (53.1 ± 5.6 ; ANOVA-MR $F_{(7,11)}=12.86$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.78$, $P<0.01$). Mientras que, en el día diecinueve de gestación hubo un incremento en el intervalo entre las 07:00 y las 09:00 h (53.2 ± 5.7), seguido de una disminución en el intervalo entre 23:00 y 01:00 h, alcanzando 16.2 ± 3.1 DEO.

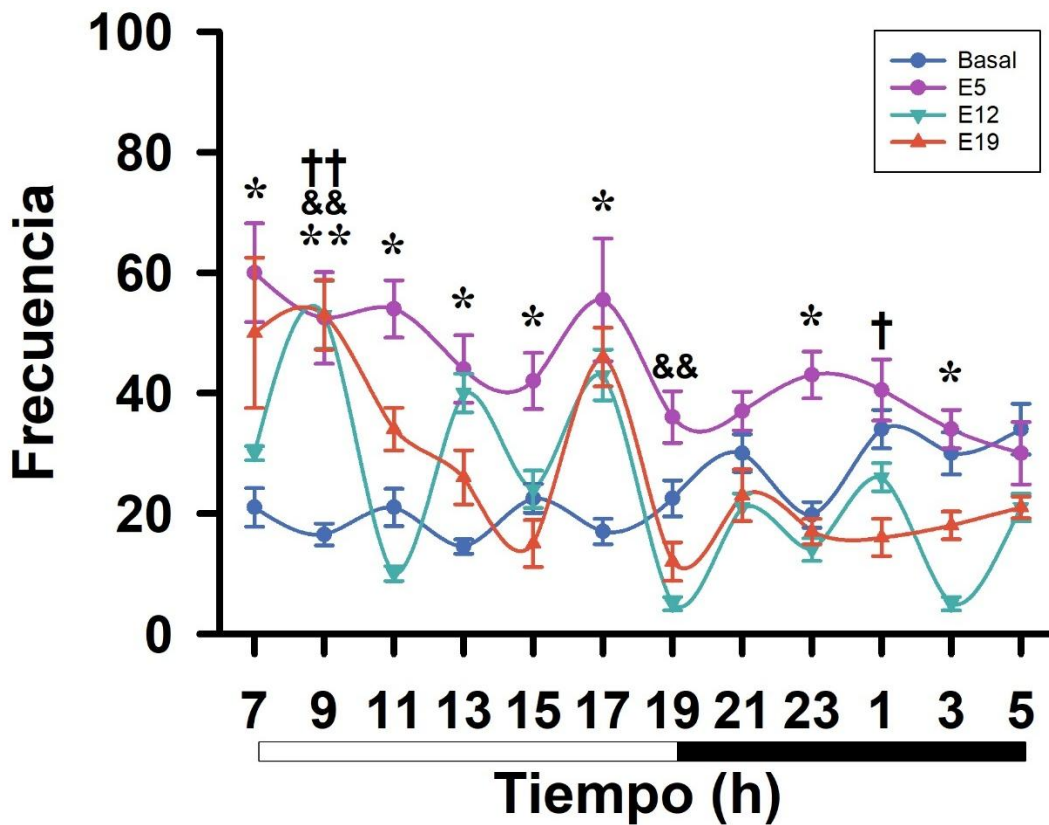


Figura 50. Frecuencia de las descargas espiga-onda durante la gestación en intervalos de dos horas. Se puede observar un incremento significativo respecto al basal en los días de gestación cinco (E5; $*P<0.05$; $**P<0.01$), doce (E12; && $P<0.01$) y diecinueve (E19; † $P<0.05$; †† $P<0.01$; ANOVA-MR $F_{(7,11)}=12.86$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=4.96$, $P<0.01$). Los datos representan la media \pm el EEM de cuatro sujetos. La barra blanca representa el periodo de luz y la barra negra el periodo de oscuridad del ciclo circadiano. E5: día cinco de gestación; E12: día doce de gestación; E19: día diecinueve de gestación.

Durante la lactancia, en el día siete se presentó una disminución de la frecuencia de DEO respecto a la basal (16.5 ± 1.8 , véase Figura 51), con la mayor disminución en el intervalo de 19:00 a 21:00 h (5.1 ± 3.2 ; ANOVA-MR $F_{(7,11)}=12.86$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=1.98$, $P<0.05$). En el día nueve de lactancia se mostró una disminución en

la frecuencia de DEO en el intervalo de 03:00 a 05:00 hasta alcanzar 15.4 ± 1.8 (ANOVA-MR $F_{(7,11)}=12.86$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.12$, $P<0.05$). En el día once de la lactancia la frecuencia de DEO disminuyó en el intervalo de 15:00 a 17:00, y, posteriormente desde las 19:00 hasta las 03:00 h, con la mayor disminución en el intervalo de 23:00 a 01:00 (8.3 ± 2.1 ; ANOVA-MR $F_{(7,11)}=12.86$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=4.17$, $P<0.01$). Finalmente, en el día trece de lactancia la frecuencia disminuyó significativamente en el intervalo de 03:00 a 05:00 h (10.4 ± 1 ; ANOVA-MR $F_{(7,11)}=12.86$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.76$, $P<0.01$).

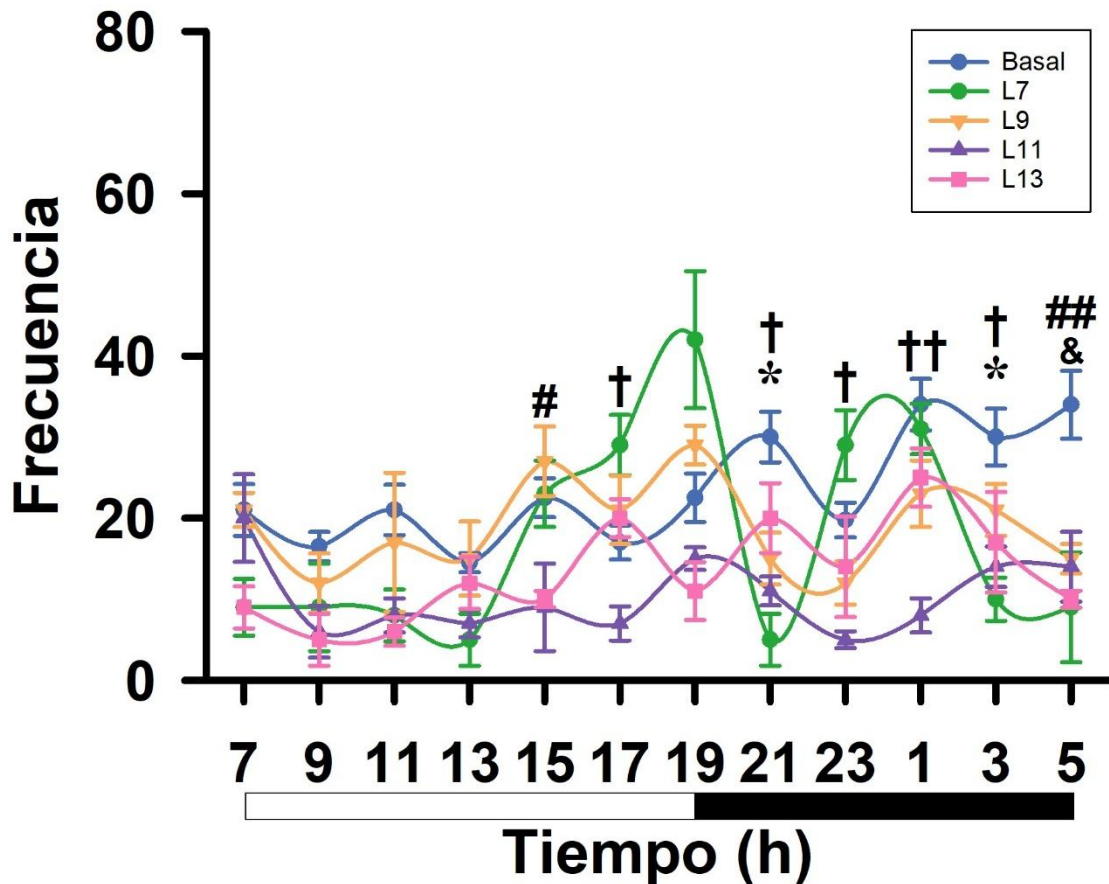


Figura 51. Frecuencia de las descargas espiga-onda durante la lactancia en intervalos de dos horas. Se puede observar un incremento significativo respecto al basal en los días de lactancia siete (L7; * $P<0.05$), nueve (L9; & $P<0.05$), once (L11; † $P<0.05$ †† $P<0.01$) y trece (L13; # $P<0.05$; ## $P<0.01$; ANOVA-MR $F_{(7,11)}=12.86$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.12$, $P<0.05$). Los datos representan la media \pm el EEM de cuatro sujetos. La barra blanca representa el periodo de luz y la barra negra el periodo de oscuridad del ciclo circadiano. L7: día siete de lactancia; L9: día nueve de lactancia; L11: día once de lactancia; L13: día trece de lactancia. * $P<0.05$; ** $P<0.01$.

El análisis de la duración media se obtuvo un incremento significativo durante los días cinco, doce y diecinueve de gestación, sin modificaciones a lo largo de la lactancia (ANOVA-MR, $F_{(7,23)}=9.02$; $P<0.001$; véase Figura 52). La duración mostró su máximo incremento el día diecinueve de gestación, desde 2.68 ± 0.07 hasta 3.71 ± 0.17 segundos (ANOVA $F_{(7,23)}=9.02$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=5.49$, $P<0.001$).

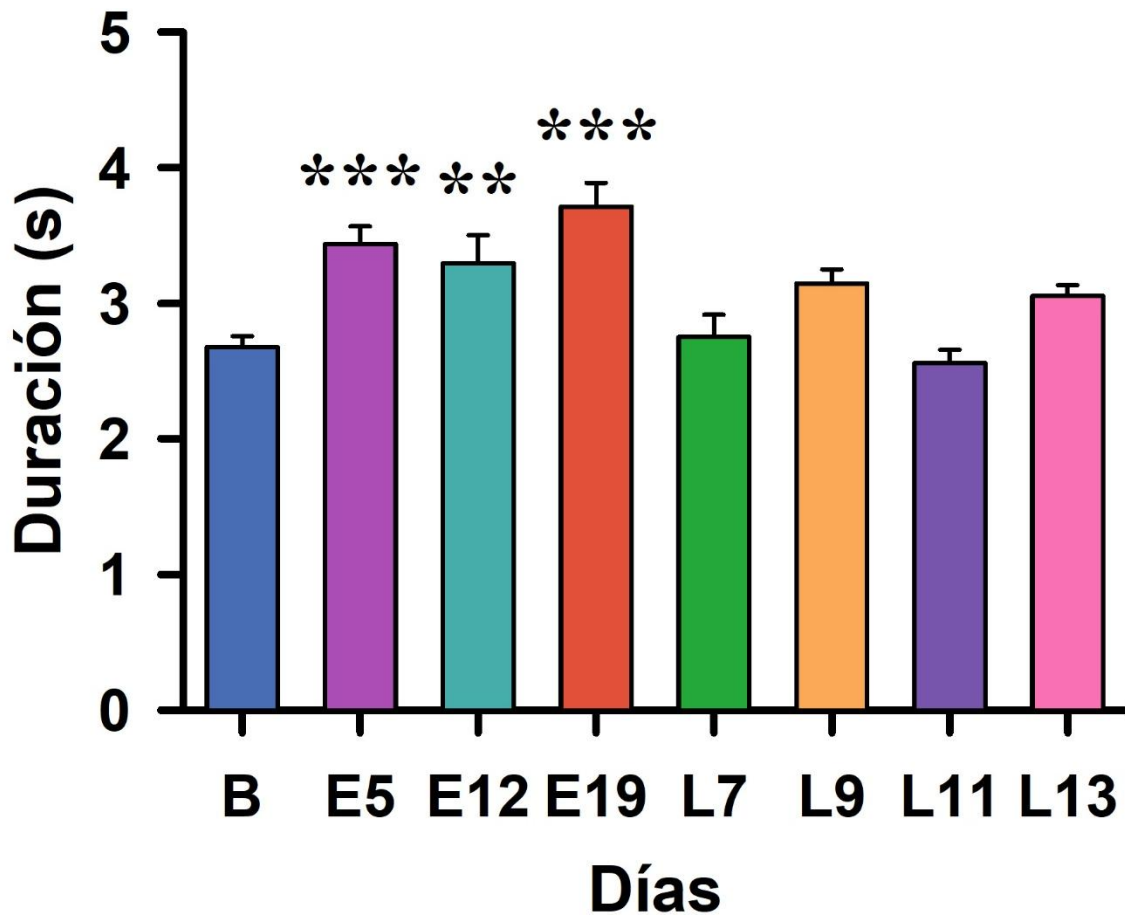


Figura 52. Duración media de las descargas espiga-onda durante la gestación y la lactancia. Se muestra que la duración media se incrementó significativamente en los días cinco (E5), doce (E12) y diecinueve (E19) de gestación, sin cambios significativos durante los días registrados de la lactancia (ANOVA $F_{(7,23)}=9.02$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=5.49$, $P<0.001$). Los datos representan la media \pm el EEM de cuatro sujetos. E5: día cinco de gestación; E12: día doce de gestación; E19: día diecinueve de gestación; L7: día siete de lactancia; L9: día nueve de lactancia; L11: día once de lactancia; L13: día trece de lactancia. ** $P<0.01$; *** $P<0.001$.

Respecto al análisis de los intervalos de dos horas se mostró que la duración de las DEO en el día diecinueve de gestación presentó incrementos significativos respecto al periodo basal en los intervalos de 07:00 a 09:00 h, 11:00 a 13:00 h, 15:00 a 17:00 h, y de 03:00 a 05:00 h, con el incremento máximo registrado en el intervalo entre las 11:00 y las 13:00, desde 3.08 ± 0.27 hasta alcanzar 4.87 ± 0.39 segundos (ANOVA-MR $F_{(7,11)}=8.36$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.94$, $P<0.01$; véase Figura 53). Durante la lactancia se obtuvo un incremento de la duración en el día nueve en el intervalo entre las 15:00 y las 17:00 h, desde 2.7 ± 0.25 hasta 3.88 ± 0.34 segundos (ANOVA-MR $F_{(7,11)}=8.36$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.12$, $P<0.05$; véase Figura 54).

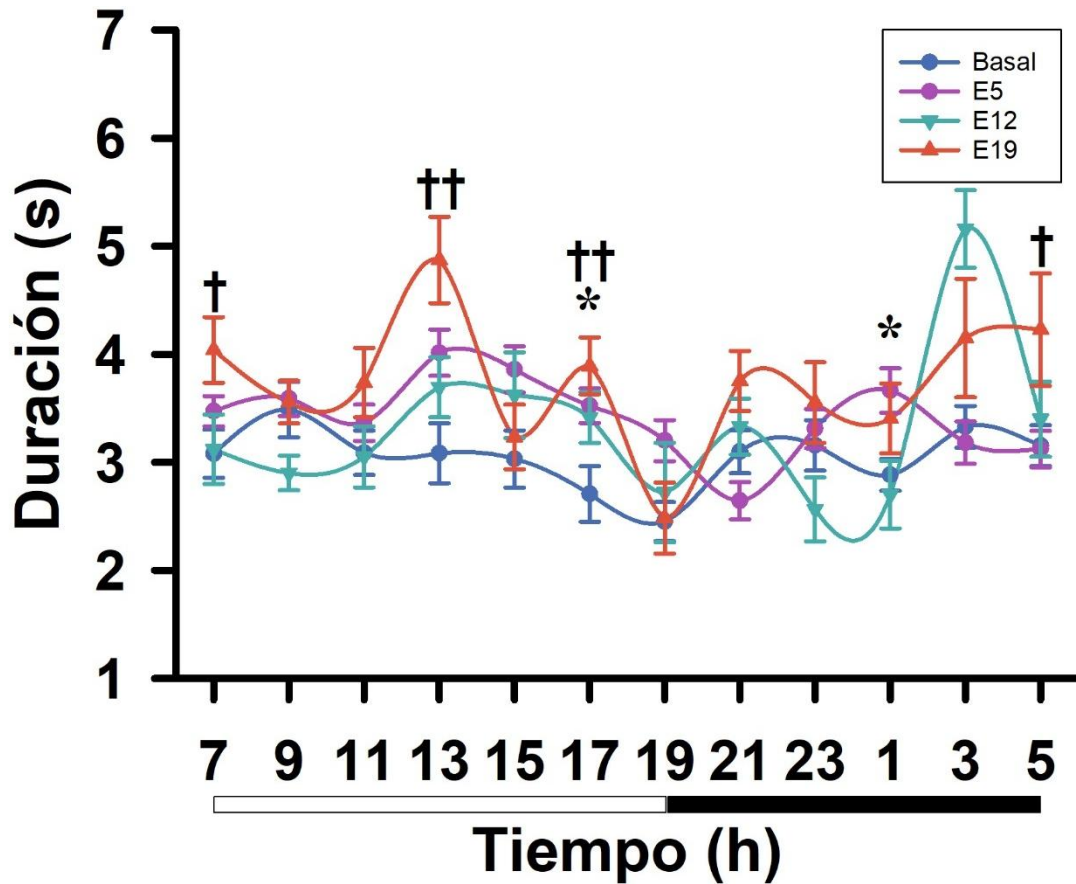


Figura 53. Duración de las descargas espiga-onda durante la gestación en intervalos de dos horas. Se produjo un incremento de la duración media en comparación con la condición basal en distintos intervalos durante el día cinco (E5; * $P < 0.05$) y diecinueve de gestación (E19; † $P < 0.05$ †† $P < 0.01$), el incremento máximo de la duración se presentó en el intervalo entre las 11:00 y las 13:00 h (ANOVA-MR $F_{(7,11)}=8.36$; $P < 0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.94$, $P < 0.01$). Los datos representan la media \pm el EEM de cuatro sujetos. La barra blanca representa el periodo de luz y la barra negra el periodo de oscuridad del ciclo circadiano. E5: día cinco de gestación; E12: día doce de gestación; E19: día diecinueve de gestación. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

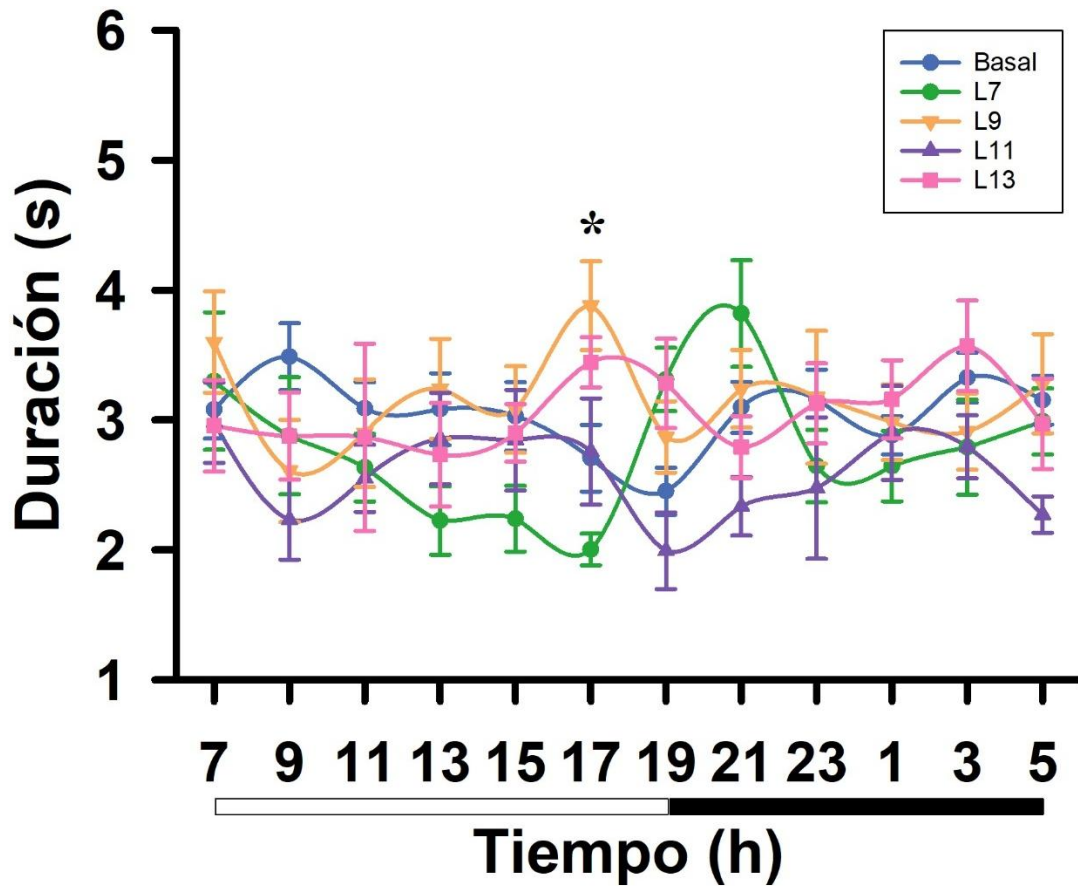


Figura 54. Duración media de las descargas espiga-onda en intervalos de dos horas durante el periodo de la lactancia. Se muestra que únicamente se presentó un incremento significativo de la duración en el intervalo de 15:00 a 17:00 h en el día nueve de la lactancia (ANOVA-MR $F_{(7,11)}=8.36$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.12$, $P<0.05$). L7: día siete de lactancia; L9: día nueve de lactancia; L11: día once de lactancia; L13: día trece de lactancia. * $P<0.05$.

Al analizar el tiempo total que las ratas pasaron en DEO a lo largo del registro de EEG en la condición basal previa al embarazo se obtuvo una duración total de 854.35 ± 46.21 segundos (véase Figura 55). Durante el quinto día de gestación la duración total en DEO se incrementó hasta 1813.5 ± 182.96 segundos (ANOVA-MR $F_{(7,23)}=23.68$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=6.92$, $P<0.001$). Por otra parte, durante el día once de la lactancia la duración total en DEO se redujo significativamente respecto al periodo basal, hasta 324.86 ± 48.67 segundos (ANOVA-MR $F_{(7,23)}=23.68$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.82$, $P<0.01$).

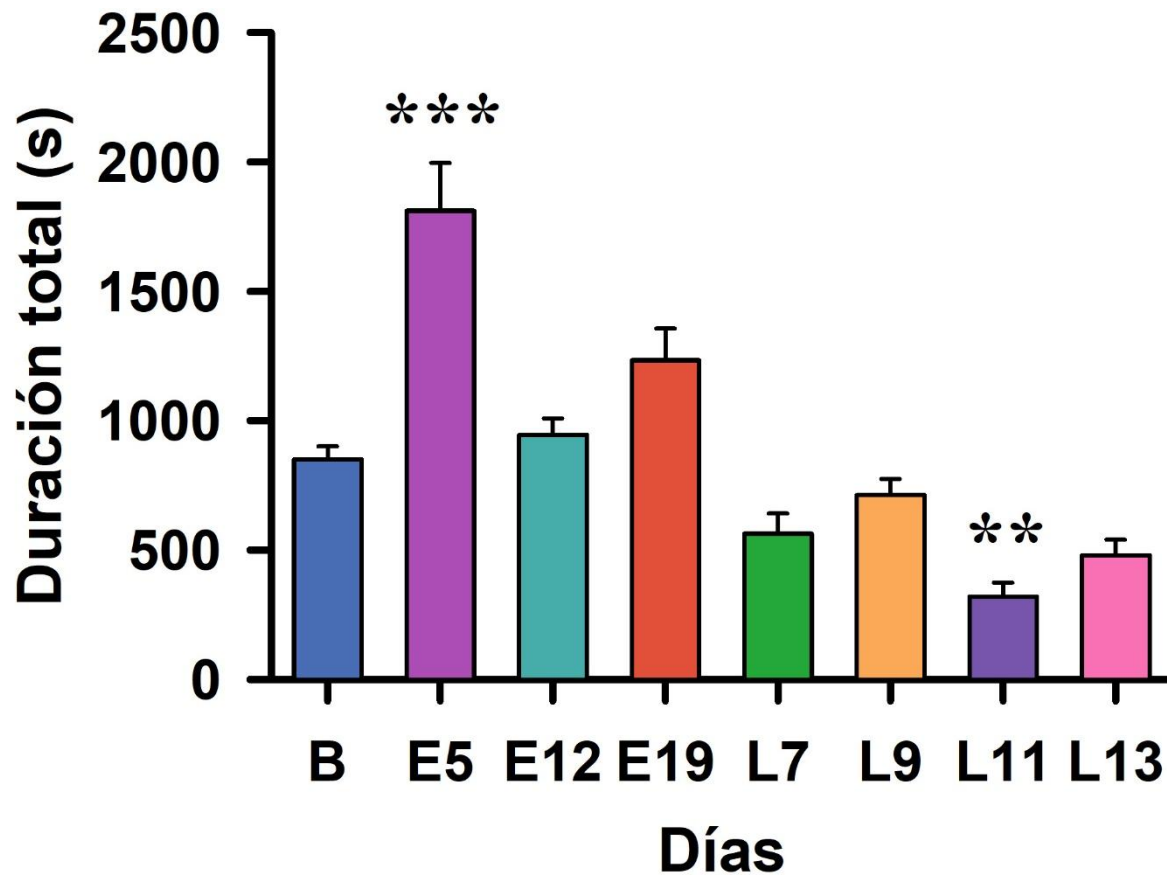


Figura 55. Duración total de las descargas espiga-onda durante los periodos de gestación y de lactancia. Se muestra que durante el día cinco de gestación (E5) el tiempo total en DEO se incrementó respecto al del periodo basal, mientras que, durante el día once de la lactancia la duración total de DEO disminuyó respecto del periodo basal (ANOVA-MR $F_{(7,23)}=23.68$; $P<0.001$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=6.92$, $P<0.001$; $q=3.82$, $P<0.01$, respectivamente. Los datos representan la media \pm el EEM de cuatro sujetos. E5: día cinco de gestación; E12: día doce de gestación; E19: día diecinueve de gestación; L7: día siete de lactancia; L9: día nueve de lactancia; L11: día once de lactancia; L13: día trece de lactancia. ** $P<0.01$; *** $P<0.001$.

El análisis espectral de las descargas espiga-onda mostró que la frecuencia fundamental dominante durante la etapa basal fue de 6.31 ± 0.21 Hz (véase Figura 56). La frecuencia fundamental dominante de las descargas espiga-onda no se modificó durante ninguno de los días registrados de gestación y la lactancia (ANOVA-MR $F_{(7,31)}=1.8$; $P>0.05$).

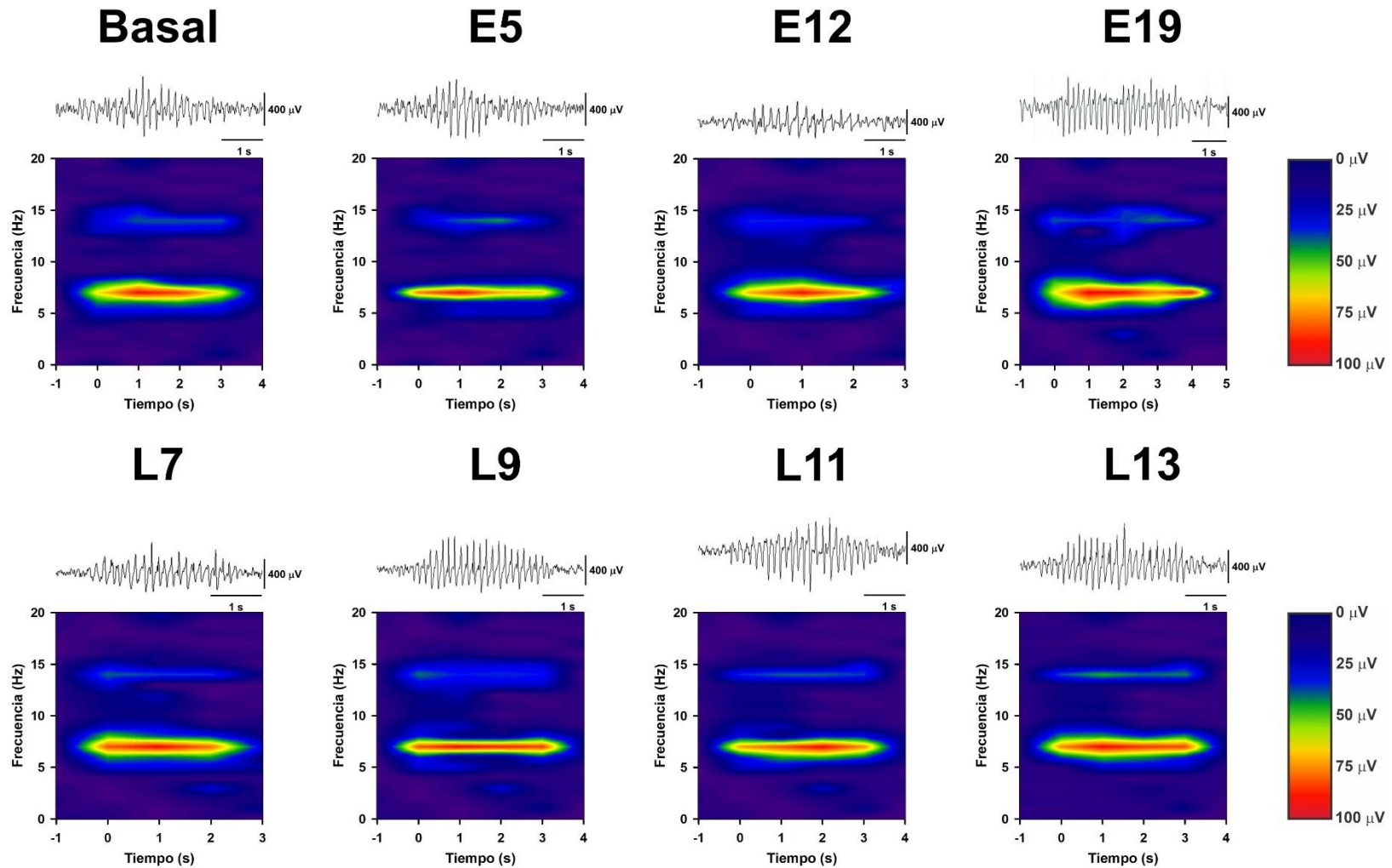


Figura 56. Espectro de potencia de las descargas espiga-onda en la rata *taiep* durante los periodos de gestación y la lactancia. Se muestra un complejo de descargas espiga-onda en cada uno de los grupos experimentales. Como se puede observar, las descargas espiga-onda se componen de una frecuencia fundamental dominante en el espectro de las ondas theta, entre 5 y 8 Hz. Los periodos de gestación y de la lactancia no produjeron una diferencia significativa en la frecuencia fundamental dominante en ninguno de los días registrados (ANOVA-MR, $F_{(7,31)}=1.8$; $P>0.05$). E5: día cinco de gestación; E12: día doce de gestación; E19: día diecinueve de gestación; L7: día siete de lactancia; L9: día nueve de lactancia; L11: día once de lactancia; L13: día trece de lactancia.

11.4. Resultados del grupo experimental 4: Estudio de las crisis de ausencia en la rata taiep hembra durante la hiperprolactinemia crónica inducida.

Los estados de hiperprolactinemia crónica incrementaron de manera significativa la frecuencia total de DEO en comparación al grupo control (ANOVA de medidas repetidas $F_{(3,18)}=6.46$; $P<0.01$; véanse la Figura 57). La condición de hiperprolactinemia a los veintiocho días posteriores al trasplante de las adenohipófisis produjo un aumento de un 64%, desde 805.5 ± 24.19 hasta $1,323.5 \pm 140.92$ DEO (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=6.46$; $P<0.01$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.77$, $P<0.01$). Tras treinta y cinco días de hiperprolactinemia, la frecuencia total de DEO se mantuvo incrementada hasta un 47% ($1,184.25 \pm 216.09$ DEO; ANOVA-MR $F_{(3,18)}=6.46$; $P<0.01$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.95$, $P<0.05$). A los cuarenta y dos días de hiperprolactinemia la frecuencia total de DEO no se obtuvo una diferencia significativa en comparación al grupo control.

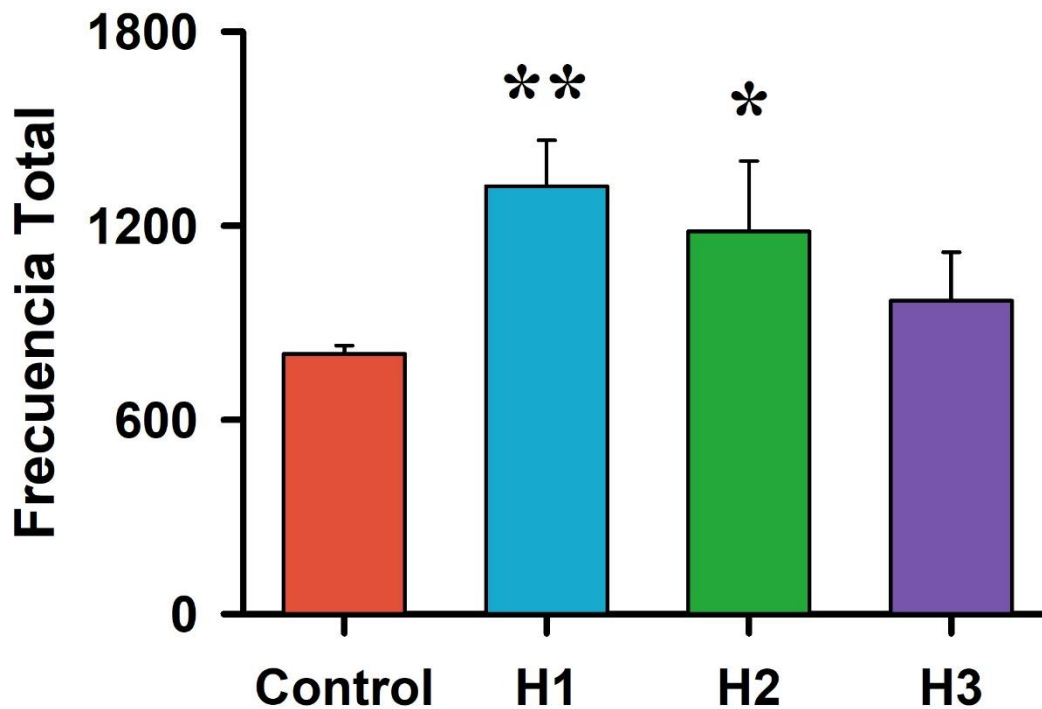


Figura 57. Efecto de la hiperprolactinemia crónica sobre la frecuencia total de las descargas espiga-onda. La condición de hiperprolactinemia incrementa significativamente la frecuencia total de descargas espiga-onda (DEO), a los 28 días, así como a los 35 días posteriores al trasplante de adenohipófisis, en comparación con el grupo control. (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=6.46$; $P<0.01$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.77$ y $q=2.95$ $P<0.01$ y $P<0.05$, respectivamente). Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de seis sujetos. H1: Hiperprolactinemia de 28 días; H2: Hiperprolactinemia de 35 días; H3: Hiperprolactinemia de 42 días. * $P<0.05$; ** $P<0.01$.

Se analizaron los intervalos de dos horas, la condición de hiperprolactinemia hacia los 28 días produjo un incremento significativo en la frecuencia de DEO en los intervalos de 19:00 a 21:00, de 23:00 a 01:00 y de 01:00 a 03:00 horas en comparación con el grupo control (véase Figura 58). El máximo incremento se obtuvo en el intervalo de 13:00 a

01:00 horas, desde 69.83 ± 9 hasta 102 ± 12 (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=7.55$; $P<0.01$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.52$, $P<0.05$). Hacia los 35 días de hiperprolactinemia se obtuvo un incremento en la frecuencia de DEO en los intervalos de 07:00 a 09:00, de 19:00 a 21:00 y de 01:00 a 03:00 horas en comparación al grupo control. El máximo incremento se obtuvo a las 03:00 horas, desde 48.83 ± 8.19 hasta alcanzar 117 ± 11.14 DEO (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=7.13$; $P<0.01$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=4.19$, $P<0.01$).

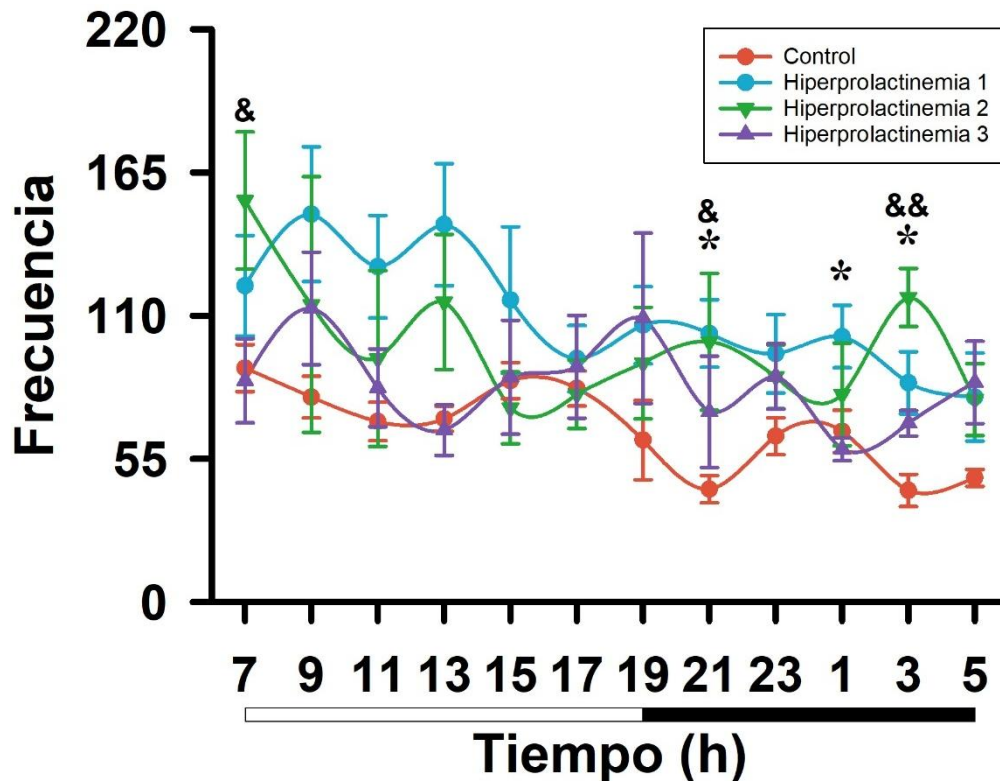


Figura 58. Efecto de la hiperprolactinemia sobre la frecuencia de las descargas espiga-onda en intervalos de dos horas. La hiperprolactinemia produjo un incremento en la frecuencia de DEO a los veintiocho (Hiperprolactinemia 1, ANOVA-MR $F_{(3,18)}=7.55$; $*P<0.05$) y a los 35 días (Hiperprolactinemia 2, ANOVA-MR $F_{(3,18)}=7.13$; $\& P<0.05$; $\&\& P<0.01$) en comparación con el grupo control. El máximo incremento se produjo durante el periodo de oscuridad en ambos días. Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de seis sujetos. La barra blanca indica el período de luz, mientras que la barra negra indica el período de oscuridad del ciclo circadiano. Hiperprolactinemia 1: Hiperprolactinemia de 28 días; Hiperprolactinemia 2: Hiperprolactinemia de 35 días; Hiperprolactinemia 3: Hiperprolactinemia de 42 días.

El análisis de la duración media de las descargas espiga-onda en las veinticuatro horas del registro de EEG mostró que la condición de hiperprolactinemia produjo un incremento respecto del grupo control (véase Figura 59). A los cuarenta y dos días de hiperprolactinemia la duración media se incrementó de manera significativa hasta 5.12 ± 0.33 segundos en comparación con el grupo control que tuvo una media de tan solo 3.48 ± 0.19 (ANOVA-MR $F_{(3,19)}=3.66$; $P<0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.47$, $P<0.05$).

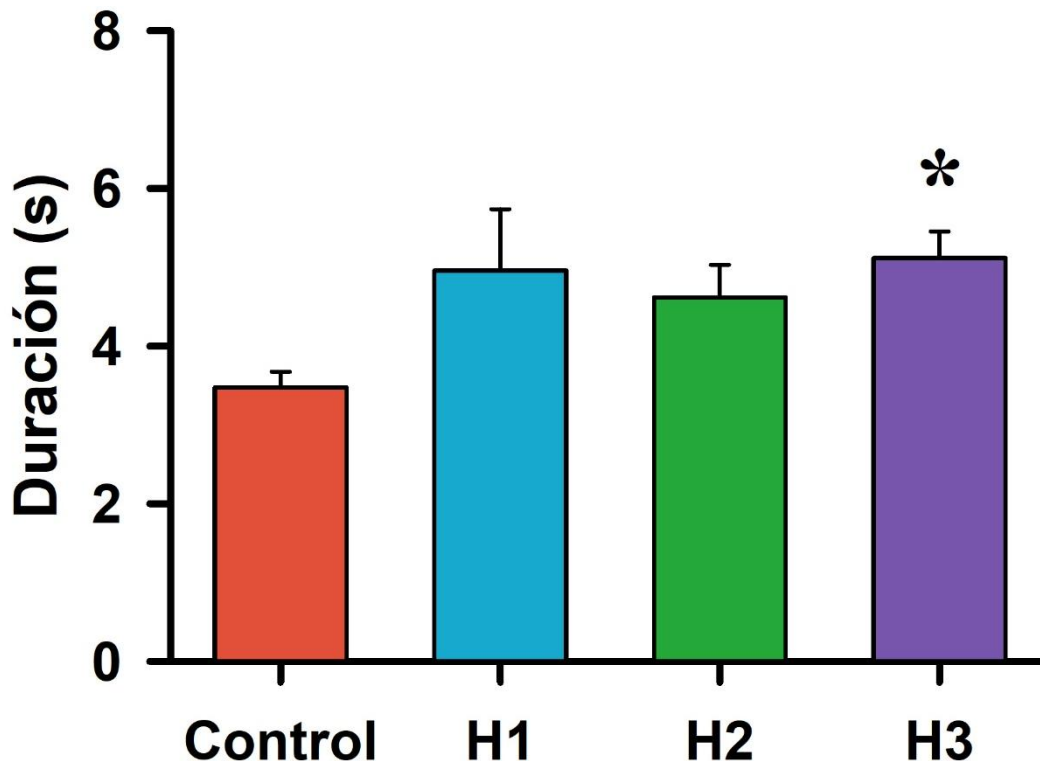


Figura 59. Efecto de la hiperprolactinemia sobre la duración media de las descargas espiga-onda (DEO). La condición de hiperprolactinemia produjo un incremento significativo de la duración media de las DEO hacia los 42 días posteriores al trasplante de adenohipófisis (H3, ANOVA-MR $F_{(3,19)}=3.66$; $P<0.05$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.47$, $P<0.05$). Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de seis sujetos. H1: Hiperprolactinemia de 28 días; H2: Hiperprolactinemia de 35 días; H3: Hiperprolactinemia de 42 días. * $P<0.05$.

Al llevar a cabo el análisis de la duración de las descargas espiga-onda en intervalos de cada 2 horas se obtuvo que bajo la condición de hiperprolactinemia se incrementó significativamente en los tres días de registro en comparación con el grupo control (véase Figura 60). A los veintiocho días posteriores al trasplante de adenohipófisis la duración se incrementó a las 11:00 horas y desde las 17:00 hasta las 05:00 horas del registro de EEG. El mayor incremento se produjo a las 17:00, desde una duración en el grupo control de 3.19 ± 0.22 hasta alcanzar 4.9 ± 0.84 segundos (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=5.41$; $P<0.01$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.36$, $P<0.05$). A los treinta y cinco días posteriores al trasplante de adenohipófisis la condición de hiperprolactinemia incrementó de manera significativa la duración de las descargas espiga-onda a las 01:00 horas en comparación con el grupo control, desde 3.52 ± 0.28 hasta 5.07 ± 0.58 segundos (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=6.35$; $P<0.01$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=2.76$, $P<0.05$). Finalmente, a los cuarenta y dos días del estado de hiperprolactinemia la duración de las descargas espiga onda se incrementó significativamente a las 17:00, 21:00 y 23:00 horas en comparación con el grupo control. El máximo incremento se presentó a las 17:00 horas, desde una media de 3.19 ± 0.54 hasta 5.58 ± 0.46 segundos (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=5.41$; $P<0.01$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.36$, $P<0.01$).

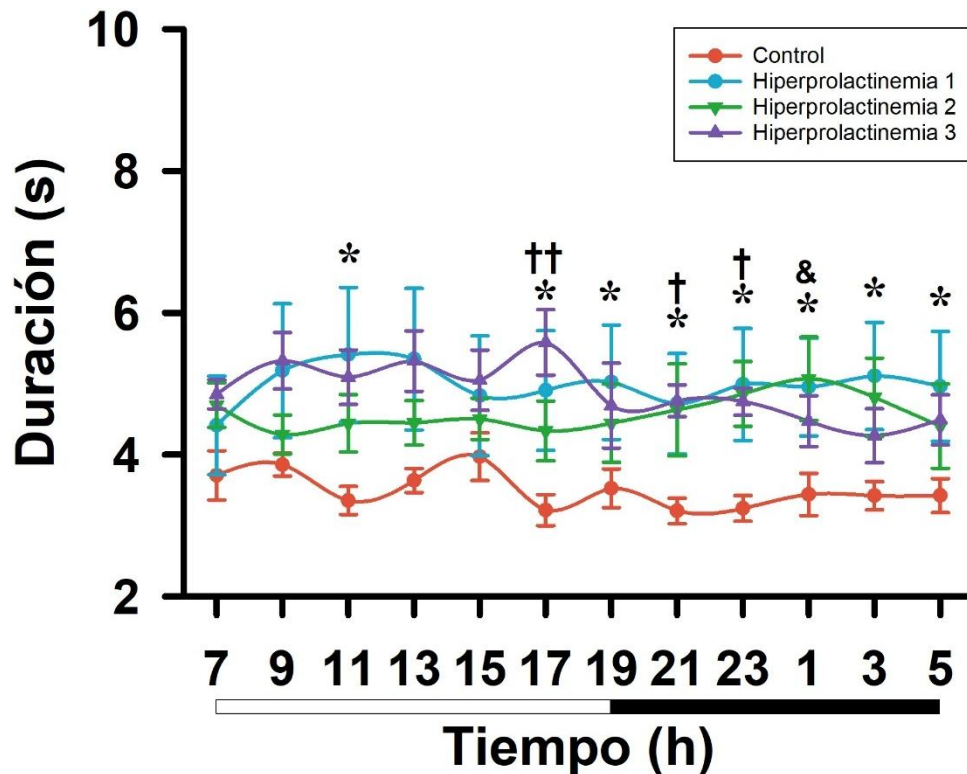


Figura 60. Efecto de la hiperprolactinemia crónica sobre la duración de las descargas espiga-onda en intervalos de 2 horas. La condición de hiperprolactinemia produjo un incremento significativo en la duración de las descargas espiga onda en los tres días de registro de EEG. El incremento más prolongado en la duración se presentó de las 17:00 a las 05:00 horas en el día 28 de hiperprolactinemia crónica (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=5.41$; $*P<0.05$). Durante el día treinta y cinco se produjo un incremento a las 01:00 horas (& $P<0.05$). La hiperprolactinemia al día cuarenta y dos produjo un aumento de la duración en tres intervalos distintos ($\dagger P<0.05$; $\dagger\dagger P<0.01$) Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de seis sujetos. Hiperprolactinemia 1: Hiperprolactinemia de 28 días; Hiperprolactinemia 2: Hiperprolactinemia de 35 días; Hiperprolactinemia 3: Hiperprolactinemia de 42 días.

Al analizar el tiempo total que las ratas pasaron en DEO a lo largo del registro de EEG en el grupo control se obtuvo una duración total de 2797.95 ± 142.61 segundos, mientras que, la condición de hiperprolactinemia crónica produjo un incremento progresivo de la duración total (ANOVA-MR $F_{(4,18)}=6.01$; $P<0.01$; véase Figura 61). A los veintiocho días de la inducción de hiperprolactinemia se produjo el máximo incremento en la duración total de las DEO alcanzando hasta 6329.95 ± 956.35 segundos (prueba de Dunnett, $q=3.85$, $P<0.01$). A los treinta y cinco días de hiperprolactinemia la duración total de las DEO se incrementó hasta 5275.45 ± 718.69 segundos (prueba de Dunnett, $q=2.68$, $P<0.05$). El análisis de la latencia a la primera descarga espiga-onda en el registro de EEG no mostró una diferencia significativa en ninguno de los días en la condición de hiperprolactinemia crónica en comparación con el grupo control (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=0.27$; $P>0.05$; véase Figura 62). El trasplante de adenohipófisis produjo un incremento significativo en la concentración plasmática de prolactina respecto del grupo control,

desde 9.11 ± 2.65 hasta alcanzar 38.35 ± 5.43 ng/mL (prueba de la t de Student, $t_{(1,11)}=4.83$, $P<0.001$; véase Figura 63).

El análisis espectral de las descargas espiga-onda mostró que la frecuencia fundamental dominante del grupo control fue de 6.51 ± 0.31 Hz (véase Figura 64). La frecuencia fundamental dominante de las descargas espiga-onda no se modificó durante ninguno de los días registrados con la condición de hiperprolactinemia (ANOVA-MR $F_{(3,23)}=2.03$; $P>0.05$).

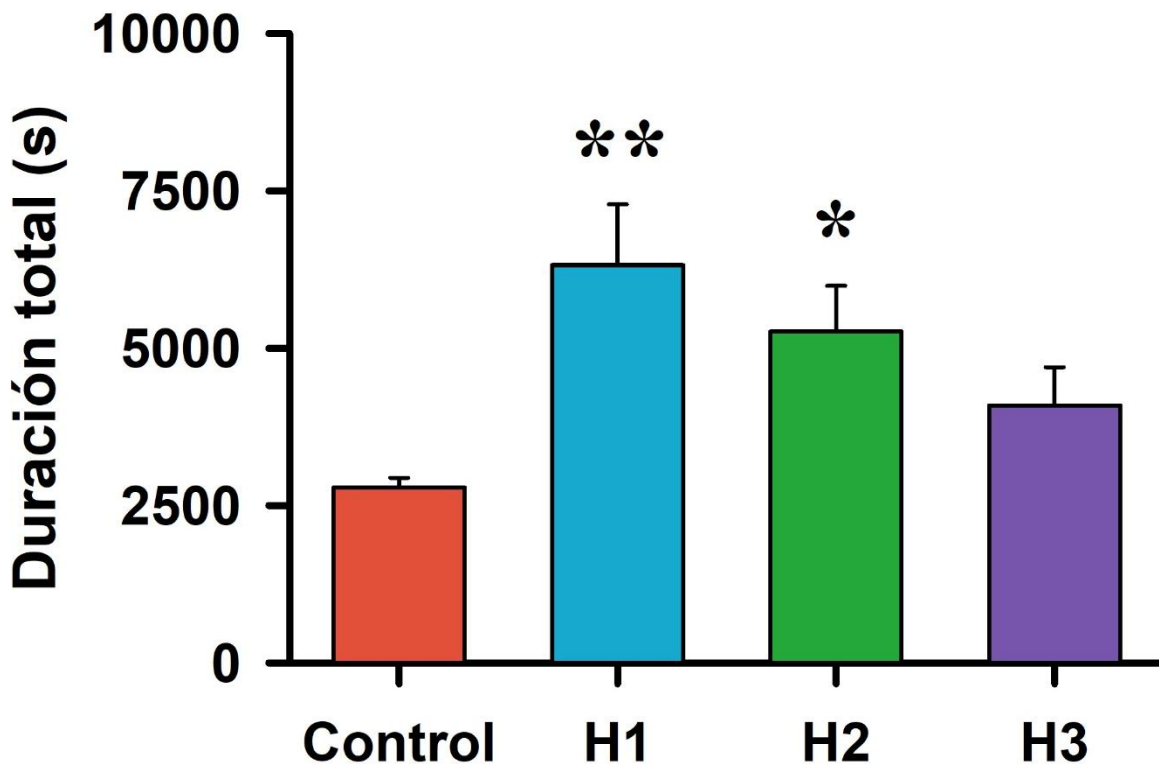


Figura 61. Duración total de las descargas espiga-onda a lo largo de las veinticuatro horas del registro de electroencefalograma en la condición de hiperprolactinemia. Se muestra que la duración total de las DEO se incrementó a los veintiocho y a los treinta y cinco días de iniciada la hiperprolactinemia respecto del grupo control (ANOVA-MR $F_{(4,18)}=6.01$; $P<0.01$; seguido de la prueba de Dunnett, $q=3.85$, $P<0.01$; $q=2.68$, $P<0.05$, respectivamente). Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de seis sujetos. H1: Hiperprolactinemia de 28 días; H2: Hiperprolactinemia de 35 días; H3: Hiperprolactinemia de 42 días. * $P<0.05$; ** $P<0.01$.

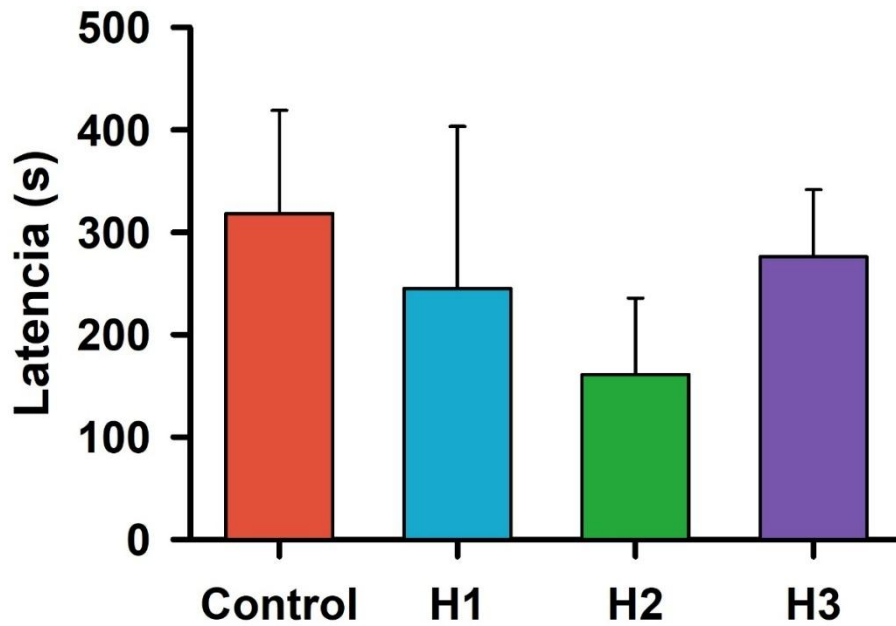


Figura 62. Efecto de la hiperprolactinemia crónica en la latencia a la primera descarga espiga-onda. No se observaron diferencias significativas en la latencia a la primera descarga espiga-onda en ninguno de los días de hiperprolactinemia crónica en comparación con el grupo control (ANOVA-MR $F_{(3,18)}=0.27$; $P>0.05$). Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de seis sujetos. H1: Hiperprolactinemia de 28 días; H2: Hiperprolactinemia de 35 días; H3: Hiperprolactinemia de 42 días.

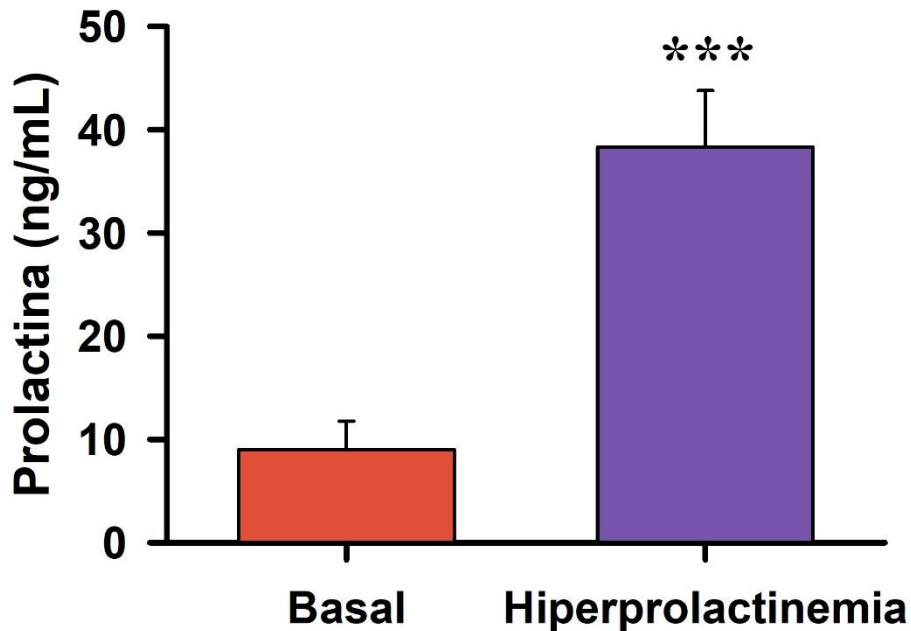


Figura 63. Concentración plasmática de prolactina. Se muestra que la condición de hiperprolactinemia incrementó la concentración plasmática de prolactina en comparación con la del grupo control (prueba de la t de Student, $t_{(1,11)}=4.83$, $P<0.001$). Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de seis sujetos. *** $P<0.001$

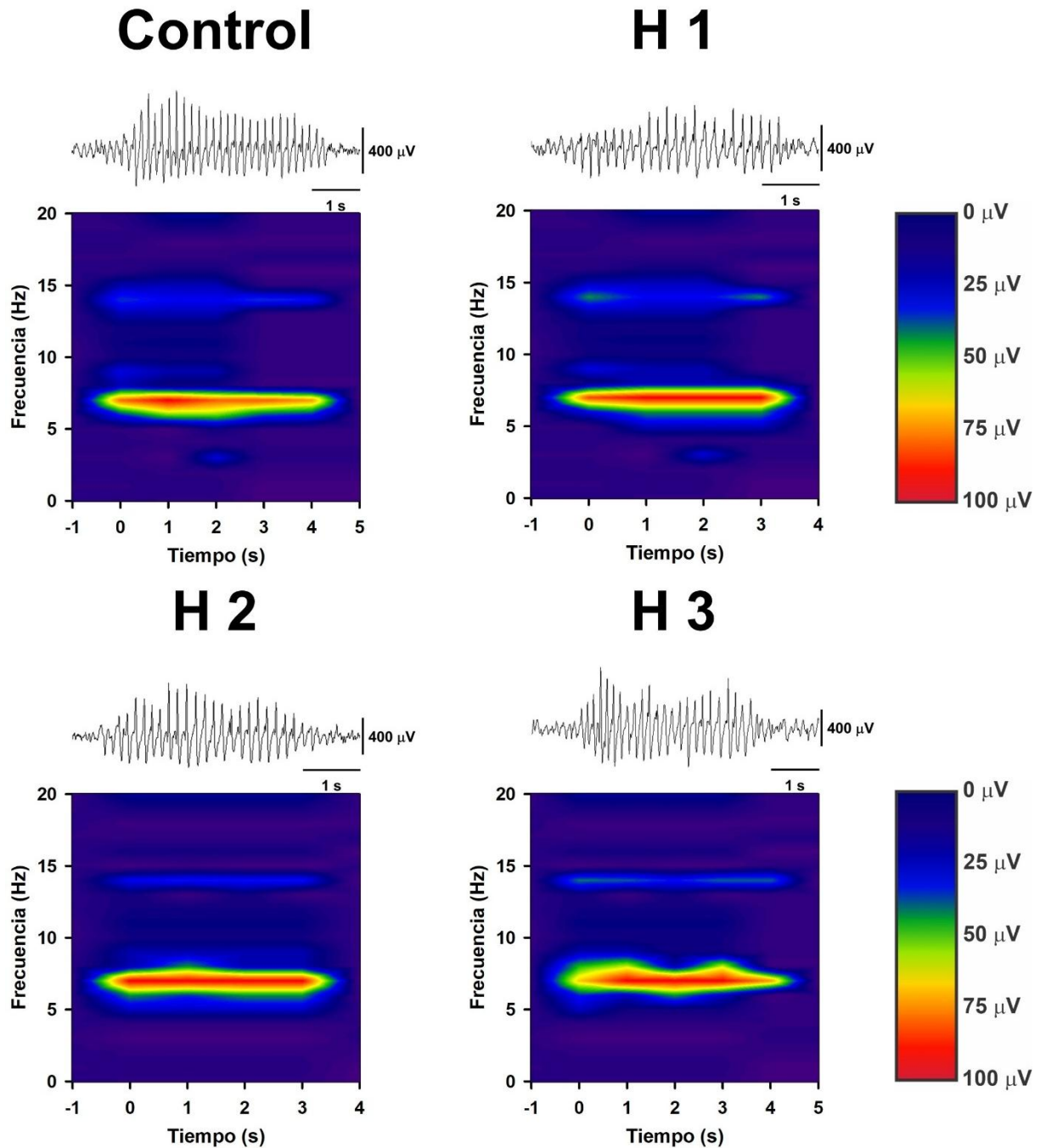


Figura 64. Espectro de potencia de las descargas espiga-onda en la rata *taiep* en condiciones de hiperprolactinemia crónica inducida. Se muestra un complejo de descargas espiga-onda en cada uno de los grupos experimentales. Como se puede observar, las descargas espiga-onda se componen de una frecuencia fundamental dominante en el espectro de las ondas theta, entre 5 y 8 Hz. La condición de hiperprolactinemia crónica no produjo una diferencia significativa en la frecuencia fundamental dominante en ninguno de los días registrados (ANOVA-MR $F_{(3,23)}=2.03$; $P>0.05$). H1: Hiperprolactinemia de 28 días; H2: Hiperprolactinemia de 35 días; H3: Hiperprolactinemia de 42 días.

12. DISCUSIÓN

12.1. Discusión de los resultados del grupo experimental 1: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata *taiep* hembra ovariectomizada sensibilizada con estrógenos.

En este estudio se evaluó el efecto de la administración central de prolactina en las descargas espiga-onda (DEO) en ratas *taiep* hembra adultas ovariectomizadas y administradas diariamente con 17- β estradiol para mantener un estado homeostático de estrogenización. Los resultados mostraron que la administración de las dosis más altas utilizadas, de 2 y 4 μ g de prolactina vía i.c.v., incrementaron significativamente la frecuencia total de las DEO. Estos resultados son congruentes con un estudio realizado en ratas WAG/Rij durante el amamantamiento en el que Kovács y colaboradores (2017) realizaron el protocolo de retiro de las crías durante 240 minutos y posteriormente las crías fueron regresadas a la madre para su amamantamiento, lo que produjo un incremento significativo en el número de DEO. Este resultado podría deberse a la prolactina ya que el estímulo de succión del pezón en ratas lactantes produce un reflejo neuroendocrino que genera un incremento en la secreción de prolactina por las células lactotropas (Dobolyi et al., 2020).

La frecuencia de DEO es dependiente de la actividad eléctrica neuronal del foco epiléptico cortical que las origina (Avoli, 2012). En estudios pioneros realizados en la década de los años sesenta del siglo pasado se mostró que la aplicación de sustancias proconvulsivas como la estricnina, los estrógenos conjugados o el pentinenetetrazol (PTZ), en la corteza cerebral de gatos podía producir DEO sincrónicas y bilaterales (Marcus y Watson, 1966, 1964). De igual manera, en experimentos realizados en rebanadas de tejido talámico de hurones, se mostró que la estimulación de los axones provenientes de la corteza cerebral produjo oscilaciones sincrónicas a nivel del tálamo que fueron dependientes de la intensidad y la frecuencia del estímulo (Bal et al., 2000). Por el contrario, la administración intracortical de etosuximida en dos modelos de crisis de ausencia, la rata Long-Evans con DEO espontáneas y el modelo de DEO inducidas por PTZ, disminuyó la frecuencia de estas descargas epilépticas (Chen et al., 2011). De igual manera, la administración de fenitoína, un fármaco antiepiléptico que bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, en el foco epiléptico de la corteza cerebral de ratas WAG/Rij y ratas GAERS disminuyó la aparición de DEO (Gurbanova et al., 2006).

En la rata hembra se ha descrito que el receptor de prolactina se expresa en la corteza cerebral, incluyendo la corteza somatosensorial primaria (S-I), la corteza cingulada y la corteza motora (Nagano y Kelly, 1994; Pi y Voogt, 2002). Por otra parte, mediante análisis de una hibridación *in situ*, Bakowska y Morrell, (1997) mostraron que la expresión del receptor de prolactina en la corteza cerebral se localiza principalmente en las neuronas de las capas cinco y seis. En las ratas GAERS y WAG/Rij, las neuronas de esta región

cortical, en la corteza S-I, son las responsables de generar la descarga inicial responsable de las DEO durante las crisis de ausencia. Por tanto, el efecto proepiléptico de la prolactina que mostramos en este estudio podría deberse a un incremento de la actividad eléctrica neuronal en el foco epiléptico a nivel cortical (Meeren et al., 2002). Sin embargo, es necesario realizar estudios para evaluar la actividad eléctrica de las neuronas corticales somatosensoriales en rebanadas cerebrales tras la administración de prolactina en el medio.

Por otra parte, en cardiomiocitos de un modelo animal de síndrome de QT largo se mostró que la prolactina tiene la capacidad de modificar su actividad eléctrica al incrementar la duración de sus potenciales de acción (Bodi et al., 2019). Este efecto se debió a que la prolactina incrementó la expresión de canales de calcio voltaje-dependientes tipo L y una disminución de los canales de potasio de rectificación lenta. Por otra parte, en neuronas dopaminérgicas de la región tubero-infundibular del hipotálamo de ratas, la aplicación de 25 a 500 nM de prolactina (0.5 a 11.5 $\mu\text{g/mL}$) produjo una despolarización dependiente de la concentración (Lyons et al., 2012). Esta despolarización depende de una corriente de sodio mediada a través de canales de potencial receptor transitorio (TRP). De igual manera, la administración de prolactina a neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato de ratones hembra produce un incremento en la frecuencia de disparo de potenciales de acción (Brown et al., 2012). En ambos estudios en ratas y ratones se mostró que esta hormona produce un cambio reversible desde un patrón de descarga fásica hacia un patrón de descarga tónica (Brown et al., 2012; Lyons et al., 2012; véase Figura 65).

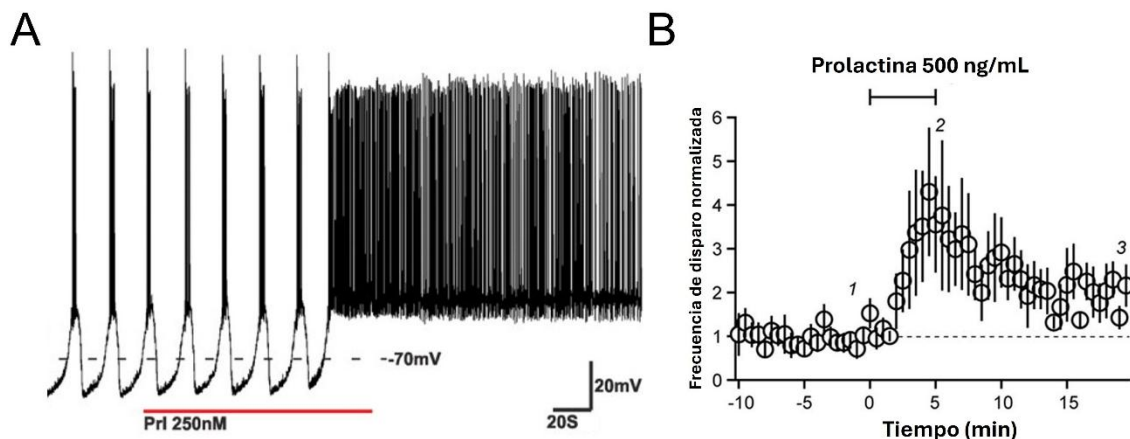


Figura 65. La prolactina incrementa la frecuencia de disparo de neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares y del núcleo arcuato. **A)** En un registro de fijación de corriente de una neurona dopaminérgica de la región tuberoinfundibular que muestra que la aplicación de prolactina (PrI) produjo un cambio de descarga de un modo fásico a un modo tónico. **B)** Se muestra la frecuencia de disparo normalizada de seis neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato en la que se obtuvo que la aplicación de prolactina incrementa de manera transitoria la cantidad de potenciales de acción. Figura A modificada de Lyons et al., 2012, Figura B modificada de Brown et al., 2012.

En neuronas del ganglio de la raíz dorsal de ratones hembra Patil y cols., (2013) mostraron que la prolactina puede incrementar la sensibilidad de distintos canales TRP,

lo que facilitó su apertura y que permaneciera más ion calcio. A nivel de la corteza cerebral de ratas hembra se ha mostrado que las neuronas de la corteza somatosensorial primaria están también más activas durante el periodo de lactancia, cuando los niveles plasmáticos de prolactina están más elevados (Li et al., 1999). De manera concordante, en pacientes con hiperprolactinemia a los que se les realizaron potenciales relacionados a eventos se ha mostrado que presentan una disminución de la inhibición neuronal en la corteza cerebral (Song et al., 2020). Por tanto, el incremento en la frecuencia de DEO en las primeras dos horas y la disminución en la latencia a la primera crisis de ausencia con la dosis de 4 µg de prolactina podría deberse a una mayor excitabilidad cortical generada por el efecto de esta hormona peptídica.

En lo concerniente a la duración de las DEO mostramos que todas las dosis de prolactina administradas por vía intracerebroventricular incrementaron de manera significativa este parámetro en comparación con el grupo control. El mecanismo requerido para prolongar la duración de las DEO consiste en bloquear los procesos que culminan a estas descargas a nivel del circuito tálamo-cortical (Lüttjohann y van Luijtelaar, 2015). Annika Lüttjohann y cols. (2014) realizaron registros de potencial de campo local en ratas WAG/Rij a nivel de la corteza S-I y en el núcleo reticular del tálamo (NRT), tanto en su porción rostral como caudal, así como en los núcleos intratalámicos. En ese estudio estos autores mostraron que el inicio de las DEO depende de la conexión de la corteza S-I hacia el tálamo, mientras que, durante el desarrollo de la DEO existe un acople también con la porción rostral del NRT, lo que permite sostener el evento epiléptico (véase Figura 66). Posteriormente, en los últimos milisegundos previos a la finalización de la DEO, la porción caudal del NRT incrementa su conectividad con la porción rostral y se mantiene hasta después de finalizado el evento. Debido a que el NRT contiene neuronas de naturaleza GABAérgica este último acople entre sus dos porciones genera una inhibición de la porción rostral (Lüttjohann et al., 2014; Lüttjohann y van Luijtelaar, 2015).

En ratas GAERS se ha mostrado que la inhibición a nivel de la porción caudal del NRT produce un incremento en la duración de las DEO; mientras que, por el contrario, la inhibición de la porción rostral disminuye la duración de estas (Aker et al., 2006). Por lo tanto, es a esta región que se considera actualmente como un resonador del circuito epiléptico durante las DEO, que mientras permanece activo se prolonga la duración de las crisis de ausencia (Lüttjohann y van Luijtelaar, 2022, 2015). Las neuronas GABAérgicas de esta porción rostral del NRT proyectan hacia los núcleos de relevo talámicos, lo que produce una hiperpolarización de estas neuronas; de esta manera se facilita la generación de una meseta excitatoria y el patrón de descarga fásica sobre la meseta de estas neuronas (Depaulis et al., 2016; véase Figura 67).

Con base en el papel proepiléptico del GABA en las crisis de ausencia previamente descrito, consideramos que la prolactina potencia la liberación de GABA en los núcleos de relevo talámicos, lo que favorece el mantenimiento de un bucle oscilatorio tálamo-

cortical. En un estudio en el que se analizó la concentración de GABA a nivel de la adenohipófisis en ratas Sprague-Dawley lactantes se mostró que los periodos de amamantamiento se asociaron con un incremento de la actividad de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), la cual sintetiza al GABA, a nivel hipotalámico y a una mayor secreción de GABA a nivel de la adenohipófisis, estos cambios pueden deberse a la secreción de prolactina (Racagni et al., 1984). De manera concordante, Locatelli y cols. (1985) mostraron que la administración i.c.v. de 2 µg de prolactina en ratas Sprague-Dawley produjo un incremento similar en la actividad de la enzima glutamato descarboxilasa en el hipotálamo, con un incremento en la concentración de GABA en la adenohipófisis, lo que sustenta los resultados de nuestro trabajo.

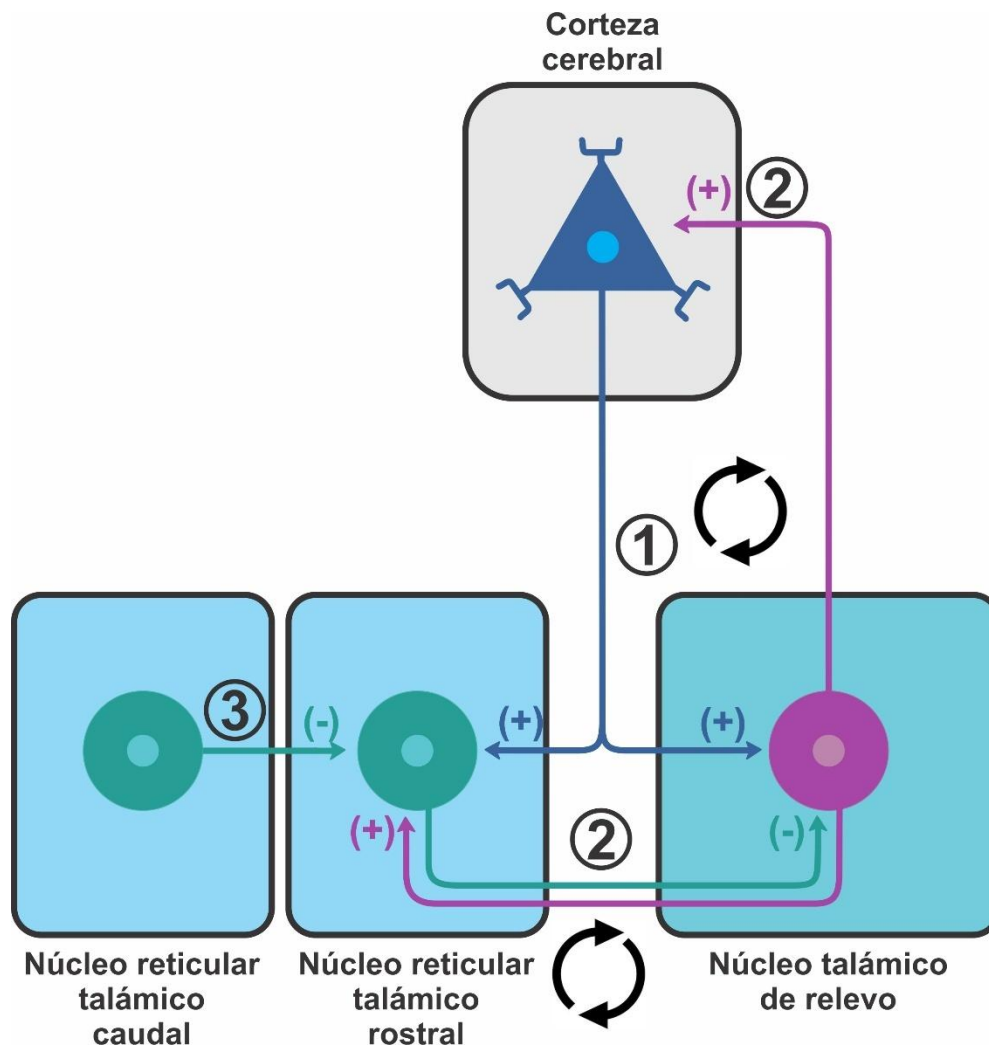


Figura 66. Circuito tálamo-cortical durante las crisis de ausencia. Para que inicien las crisis de ausencia se requiere de una señal excitatoria que se origina en las neuronas corticales de la capa V de la corteza somatosensorial primaria, que forman al foco epiléptico (1). Posteriormente, una vez establecida la crisis, se mantiene el circuito reverberante debido a las interconexiones de las neuronas de relevo talámicas con el núcleo reticular talámico porción rostral y con las neuronas de la corteza cerebral (2). Cuando las neuronas del núcleo reticular talámico porción caudal incrementan su actividad inhibitoria sobre las

neuronas del núcleo reticular talámico porción rostral culmina el circuito reverberante, lo que finaliza a la crisis de ausencia (3). Modificada de Shepherd y Yamawaki, 2021.

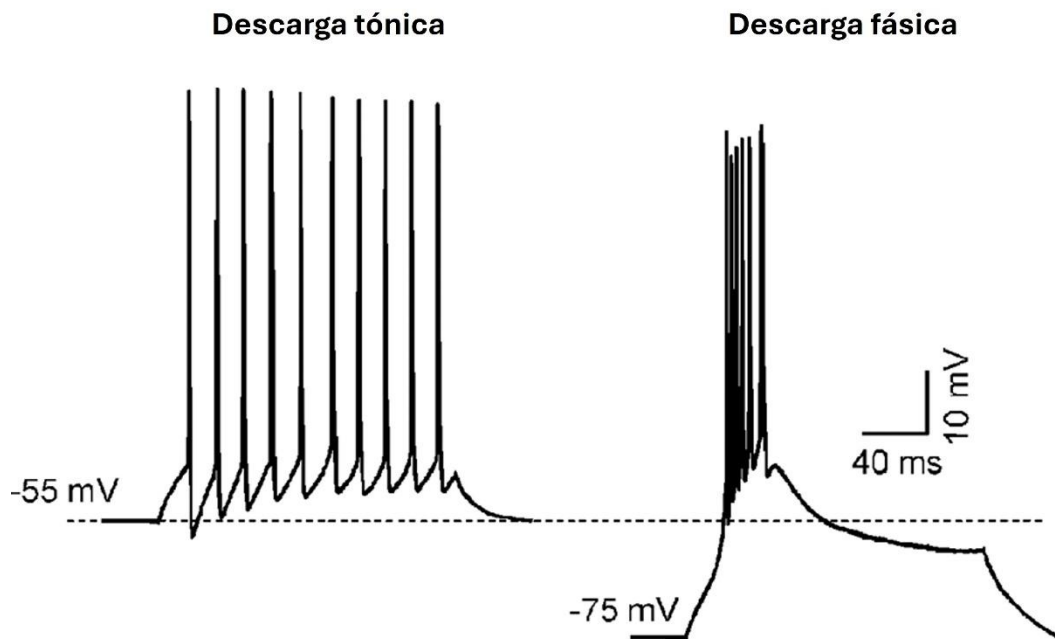


Figura 67. Dos tipos de descarga de las neuronas de relevo talámicas. Cuando el potencial de membrana se mantiene a -55 mV se produce un patrón de descarga tónica de potenciales de acción. Sin embargo, cuando el potencial de membrana se hiperpolariza a -75 mV, como por la acción de las neuronas GABAérgicas de la porción rostral del núcleo reticular del tálamo, se produce un patrón de descarga fásica que se caracteriza por una meseta excitatoria y la generación de potenciales de acción en ráfaga. Modificada de Perez-Reyes, 2003.

En el tálamo, Bakowska y Morrell (2003, 1997) mostraron que las ratas hembra expresan el receptor de prolactina, tanto en su isoforma larga, como en la forma corta. Para el caso de la isoforma larga, su expresión se presentó en los núcleos paraventricular e intermedio dorsal del tálamo (Bakowska y Morrell, 1997). Mientras que, en el caso de la isoforma corta, el receptor para prolactina se localizó en los núcleos anterodorsal y paraventricular del tálamo (Bakowska y Morrell, 2003). En humanos, a través del análisis de la afinidad de prolactina marcada radioactivamente con I^{125} se mostró que el receptor de prolactina también está presente a nivel del tálamo (Lai et al., 1992). Actualmente se desconoce la función de esta hormona en el tálamo (Cabrera-Reyes et al., 2017), sin embargo, en un estudio realizado en ratas Sprague-Dawley se mostró que la administración de prolactina vía intracerebroventricular fue capaz de disminuir la tasa de recambio de la acetilcolina en este núcleo (Wood et al., 1980). Esta evidencia muestra que la prolactina actúa en los núcleos que conforman al tálamo y es capaz de modular la neurotransmisión, colinérgica. Por tanto, se requiere analizar el efecto de la prolactina en la neurotransmisión GABAérgica a nivel talámico y su contribución a la duración de las crisis de ausencia.

En este trabajo la administración de prolactina vía intracerebroventricular se realizó en ratas hembra previamente ovariectomizadas y tratadas de forma crónica con 17- β

estradiol. Esta metodología permitió establecer una concentración plasmática basal de estradiol, sin que se presentara la variabilidad asociada al ciclo estral (Isaksson et al., 2011; Ström et al., 2008). En ratas WAG/Rij hembra se han realizado tres estudios en los que se realizó una ovariectomía bilateral previo al análisis de las descargas espiga-onda. Sin embargo, en cada estudio los resultados obtenidos han sido diferentes, ya que la ovariectomía ha producido una reducción, (van Luijtelaaar et al., 1996), un incremento (Yildiz et al., 2011) o un efecto nulo (Tolmacheva y van Luijtelaaar, 2007) en la frecuencia de las DEO. Estos resultados discordantes podrían deberse a la edad en la que se realizó el procedimiento y al tiempo transcurrido entre el procedimiento quirúrgico y el EEG. En ninguno de estos estudios se cuantificaron las concentraciones plasmáticas de estradiol o progesterona, por lo que se desconoce la contribución que podrían tener en la generación de las DEO. La terapia de reemplazo hormonal con 17β -estradiol posterior a la ovariectomía bilateral es una técnica simple y fácilmente replicable que garantiza un estado hormonal estándar, por lo que puede ser utilizada como una estrategia metodológica para realizar investigaciones que se realizan en hembras.

A nivel del SNC el estradiol favorece la producción de prolactina en las células lactotropas de la adenohipófisis (MacLeod et al., 1969; Stone et al., 1977), así como en los distintos sitios de producción extra hipofisiaria, incluyendo el tálamo, la corteza, el hipotálamo y el hipocampo (DeVito et al., 1992). De igual manera, esta hormona esteroidea es necesaria para la expresión del receptor para la prolactina en estructuras del SNC como son: el hipotálamo, el globo pálido, el bulbo raquídeo, la protuberancia y la corteza cerebral (Pi y Grattan, 1998; Shamgochian et al., 1995). Por tanto, el efecto obtenido de la prolactina sobre la frecuencia y la duración de las descargas espiga-onda obtenidos en este estudio podrían haberse visto influenciados por el ambiente estrogénico, lo que optimizó los efectos de esta hormona en el sistema nervioso central, lo que fue un punto clave en nuestros estudios. Estos datos muestran que la prolactina ejerce un rol neuromodulador en la frecuencia y duración de las DEO. De hecho, esta es la primera evidencia que se tiene de que la prolactina participa en la regulación del modo como opera el circuito tálamo-cortical en las crisis de ausencia.

12.2. Discusión de los resultados del grupo experimental 2: Administración aguda de prolactina en las descargas espiga-onda de la rata *taiep* macho.

En este grupo se evaluó el efecto de la administración central de prolactina en las descargas espiga-onda (DEO) en ratas *taiep* macho. Los resultados mostraron que ninguna de las dosis administradas produjo un cambio significativo en la frecuencia total de las DEO en comparación con el grupo control. Este resultado contrasta con los datos obtenidos en el grupo experimental 1 en el que la prolactina incrementó la frecuencia total de DEO. Esto implica que la prolactina tiene un efecto sexualmente dimórfico en la expresión de las crisis de ausencia en la rata *taiep*.

En un estudio realizado en la rata WAG/Rij, van Luijtelaar y cols. (2001) analizaron la variación en la frecuencia de DEO en las ratas hembra a lo largo del ciclo estral, donde se obtuvo un incremento de la frecuencia de las DEO durante la noche de proestro, cuando la concentración plasmática de progesterona está elevada. En base a esto, propusieron que este efecto proepiléptico podría estar mediado por esta hormona. De hecho, la administración sistémica de progesterona incrementó la frecuencia y la duración total de las DEO en hembras en este modelo animal (van Luijtelaar et al., 2001). En otro trabajo posteriormente, el mismo grupo de investigación mostró que la progesterona es capaz de incrementar la frecuencia de DEO también en las ratas WAG/Rij machos (van Luijtelaar et al., 2003). Sin embargo, se mostró que la administración de mifepristona, un fármaco antagonista de los receptores para la progesterona no bloqueó el efecto de esta hormona esteroidea, por lo tanto, se debe a un mecanismo independiente al de su receptor genómico (van Luijtelaar et al., 2001). Por el contrario, la administración de finasterida, un fármaco que impide la conversión de progesterona hacia el neuroesteroide alopregnanolona, contrarrestó los efectos de la progesterona en las DEO (van Luijtelaar et al., 2003).

De manera independiente a estos estudios, se ha mostrado que la administración de alopregnanolona en ratas WAG/Rij macho tiene el mismo efecto obtenido en el incremento de las DEO por la progesterona (Budziszewska et al., 1999; Citraro et al., 2006). En nuestro laboratorio se ha mostrado también que la alopregnanolona incrementa tanto la frecuencia como la duración de las DEO en ratas *taiep* hembra (Rojas Sánchez, 2024), lo que muestra que el efecto es independiente del sexo de los sujetos de prueba. La alopregnanolona es un modulador positivo de los receptores GABA_A (Strömberg et al., 2006), y se ha mostrado que su administración directa en el núcleo ventral posteromedial, así como en el núcleo reticular talámico incrementa la frecuencia de las DEO, al incrementar la inhibición en estos sitios, lo que facilita el circuito reverberante que soporta el patrón característico espiga-onda de las crisis de ausencia (Citraro et al., 2006).

En humanos, las crisis de ausencia se presentan principalmente en dos síndromes epilépticos que pertenecen a la clasificación de las epilepsias idiopáticas generalizadas por la Liga Internacional en Contra de la Epilepsia (ILAE, de sus siglas en inglés) que

son: la epilepsia de ausencia infantil y la epilepsia de ausencia juvenil (Hirsch et al., 2022). La epilepsia de ausencia infantil tiene la mayor prevalencia y se manifiesta típicamente entre los 4 y los 10 años y representa entre un 10% y un 20% de los casos de epilepsia infantil (Brigo et al., 2018; Hirsch et al., 2022). En este síndrome epiléptico se ha descrito un dimorfismo sexual, ya que entre el 60% y el 75% de los casos corresponde al sexo femenino (Hirsch et al., 2022; Matricardi et al., 2014). La epilepsia de ausencia juvenil tiene una menor prevalencia, ya que representa entre un 2.4% y un 3.1% de la epilepsia en niños y adolescentes (Hirsch et al., 2022). De igual manera, en este síndrome se ha reportado un dimorfismo sexual, que en este caso implica que las mujeres tienen un peor pronóstico respecto de los hombres (Aiguabella Macau et al., 2011). Los dos síndromes epilépticos presentan también una característica en común respecto a en qué periodo de la pubertad y adolescencia afecta su historia natural. En el caso de la epilepsia de ausencia infantil típicamente hay una remisión de la enfermedad durante la adolescencia temprana, después de los 14 años desde un 40% hasta un 60% de los pacientes (Harvey y Shahwan, 2023; Matricardi et al., 2014). Mientras que, en la epilepsia de ausencia juvenil el periodo comprendido entre los 9 y los 13 años marca el inicio de las manifestaciones clínicas (Hirsch et al., 2022). La pubertad y la adolescencia son etapas del desarrollo cuando suceden los cambios de la maduración sexual y tienen efectos opuestos en ambos síndromes epilépticos. Sin embargo, es relevante que a la fecha no se tienen modelos animales que simulen estos hallazgos clínicos.

Los mecanismos subyacentes tanto al predominio sexual femenino y la remisión puberal en la epilepsia de ausencia infantil, así como el dimorfismo sexual en el pronóstico en la epilepsia de ausencia juvenil podría deberse a los cambios hormonales que se presentan en las etapas de la pubertad y de la adolescencia, los cuales pueden influir en el desarrollo cerebral, incluyendo cambios en la estructura de la materia gris y el proceso de mielinización de varios tractos neuronales del SNC (Cortes et al., 2022; Craiu, 2013). La prolactina cumple con estas características, ya que presenta elevaciones en su concentración plasmática durante las etapas fetal y neonatal (Aubert et al., 1975) y participa en los procesos de desarrollo neuronal y de mielinización del SNC (Ocampo-Ruiz et al., 2025; Sairenji et al., 2017). Además esta hormona tiene un patrón sexualmente dimórfico que inicia en la pubertad, con mayores concentraciones en las hembras en comparación con machos (Ehara et al., 1975; Thorner et al., 1977). Dado que la prolactina participa en procesos de mielinización y la rata *taiep* es un modelo de leucodistrofia, se deberá analizar su efecto en el proceso patológico de desmielinización de este modelo animal en estudios futuros.

En nuestro estudio mostramos que el incremento de la concentración de prolactina en el SNC, al ser administrada por vía intracerebroventricular, incrementó tanto la frecuencia como la duración de las DEO en hembras; mientras que, la hormona a la misma concentración en machos tuvo incluso el efecto opuesto al disminuir la duración de las DEO con la dosis más baja empleada. Estos resultados implican que, a diferencia de la

progesterona, el efecto de la prolactina en las crisis de ausencia podría estar mediado por la unión de esta hormona directamente a su receptor y que el dimorfismo sexual dependa de una expresión diferenciada entre ambos sexos.

En efecto, en ratas Sprague-Dawley se ha mostrado que la expresión del receptor de prolactina tanto en su isoforma larga, como en su isoforma corta es mayor en las hembras respecto a los machos (Pi y Voogt, 2002). Específicamente la expresión de la isoforma larga en la rata hembra es 2.47 veces mayor respecto del macho; mientras que, la forma corta es 3.23 veces mayor en las hembras que en los machos. La mayor diferencia en la expresión del receptor para la prolactina respecto a los machos se presentó durante la etapa de proestro en estructuras como el área preóptica medial, el hipotálamo medio basal y la corteza cerebral (Pi y Voogt, 2002). En un estudio realizado por Salais-López y cols. (2018) en ratones se analizó la expresión del receptor de prolactina de manera indirecta mediante el marcaje mediante inmunohistoquímica de la proteína STAT5 fosforilada, que representa la activación de la principal cascada de señalización del receptor de prolactina. En este trabajo se demostró que los machos expresan el receptor de prolactina en un número reducido de áreas cerebrales. Mientras que, las hembras presentan una mayor inmunorreactividad en los mismos núcleos, y, además, se expresan en múltiples áreas cerebrales incluyendo el hipotálamo, el tálamo, el mesencéfalo y el tallo cerebral (Salais-López et al., 2018).

La expresión dimórfica sexual del receptor de prolactina en áreas cerebrales específicas implica que esta hormona modula funciones distintas en ambos sexos. Por ejemplo, en el área preóptica medial en hembras de distintas especies la prolactina se ha relacionado con el despliegue de la conducta materna (Pal et al., 2024; Pi y Grattan, 1999), ya que la delección de su receptor en este núcleo específico produce déficits severos en el despliegue de la conducta materna, con abandono total de las crías, lo que demuestra que esta hormona es necesaria para la expresión normal del comportamiento maternal posparto, y no solo para la producción de leche por la glándula mamaria (Brown et al., 2017). En los machos, sin embargo, el rol de la prolactina en la conducta paterna no se ha dilucidado, ya que en las ratas macho existe una baja expresión del receptor de prolactina en el área preóptica medial, mientras que su expresión en este núcleo es mayor en ratones macho (Stagkourakis et al., 2020). Pero, en ambas especies la administración exógena de prolactina es capaz de inducir conducta paterna, lo que implica que los efectos de esta hormona dependen en mayor proporción de la activación de las cadenas de señalización acopladas al receptor de prolactina (Pal et al., 2024; Stagkourakis et al., 2020).

En las crisis de ausencia la corteza cerebral participa tanto en el proceso para el inicio de las descargas epilépticas como en la reactivación del circuito reverberante que mantiene a este tipo de crisis epilépticas generalizadas (Avoli, 2012; Lüttjohann y van Luijtelaar, 2015). Por lo tanto, la diferencia observada en la frecuencia de DEO en ratas hembra y

macho en nuestro estudio podría deberse a una expresión diferencial del receptor de prolactina en esta región. En un estudio reciente se mostró que las ratas expuestas a estrés prenatal, las hembras mostraron una mayor expresión del receptor de prolactina a nivel cortical, en comparación con sus compañeros de camada machos (Yao et al., 2023). Esto implica que tanto a nivel fisiológico, como patológico la prolactina tiene un papel neuromodulador diferenciado entre hembras y machos. Los resultados de nuestro estudio abren un panorama sobre el efecto que esta hormona puede tener en las crisis epilépticas en hombres y mujeres, y la relevancia de la realización de investigaciones en ambos sexos, ya que actualmente en el campo de la epilepsia la mayoría de los estudios se han realizado en machos.

12.3. Discusión de los resultados del grupo experimental 3: Estudio de las crisis de ausencia en la rata *taiep* durante la gestación y la lactancia.

En este grupo experimental se evaluó el efecto de la gestación y la lactancia sobre las descargas espiga-onda (DEO) en la rata *taiep* hembra. Los resultados mostraron que la gestación tiene un efecto proepiléptico, ya que durante el día cinco de gestación se duplicó la cantidad total de DEO en comparación al periodo previo al apareamiento. Este resultado es contrastante con un estudio realizado en la rata WAG/Rij en el que analizaron la frecuencia de DEO en los días siete, nueve, doce, quince, dieciocho y veinte de gestación y en el día tres del periodo de la lactancia (Tolmacheva et al., 2004). Sus resultados mostraron que la cantidad de DEO disminuyó significativamente durante todos los días analizados, excepto en el día veinte de gestación (Tolmacheva et al., 2004). Sin embargo, esta discrepancia puede deberse a diferencias metodológicas fundamentales, ya que en nuestro estudio se realizaron registros de EEG de veinticuatro horas de duración, en contraste, en el estudio de Tolmacheva y cols. se cuantificaron las DEO únicamente durante las últimas tres horas del periodo de luz. En nuestro estudio mostramos que durante la segunda y la tercera semana de gestación la frecuencia de las DEO disminuyó durante las últimas dos horas de la fase de luz, lo que concuerda con el estudio en las ratas WAG/Rij. Sin embargo, en las dos horas previas y en las primeras dos horas de este mismo periodo la frecuencia se incrementó de manera significativa. Esta variación en la frecuencia de DEO podría deberse a las fluctuaciones hormonales que caracterizan a la gestación, por una parte, o, podrían deberse además a oscilaciones circádicas de las hormonas o de la excitabilidad neuronal por cambios en la expresión de canales iónicos, receptores para neurotransmisores o la expresión génica de estos.

Durante la gestación en mamíferos existe una serie de fluctuaciones en la producción, secreción y concentración plasmática de distintas hormonas como son la progesterona, el estradiol, la prolactina y la oxitocina (Jailer y Longson, 1957; Rosenblatt et al., 1988). Esta variación no solamente se presenta a lo largo del embarazo, sino que, además, se ha reportado que la secreción de estas hormonas puede variar a lo largo del ciclo circadiano (Boyar et al., 1975; Nakajima et al., 1990; Patrick et al., 1979). La progesterona, por ejemplo, en las ratas tiene un ciclo circadiano durante la segunda y tercera semana de gestación, con una acrofase, durante las últimas horas del periodo de luz y un nadir, a la mitad del periodo de oscuridad (Crew et al., 2016). En el caso de la prolactina, se ha mostrado que durante los primeros diez días de embarazo se presentan dos picos de secreción, uno durante la fase de luz y uno durante la fase de oscuridad. Esto resalta la necesidad de contar con registros EEG continuos y de larga duración para capturar la dinámica circadiana completa en la epilepsia, especialmente durante los periodos reproductivos, donde las concentraciones hormonales fluctúan sustancialmente incluso dentro de un mismo día. La determinación específica de las hormonas que participan en las variaciones de la frecuencia de las DEO durante la gestación deberá determinarse en futuros estudios.

En este trabajo mostramos que la duración media de las DEO se incrementó durante las tres semanas del embarazo, en comparación con el periodo previo al apareamiento. El mayor incremento en la duración se obtuvo en la última semana del embarazo. Es en este periodo de la preñez que la mayor parte de las hormonas tienen sus mayores niveles plasmáticos, incluyendo el estradiol, la progesterona y la corticosterona (Dupouy et al., 1975; Rosenblatt et al., 1988). En estudios realizados tanto en humanos como en modelos animales los estrógenos poseen potentes propiedades proepilépticas (Taubøll et al., 2021), por lo tanto, podrían contribuir a este aumento de la duración de las crisis de ausencia. La progesterona aumenta de forma similar a los estrógenos durante el embarazo y disminuye notablemente en el periodo de la lactancia temprana (Rosenblatt et al., 1988). Aunque se ha considerado que, en general, esta hormona tiene efectos antiepilépticos (Taubøll et al., 2021), se ha demostrado que tiene el efecto contrario en las crisis de ausencia, ya que estas aumentan su duración total durante los periodos de máxima secreción de progesterona (van Luijtelaar et al., 2001), y su administración exógena favorece el desarrollo de este tipo de epilepsia (Grünewald et al., 1992; van Luijtelaar et al., 2003). De hecho, estudios recientes del laboratorio muestran un efecto dual de la progesterona, ya que, a bajas dosis disminuyen la frecuencia de las DEO, pero, a dosis altas las incrementan (Rojas Sánchez, 2024). Vale la pena destacar que la alopregnanolona, un neuroesteroide derivado de la progesterona que modula al receptor de GABA_A también incrementa la duración de las DEO (Rojas Sánchez, 2024), lo cual muestra que el metabolismo de los esteroides sexuales desempeña un rol relevante al evaluar los efectos de las hormonas de referencia.

Los resultados de nuestro estudio han mostrado que la lactancia estaría ejerciendo un efecto protector sobre la expresión de las crisis epilépticas en nuestro modelo de leucodistrofia. Específicamente, se produjo una reducción de la frecuencia total de DEO en el día once del periodo postparto. La reducción abrupta en la secreción de progesterona, estradiol y corticosterona en el momento del parto podría disminuir la excitabilidad cortical, contribuyendo de esta forma a la disminución de la frecuencia de DEO presentadas durante la lactancia. Otro factor que debe ser considerado en este periodo específico de la reproducción es precisamente la hormona prolactina. En ratas WAG/Rij lactantes la prolactina ha mostrado tener un efecto dual durante el periodo de lactancia, ya que la administración de una dosis baja de prolactina por vía intracerebroventricular en ratas lactantes separadas de sus crías produce una reducción en la cantidad de las DEO durante los primeros noventa minutos tras su administración (Kovács et al., 2017). Mientras que, en otro protocolo experimental en el que se retiraron a las crías de la madre durante 240 minutos y posteriormente se le regresaron, el inicio del amamantamiento, que se relaciona con un pico súbito de secreción de prolactina, produjo un incremento significativo en la frecuencia de DEO (Kovács et al., 2017; Cservenák et al., 2013). Por lo que, la prolactina puede ser un modulador de las crisis de

ausencia, sin embargo, el efecto preciso dependerá de su concentración en el sistema nervioso central y de las condiciones fisiológicas en que sea probado este neuropéptido.

La reducción en la frecuencia total de DEO durante la lactancia que mostramos en nuestro estudio se presentó de manera progresiva, ya que en el día siete de la lactancia hubo una reducción de un 7%, para el día nueve las DEO disminuyeron hasta alcanzar un 33% menos y la disminución máxima se presentó en el día once del periodo de la lactancia en el que la frecuencia total de DEO se redujo a la mitad de las registradas en el periodo previo al apareamiento. Estos resultados implican que el efecto protector de la lactancia sobre la generación de las crisis de ausencia en nuestro modelo animal dependió de un factor que estuvo presente de manera continua a lo largo de este periodo. Además, este factor probablemente produjo una modificación en el circuito tálamo-cortical que genera este tipo de crisis epilépticas, o bien, cambios estructurales directamente asociados a la leucodistrofia que presenta la rata *taiep*. En concordancia, en mujeres con esclerosis múltiple, la enfermedad desmielinizante inflamatoria más común, se ha demostrado que mantener la lactancia materna durante al menos 2 meses se asocia con una reducción significativa en el riesgo de recaída de la enfermedad (Krysko et al., 2020; Langer-Gould et al., 2009).

El factor modificador de la enfermedad podría ser la hormona prolactina, la cual mantiene una concentración plasmática basal incrementada durante la lactancia (Phillipps et al., 2020). A favor de esta hipótesis, se ha mostrado que en el modelo animal de encefalomiелitis autoinmune experimental, un análogo de la esclerosis múltiple en humanos, que el tratamiento de nueve días con prolactina en combinación con interferón beta es capaz de disminuir los signos clínicos de la enfermedad y también los patrones histológicos de inflamación y desmielinización (Zhornitsky et al., 2015). Adicionalmente, en nuestro estudio, la reducción significativa en la frecuencia de DEO en el día once de la lactancia mostró un patrón circadiano claro, en donde el predominio sucedió en la fase de oscuridad. Tanto en ratas hembra como en mujeres lactantes la secreción de prolactina sigue un ritmo circadiano, con la secreción más alta durante las primeras horas de la fase oscura (Södersten y Eneroth, 1984; Stern y Reichlin, 1990). Esto refuerza la hipótesis de que esta hormona podría ser responsable del efecto antiepiléptico obtenido a mitad de la lactancia en nuestro modelo de leucodistrofia.

Nuestro estudio evaluó las crisis de ausencia en el contexto de la leucodistrofia que está presente en la rata *taiep*, donde la desmielinización progresiva podría alterar los mecanismos de excitabilidad neuronal y modificar los sustratos neuropatológicos que generan las crisis de ausencia. Esta distinción es crucial, ya que las modificaciones presentadas tanto en la frecuencia, como en la duración de las DEO obtenidas durante el embarazo y la lactancia podría reflejar mecanismos neuromoduladores específicos que actuaron sobre la fisiopatología glial alterada en las leucodistrofias (Ashrafi et al., 2020). De hecho, en un modelo murino con leucodistrofia de células globoides, o mejor conocida

como enfermedad de Krabbe, la preñez le produjo una mejora significativa de los signos neurológicos y las características patológicas de la desmielinización (Matsuda et al., 2001). En este caso específico, el efecto se atribuyó parcialmente a la elevación de la concentración plasmática de estrógenos durante el embarazo, ya que los ‘*pellets*’ implantados con 17- β estradiol en ratones no gestantes, tanto hembras como machos, mostraron una mayor preservación de la mielina en comparación con los ratones intactos (Matsuda et al., 2001).

En el caso de las mujeres con leucodistrofias se ha mostrado que las hormonas sexuales asociadas a los periodos reproductivos del embarazo y la lactancia pueden tener un papel crucial en el desarrollo de su enfermedad. Por ejemplo, una paciente con oligomenorrea que fue tratada con anticonceptivos orales a base de estrógenos y progestágenos presentó un cuadro de cefalea intensa que requirió de hospitalización (Peter et al., 2008). Al obtener imágenes mediante resonancia magnética se obtuvo una dilatación de los ventrículos laterales, con un patrón difuso de desmielinización a nivel de los hemisferios cerebrales que correspondió a la leucodistrofia conocida como la enfermedad de la sustancia blanca evanescente. Posteriormente, la paciente se sometió a un proceso de fertilización *in vitro*; durante el primer mes de embarazo la paciente desarrolló un cuadro de estado epiléptico caracterizado por confusión y cefalea; después del parto la paciente desarrolló crisis epilépticas focales caracterizadas por confusión, que se mantuvieron de recurrente (Peter et al., 2008). De manera similar, se han reportado casos aislados de mujeres con otras leucodistrofias cuyos síntomas comenzaron o empeoraron después del embarazo y/o el período posparto (Hayashi et al., 2011; Lesca et al., 2005; Sun et al., 2023). Por tanto, es crucial comprender el papel que juegan los periodos reproductivos del embarazo y la lactancia, así como las fluctuaciones hormonales en diferentes etapas, en los mecanismos de epileptogénesis, particularmente aquellos relacionados con los procesos hipo y/o desmielinizantes como es el caso de nuestro modelo animal de leucodistrofia de hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo.

12.4. Discusión de los resultados del grupo experimental 4: Estudio de las crisis de ausencia en la rata *taiep* hembra durante la hiperprolactinemia crónica inducida.

En este grupo experimental se determinó el efecto de la hiperprolactinemia crónica inducida sobre las descargas espiga-onda en la rata *taiep* hembra adulta. Los resultados mostraron que la hiperprolactinemia crónica tuvo un efecto proepiléptico, al duplicar la frecuencia total de DEO respecto a la condición previa al trasplante de las adenohipófisis e incrementar de manera progresiva la duración de estas DEO. En concordancia, en una paciente con epilepsia del lóbulo temporal, que presentaba además hiperprolactinemia, se reportó que el tratamiento con carbamazepina, un fármaco antiepiléptico, produjo una mejora parcial en las crisis epilépticas, sin embargo, no modificó la concentración plasmática de prolactina (Gattereau et al., 1990). El tratamiento fue reemplazado por mesilato de pergolida, un fármaco agonista de los receptores de DA, lo que produjo una normalización de los niveles plasmáticos de prolactina y, a su vez, también se obtuvo la completa remisión de las crisis epilépticas (Gattereau et al., 1990). Estos resultados muestran que la hiperprolactinemia podría ser un mecanismo que favorece el desarrollo de crisis epilépticas, particularmente en las hembras.

Las mujeres con epilepsia presentan de manera más frecuente trastornos endócrinos y reproductivos como el síndrome de ovario poliquístico, las irregularidades menstruales, el hipogonadismo-hipogonadotrópico y/o hiperprolactinemia (Bauer y Cooper-Mahkorn, 2008; Verrotti et al., 2009). Estos trastornos del sistema endocrino tienen una relación multifacética con la epilepsia, ya que podrían ser una comorbilidad, actuar como un factor predisponente o ser la consecuencia de la enfermedad (Bauer y Cooper-Mahkorn, 2008; Verrotti et al., 2009). Además, la presencia concomitante de estas alteraciones dificulta entender el rol que podría tener cada una, de manera independiente, sobre la fisiopatología de la epilepsia. En el modelo animal de hiperprolactinemia crónica utilizado en nuestro trabajo se ha mostrado que hasta la tercera semana posterior al trasplante aún es posible identificar células gonadotropas y tirotropas viables en la adenohipófisis trasplantada (Adler, 1986), lo que podría ser un factor de confusión en el estudio. En nuestro estudio realizamos los análisis de las DEO a partir de los veintiocho días postrasplante de las adenohipófisis en la cápsula renal, lo que permitió evaluar de manera independiente el efecto de la hiperprolactinemia sobre las DEO de la rata *taiep*.

En mujeres con epilepsia del lóbulo temporal, se ha mostrado que pueden presentar como comorbilidad un incremento de la concentración plasmática de prolactina, que se mantiene elevada a lo largo del día, presentando un pico de secreción durante la noche, independientemente del horario en que se presenten las crisis epilépticas (Bauer et al., 1992). De igual manera, en pacientes con crisis epilépticas tónico-clónico generalizadas, crisis epilépticas focales, y también en las crisis de ausencia se ha reportado un

incremento de la concentración plasmática de prolactina posterior al evento epiléptico (Bauer et al., 1989). El mecanismo fisiopatológico responsable de esta hiperprolactinemia transitoria se desconoce; la hipótesis más utilizada es que las crisis epilépticas alteran la actividad eléctrica hipotalámica, disminuyendo la actividad inhibitoria de la DA, lo que permite que las células lactotropas incrementen su secreción de prolactina (Rao et al., 1989; Wang et al., 2021). El efecto del incremento de la secreción de prolactina post-ictal sobre los circuitos neuronales que desencadenan a las crisis epilépticas no se ha investigado sistemáticamente; sin embargo, nuestros resultados muestran claramente que un estado de hiperprolactinemia crónica, como el que se presenta en pacientes con crisis epilépticas repetitivas, podría favorecer mecanismos de epileptogenesis a largo plazo (Bauer et al., 1994; Molaie et al., 1986).

Nuestros resultados muestran además que el mayor efecto que tuvo la hiperprolactinemia en el incremento de la frecuencia y duración de las DEO en la rata *taiep* hembra fue durante la fase de oscuridad del ciclo circadiano. En ratas Wistar hembra sometidas al mismo protocolo experimental de trasplante de adenohipófisis se ha mostrado que la secreción de prolactina tiene un ritmo circadiano en el que la concentración plasmática máxima de esta hormona se presenta a la mitad de la fase de oscuridad (Esquifino et al., 1999; Villanúa et al., 1988). Esto refuerza nuestra hipótesis de que la hiperprolactinemia crónica puede ser un factor desencadenante de las crisis de ausencia, en especial en aquellos periodos donde se espera una secreción mayor. Nuestros resultados muestran la relevancia de analizar la influencia del ritmo circadiano en los patrones de descargas epilépticas, así como del rol que podrían tener hormonas como la prolactina en este patrón de descargas.

En pacientes con epilepsia se ha mostrado que los diversos tipos de crisis epilépticas pueden presentar una distribución de ocurrencia en periodos distintos a lo largo de las veinticuatro horas del día (Karoly et al., 2021; Khan et al., 2018). Por ejemplo, las crisis tónico-clónico generalizadas pueden presentar un patrón de presentación principalmente diurno, con su máxima aparición en las primeras horas de la mañana (van Campen et al., 2015). Por otra parte, en las crisis de ausencia se han reportado dos picos máximos de presentación, el primero se presenta alrededor del mediodía; mientras que, el siguiente sucede durante las primeras horas de la noche (van Campen et al., 2015). En el caso de las crisis de ausencia, la presencia de DEO durante el periodo de oscuridad se ha relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad y una tasa de remisión menor (Bartolomei et al., 1997; Harvey y Shahwan, 2023). Dentro de los factores que se han utilizado para tratar de explicar el ritmo que presentan algunos tipos de crisis epilépticas están el ciclo sueño-vigilia, la variación circadiana de la producción de neurotransmisores, o de otras hormonas que tienen un ritmo circadiano (Khan et al., 2018).

En las mujeres que presentan epilepsia catamenial el papel anticonvulsivo de la progesterona durante la fase lútea y el papel proconvulsivo de los estrógenos en la fase proliferativa del ciclo ovárico están bien establecidos (Herzog et al., 1997; Taubøll et al., 2021). Por tanto, es factible considerar que las hormonas que presentan un patrón circadiano, tanto fisiológico como patológico, bien definido podrían ser uno de los factores más relevantes en la expresión de las crisis epilépticas a lo largo de un día. En ratas Wistar con hiperprolactinemia inducida por trasplante de adenohipófisis se ha mostrado que esta hormona modifica el patrón de secreción circadiana de diversos neurotransmisores tanto excitatorios como el glutamato y el aspartato (Esquifino et al., 2000); como de neurotransmisores inhibitorios como el GABA (Duvilanski et al., 2003). Aunque estas modificaciones se cuantificaron únicamente a nivel hipotalámico, estudios más recientes han mostrado que la prolactina puede modificar tanto la señalización glutamatérgica (Ortiz-Pérez et al., 2019; Rivero-Segura et al., 2017), como la GABAérgica a nivel del hipocampo (Mellado et al., 2022; Ortiz-Pérez et al., 2019). Por tanto, es factible proponer que la hiperprolactinemia crónica puede modificar el balance excitación-inhibición a lo largo del ciclo circadiano, y favorecer la expresión de crisis epilépticas.

Además de sus efectos en la neurotransmisión, la prolactina también podría participar en los procesos de mielinización y regeneración de los oligodendrocitos (Breton et al., 2021; Costanza y Pedotti, 2016). Esto es de particular relevancia en nuestro estudio, ya que nosotros evaluamos a las crisis de ausencia en el contexto de la leucodistrofia H-ABC presente en la rata *taiep*, donde la hipomielinización inicial y la desmielinización progresiva podría alterar el balance excitación-inhibición a nivel del circuito tálamo-cortical. En ratonas hembra preñadas se ha mostrado que presentan un incremento en la cantidad de células precursoras de oligodendrocitos en comparación con ratonas no preñadas (Gregg et al., 2007). Este hallazgo puede ser replicado en ratonas núbiles reproductivas tras la administración de prolactina. De manera análoga, el tratamiento con prolactina promueve la remielinización en ratonas tratadas con lisolecitina, un detergente que produce desmielinización de manera aguda (Gregg et al., 2007). Recientemente se ha mostrado que la prolactina contribuye también a los procesos de mielinización desde las etapas iniciales del desarrollo, ya que, los ratones carentes del gen para el receptor de prolactina presentan una hipomielinización de estructuras como el cuerpo calloso y el fórnix (Ocampo-Ruiz et al., 2025).

Se ha mostrado que los pacientes con crisis de ausencia presentan alteraciones en la morfología y el tamaño de la sustancia blanca a nivel cortical y subcortical (Drenthen et al., 2019; Yang et al., 2012). Por otra parte, se ha documentado al menos un caso de un paciente con leucodistrofia cuya única manifestación clínica fue la presencia de crisis de ausencia (Dweikat et al., 2014), lo que sugiere que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes entre las crisis de ausencia y las leucodistrofias podrían tener características en común. En contraparte, en la rata WAG/Rij se ha reportado que en el circuito tálamo-

cortical existe un incremento en la mielinización; y, la disminución de esta mielinización aberrante disminuye la cantidad de crisis de ausencia a lo largo del tiempo (Knowles et al., 2022). Por tanto, en estudios ulteriores se deberá determinar si la hiperprolactinemia crónica produce modificaciones estructurales en la mielinización del circuito tálamo-cortical y la contribución de este proceso a la fisiopatología de las crisis de ausencia.

12.5. Discusión general de resultados.

En este trabajo hemos mostrado que la prolactina es un neuromodulador de las crisis de ausencia en la rata *taiep*, un modelo animal de la leucodistrofia denominada hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (H-ABC). La neuromodulación ejercida por esta hormona presentó tres patrones de respuesta claramente diferenciados: el primero es que fue sexualmente dimórfica, con respuestas distintas entre las hembras y los machos; segundo, su efecto dependió del perfil temporal de su incremento en la concentración en el sistema nervioso, ya que su efecto dependió de la administración aguda o de su aumento crónico; y tercero, incluso durante la elevación crónica de su concentración, la respuesta neuromoduladora de la prolactina difirió según el contexto, siendo distinto el resultado cuando la concentración hormonal se elevó de manera fisiológica respecto a cuando se indujo de forma experimental.

En relación con su dimorfismo sexual, los resultados mostraron que la administración intracerebroventricular de prolactina produjo un incremento en la frecuencia y la duración de las descargas espiga-onda en la rata *taiep* hembra, mientras que, en los machos, de manera opuesta, la prolactina produjo una disminución en la duración, sin cambios en la frecuencia de las DEO. En la rata *taiep*, estudios previos de nuestro grupo de trabajo han mostrado que las crisis de ausencia tienen un dimorfismo sexual, ya que los machos tienen una mayor cantidad de DEO a los tres meses de edad; sin embargo, hacia los nueve meses la frecuencia de DEO es mayor en las hembras (Cortés et al., 2025, sometido a consideración editorial). Esto podría implicar que las hormonas sexuales están modulando de manera diferencial al circuito tálamo-cortical que produce a las crisis de ausencia. De hecho, en nuestro laboratorio se ha mostrado que la administración de otras hormonas tiene un efecto de dimorfismo sexual en las DEO. Por ejemplo, la aplicación sistémica de propionato de testosterona incrementó la frecuencia de las DEO en las ratas *taiep* hembra, sin modificar la frecuencia en las ratas macho (Castillo Lazcano, 2023). Mientras que, la administración de medroxiprogesterona, un progestágeno de larga duración, incrementó la duración de las DEO en ratas *taiep* hembra, y, por el contrario, la disminuyó en los machos (Vázquez Olaya, 2025). Estos resultados resaltan la importancia de analizar la regulación neuroendócrina en las patologías del sistema nervioso, tanto en las hembras como en los machos. El establecimiento de técnicas experimentales que permitan tener un ambiente endócrino controlado facilita determinar el rol específico de cada hormona en las crisis epilépticas, como en este estudio donde evaluamos los efectos de la prolactina en hembras ovariectomizadas y estrogenizadas.

En lo que respecta al perfil temporal del efecto de la prolactina en la modulación de las DEO en ratas *taiep* hembra mostramos que la administración de una dosis aguda de esta hormona generó un incremento principalmente en la duración de las DEO; mientras que, la hiperprolactinemia crónica inducida tuvo su mayor efecto al incrementar la frecuencia

de las descargas espiga-onda. Nuestra hipótesis es que la prolactina puede ejercer sus propiedades proepilépticas en la rata *taiep*, a través de dos mecanismos, ante la administración aguda esta hormona estaría favoreciendo la actividad del circuito reverberante de las crisis de ausencia, el circuito tálamo-cortical, por tanto, afecta de manera primordial a la duración de las descargas espiga-onda. Mientras que, de manera crónica, la prolactina podría exacerbar el proceso de epileptogenesis a nivel del circuito tálamo-cortical, lo que permite la expresión de una mayor cantidad de crisis de ausencia. A favor de esta hipótesis, en estudios realizados en ratas SpragueDawley se mostró que la administración central de prolactina de manera aguda produjo un incremento de la secreción de GABA a nivel de la adenohipófisis (Locatelli et al., 1985). Mientras que, en ratas Fisher 344 portadoras de un injerto hipofisiario secretor de prolactina de manera crónica, la prolactina produjo una reducción de la biosíntesis de la enzima GABA transaminasa, que se encarga de la degradación de GABA, lo que implica una modificación de la actividad celular a nivel genético (Felman y Tappaz, 1989). En estudios posteriores se podrá analizar el efecto del bloqueo farmacológico de la producción de prolactina endógena en la fisiopatología de las crisis de ausencia.

El efecto proepiléptico de la administración exógena de prolactina o su producción excesiva por el trasplante de adenohipófisis contrasta con el probable mecanismo antiepiléptico de esta hormona que se mostró durante el periodo de lactancia en la rata *taiep* hembra. En específico, se mostró que la frecuencia de las DEO disminuyó significativamente durante los días de lactancia en comparación con el periodo previo a la gestación. Esta diferencia podría deberse a la expresión diferencial del receptor de prolactina en las ratas hembra lactantes, respecto a las hembras núbiles que fueron tratadas con prolactina. Durante la lactancia se ha demostrado que existe un incremento en la expresión del receptor de prolactina tanto en su isoforma larga, como en su isoforma corta en núcleos del hipotálamo como el núcleo preóptico medial, el núcleo arcuato y el área preóptica medial; además de áreas límbicas como el núcleo del lecho de la estría terminal, así como en los plexos coroideos (Augustine et al., 2003; Mann y Bridges, 2002; Pi y Grattan, 1999). Además, se ha reportado que el receptor de prolactina durante la lactancia se expresa en los núcleos hipotalámicos específicos: el paraventricular, el supraóptico y el ventromedial, en los que no se expresa previo a la gestación (Grattan, 2001; Pi y Grattan, 1999). A la fecha no se ha analizado esta expresión diferencial en otras estructuras neuronales como en el circuito tálamo-cortical, por lo que este análisis permitirá dilucidar si el efecto protector de la prolactina en la lactancia es debido a modificaciones en la expresión de su receptor, o a cambios neuroplásticos y/o a los niveles de neurotransmisores o de neuromoduladores.

De hecho, se ha demostrado que la prolactina durante el embarazo y la lactancia participa en los procesos de neurogénesis tanto en la zona subventricular, como en el giro dentado del hipocampo (Shingo et al., 2003; Walker et al., 2012). La generación de nuevas neuronas en la lactancia podría implicar la modificación de circuitos en la rata *taiep*,

incluyendo el concerniente a la generación de las crisis de ausencia, esto es el circuito tálamo-cortical. Adicionalmente, esta hormona facilita los mecanismos de remielinización en modelos animales de desmielinización como el modelo de encefalomiелitis aguda experimental (Zhornitsky et al., 2015), así como en el modelo de desmielinización por lisolecitina en la lactancia (Gregg et al., 2007). Por tanto, el efecto diferencial de la lactancia como un factor antiepiléptico en nuestro modelo animal podría deberse a diversos factores que deberán ser analizados de manera independiente para proponer un mecanismo de neuroprotección que tenga implicaciones a nivel traslacional en los pacientes con crisis de ausencia.

A diferencia de los modelos más utilizados de crisis de ausencia, como las ratas WAG/Rij y las ratas GAERS, que se centran en la epilepsia de ausencia idiopática, nuestro modelo animal presenta crisis de ausencia sintomáticas, secundarias a una patología de la sustancia blanca. Lo que es de relevancia clínica en trastornos neurológicos como las leucodistrofias o la esclerosis múltiple, donde las crisis epilépticas coexisten con la desmielinización. De hecho, la frecuencia fundamental dominante de las descargas espiga-onda en las ratas *taiep* tanto hembras como machos en todos los grupos experimentales, que fue cuantificada mediante la transformada rápida de Fourier, osciló entre los 5 y los 8 Hz. Esto difiere del rango de frecuencias principales de la rata GAERS y de la rata WAG/Rij (Jarre et al., 2017). Sin embargo, la frecuencia dominante en nuestro modelo se encuentra dentro del espectro establecido de otros modelos sintomáticos validados, como las ratas epilépticas *tremor* (Hanaya et al., 1995) o las ratas *groggy* (Tokuda et al., 2007). Esta frecuencia característica de nuestro modelo animal podría corresponder a una señal electrofisiológica causada por la alteración de la velocidad de conducción debida a la leucodistrofia, lo que ofrece una oportunidad única para estudiar cómo la patología de la sustancia blanca afecta las oscilaciones de la red neuronal.

Recientemente nuestro grupo de trabajo demostró que la administración sistémica de 4-aminopiridina, un bloqueador de canales de potasio, aumentó la actividad motora en ratas *taiep*, un efecto probablemente debido a la restauración de la transmisión del potencial de acción y a la mayor eficacia sináptica en los tractos neuronales (Eguibar et al., 2024). Si bien el origen focal preciso de las DEO en la rata *taiep* requiere una mayor investigación, resultados previos de nuestro laboratorio (Ibarra, 2022) indican que las DEO se inician en la corteza frontal y muestran una robusta coherencia tálamo-cortical. Esto es un indicativo de que, a pesar de la leucodistrofia, el circuito principal responsable de la generación de las descargas espiga-onda en la rata *taiep* sigue siendo funcional. Por lo tanto, la interpretación del efecto de la prolactina sobre las DEO en la rata *taiep* se basa en sus conocidas acciones proexcitadoras sobre las redes neuronales (Lyons et al., 2012) y en el funcionamiento intacto del circuito talamocortical, incluso en un contexto estructural comprometido por la hipomielinización.

A nivel del SNC, la hiperprolactinemia se ha relacionado con un incremento en los trastornos del control de los impulsos y a conductas de ansiedad (Kadiri et al., 2025; Kellner et al., 1984). Los pacientes con hiperprolactinemia tienen una mayor susceptibilidad a la depresión, disminución en el umbral del dolor y alteraciones en sus funciones ejecutivas (Kellner et al., 1984; Nakamura et al., 2025). Nuestros resultados han mostrado que la hiperprolactinemia crónica inducida, por trasplante de adenohipófisis, también podría ser un factor que favorezca el desarrollo de crisis epilépticas, en especial de las crisis de ausencia, lo que insta a determinar los efectos de esta alteración endócrina en las patologías del SNC.

Debido a sus propiedades pleiotrópicas, es factible anticipar que esta hormona tiene un papel modulador en la mayoría de las patologías tanto a nivel sistémico, como en las que afectan al SNC (Bernard et al., 2019). En nuestro estudio realizado sobre las crisis de ausencia en la rata *taiep*, que es el único modelo disponible de la leucodistrofia denominada hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo, los resultados muestran una clara participación de la prolactina en la fisiopatología de esta enfermedad, abriendo un nuevo panorama sobre las funciones de regulación y organización que esta hormona tiene en el organismo. Y, además, de nuevas opciones terapéuticas o de prevención en los diferentes estadios del neurodesarrollo.

13. CONCLUSIONES.

- I. La administración central de prolactina en ratas *taiep* hembra ovariectomizadas y estrogenizadas incrementó la frecuencia total y la duración de las descargas espiga-onda de una manera dosis-dependiente.
- II. En ratas *taiep* macho la administración intracerebroventricular de prolactina disminuyó la duración de las descargas espiga-onda con la dosis más baja, sin efectos con las demás dosis ni en las demás variables estudiadas.
- III. La gestación tuvo un efecto proepiléptico en las ratas *taiep* hembras, mientras que la lactancia tuvo un efecto protector ante el desarrollo de descargas espiga-onda.
- IV. La hiperprolactinemia crónica inducida produjo un incremento en la frecuencia total, así como en la duración media de las descargas espiga-onda.
- V. La prolactina participa en la neuromodulación de las crisis de ausencia en la rata *taiep*, el modelo animal de la leucodistrofia denominada hipomielinización con atrofia de los ganglios y el cerebelo.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Abbott, L.C., Nigussie, F., 2020. Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus. *Anatomia, Histologia, Embryologia* **49**: 3–16.
- Abeledo-Machado, A., Peña-Zanoni, M., Bornancini, D., Díaz-Torga, G., 2023. Revealing sexual dimorphism in prolactin regulation from early postnatal development to adulthood in murine models. *Journal of the Endocrine Society* **8**: 1–8.
- Abeledo-Machado, A., Pérez, P.A., Camilletti, M.A., Faraoni, E.Y., Picech, F., Petiti, J.P., Gutiérrez, S., Diaz-Torga, G., 2020. TGF β 1 regulates prolactin secretion during postnatal development: gender differences. *The Journal of Endocrinology* **246**: 29–39.
- Abramicheva, P.A., Smirnova, O.V., 2019. Prolactin receptor isoforms as the basis of tissue-specific action of prolactin in the norm and pathology. *Biochemistry Moscow* **84**: 329–345.
- Adang, L.A., Sherbini, O., Ball, L., Bloom, M., Darbari, A., Amartino, H., DiVito, D., Eichler, F., Escolar, M., Evans, S.H., Fatemi, A., Fraser, J., Hollowell, L., Jaffe, N., Joseph, C., Karpinski, M., Keller, S., Maddock, R., Mancilla, E., McClary, B., Mertz, J., Morgart, K., Langan, T., Leventer, R., Parikh, S., Pizzino, A., Prange, E., Renaud, D.L., Rizzo, W., Shapiro, J., Suhr, D., Suhr, T., Tonduti, D., Waggoner, J., Waldman, A., Wolf, N.I., Zerem, A., Bonkowsky, J.L., Bernard, G., van Haren, K., Vanderver, A., Global Leukodystrophy Initiative (GLIA) Consortium, 2017. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Molecular Genetics and Metabolism* **122**: 18–32.
- Adler, R.A., 1986. The anterior pituitary-grafted rat: a valid model of chronic hyperprolactinemia. *Endocrine Reviews* **7**: 302–313.
- Afifi, A.K., Bell, W.E., Menezes, A.H., Moore, S.A., 1994. Myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilder's disease): report of a case and review of the literature. *Journal of Child Neurology* **9**: 398–403.
- Aggarwal, S., Snaidero, N., Pähler, G., Frey, S., Sánchez, P., Zweckstetter, M., Janshoff, A., Schneider, A., Weil, M.-T., Schaap, I.A.T., Görlich, D., Simons, M., 2013. Myelin membrane assembly is driven by a phase transition of myelin basic proteins into a cohesive protein meshwork. *PLOS Biology* **11**: 1–14.
- Aggarwal, S., Yurlova, L., Simons, M., 2011. Central nervous system myelin: structure, synthesis and assembly. *Trends in Cell Biology* **21**: 585–593.
- Aiguabella Macau, M., Falip Centellas, M., Veciana de Las Heras, M., Climent Perín, M.A., Miró Lladó, J., Moreno Gómez, I., Elices Palomar, E., 2011. Long term prognosis of juvenile absence epilepsy. *Neurologia* **26**: 193–199.
- Aker, R.G., Ozyurt, H.B., Yananli, H.R., Cakmak, Y.O., Ozkaynakçi, A.E., Sehirli, U., Saka, E., Cavdar, S., Onat, F.Y., 2006. GABA(A) receptor mediated transmission in the thalamic reticular nucleus of rats with genetic absence epilepsy shows regional differences: functional implications. *Brain Research* **1111**: 213–221.
- Alagwu, E.A., Nneli, R.O., 2005. Effect of ovariectomy on the level of plasma sex hormones in albino rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences* **20**: 90–94.
- Alata, M., González-Vega, A., Piazza, V., Kleinert-Altamirano, A., Cortes, C., Ahumada-Juárez, J.C., Eguibar, J.R., López-Juárez, A., Hernandez, V.H., 2021. Longitudinal evaluation of cerebellar signs of H-ABC tubulinopathy in a patient and in the *taiep* model. *Frontiers in Neurology* **12**: 702039.

- Altman, J., Das, G.D., 1965. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *The Journal of Comparative Neurology* **124**: 319–335.
- Amado, D., Cavalheiro, E.A., 1998. Hormonal and gestational parameters in female rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Research* **32**: 266–274.
- Amenomori, Y., Chen, C.L., Meites, Joseph, J., 1970. Serum prolactin levels in rats during different reproductive states. *Endocrinology* **86**: 506–510.
- Andersen, P., Eccles, J.C., Sears, T.A., 1964. The ventro-basal complex of the thalamus: types of cells, their responses and their functional organization. *The Journal of Physiology* **174**: 370–399.
- Anderson, S.M., MacLean, P.S., McManaman, J.L., Neville, M.C., 2015. Lactation and its hormonal control. En *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, Plant, T.M., Zeleznik, A.J. (Eds.), Academic Press, San Diego, pp. 2055–2105.
- Aoki, M., Wartenberg, P., Grünewald, R., Phillipps, H.R., Wyatt, A., Grattan, D.R., Boehm, U., 2019. Widespread cell-specific prolactin receptor expression in multiple murine organs. *Endocrinology* **160**: 2587–2599.
- Arbogast, L.A., Ben-Jonathan, N., 1988. The preovulatory prolactin surge: an evaluation of the role of dopamine. *Endocrinology* **123**: 2690–2695.
- Arbogast, L.A., Voogt, J.L., 1991. Hyperprolactinemia increases and hypoprolactinemia decreases tyrosine hydroxylase messenger ribonucleic acid levels in the arcuate nuclei, but not the substantia nigra or zona incerta. *Endocrinology* **128**: 997–1005.
- Arita, J., Kimura, F., 1987. Direct inhibitory effect of long term estradiol treatment on dopamine synthesis in tuberoinfundibular dopaminergic neurons: in vitro studies using hypothalamic slices. *Endocrinology* **121**: 692–698.
- Ashrafi, M.R., Amanat, M., Garshasbi, M., Kameli, R., Nilipour, Y., Heidari, M., Rezaei, Z., Tavasoli, A.R., 2020. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Review of Neurotherapeutics* **20**: 65–84.
- Atia, A.F., Beshay, E.V.N., Fath-Allah, S.K., Sweed, D., El-Refai, S.A., 2023. Recombinant mouse prolactin confers partial protection against toxoplasma gondii infection in a pre-treated experimental murine model. *Acta Parasitologica* **68**: 182–193.
- Aubert, M.J., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L., 1975. The ontogenesis of human fetal hormones. III. Prolactin. *The Journal of Clinical Investigation* **56**: 155–164.
- Augustine, R.A., Kokay, I.C., Andrews, Z.B., Ladyman, S.R., Grattan, D.R., 2003. Quantitation of prolactin receptor mRNA in the maternal rat brain during pregnancy and lactation. *Journal of Molecular Endocrinology* **31**: 221–232.
- Auriemma, R.S., Granieri, L., Galdiero, M., Simeoli, C., Perone, Y., Vitale, P., Pivonello, C., Negri, M., Mannarino, T., Giordano, C., Gasperi, M., Colao, A., Pivonello, R., 2013. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology* **98**: 299–310.
- Auriemma, R.S., Pirchio, R., Pivonello, C., Garifalos, F., Colao, A., Pivonello, R., 2023. Approach to the patient with prolactinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **108**: 2400–2423.
- Auriemma, R.S., Scairati, R., Pirchio, R., Del Vecchio, G., Di Meglio, S., Menafra, D., Pivonello, R., Colao, A., 2024. Cardiometabolic effects of hypoprolactinemia. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* **25**: 1065–1075.

- Avoli, M., 2012. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia* **53**: 779–789.
- Bäckström, T., 1976. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurologica Scandinavica* **54**: 321–347.
- Baker, A.B., Gerber, L.S., 1940. Cerebral sclerosis. *American Journal of Diseases of Children* **59**: 522–534.
- Bakowska, J.C., Morrell, J.I., 2003. The distribution of mRNA for the short form of the prolactin receptor in the forebrain of the female rat. *Molecular Brain Research* **116**: 50–58.
- Bakowska, J.C., Morrell, J.I., 1997. Atlas of the neurons that express mRNA for the long form of the prolactin receptor in the forebrain of the female rat. *Journal of Comparative Neurology* **386**: 161–177.
- Bal, T., Debay, D., Destexhe, A., 2000. Cortical feedback controls the frequency and synchrony of oscillations in the visual thalamus. *The Journal of Neuroscience* **20**: 7478–7488.
- Balint-Perić, L.A., Prelević, G.M., 1997. Changes in prolactin levels with the menopause: the effects of estrogen/androgen and calcitonin treatment. *Gynecological Endocrinology* **11**: 275–280.
- Banks, C.M., Trott, J.F., Hovey, R.C., 2024. The prolactin receptor: a cross-species comparison of gene structure, transcriptional regulation, tissue-specificity, and genetic variation. *Journal of Neuroendocrinology* **8**: 1–25.
- Barabash, N., Tykhonova, T., Dorosh, D., Martymianova, L., 2022. Heterogeneity of clinical manifestations of hyperprolactinemia (review and own observations). *Georgian Medical News* **1**:32–36.
- Barañano, K.W., 2016. Leukodystrophies. *Seminars in Neurology* **36**, 362–366.
- Bardy, A.H., 1987. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurologica Scandinavica* **75**: 356–360.
- Bartolomei, F., Roger, J., Bureau, M., Genton, P., Dravet, C., Viallat, D., Gastaut, J.L., 1997. Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. *European Neurology* **37**: 169–175.
- Basu, T., Maguire, J., Salpekar, J.A., 2021. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Neuroscience Letters* **746**: 1–8.
- Battin, D.A., Marrs, R.P., Fleiss, P.M., Mishell, D.R.J., 1985. Effect of suckling on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and estradiol during prolonged lactation. *Obstetrics and Gynecology* **65**: 785–788.
- Battino, D., Tomson, T., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Sabers, A., Perucca, E., Vajda, F., EURAP Study Group, 2013. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* **54**: 1621–1627.
- Bauer, J., Cooper-Mahkorn, D., 2008. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: menstrual cycle abnormalities, fertility, and polycystic ovary syndrome. *International Review of Neurobiology* **83**: 135–155.
- Bauer, J., Kaufmann, P., Klingmüller, D., Elger, C.E., 1994. Serum prolactin response to repetitive epileptic seizures. *Journal of Neurology* **241**: 242–245.

- Bauer, J., Stefan, H., Schrell, U., Sappke, U., Uhlig, B., 1989. [Neurophysiologic principles and clinical value of post-convulsive serum prolactin determination in epileptic seizure]. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie* **57**: 457–468.
- Bauer, J., Stefan, H., Schrell, U., Uhlig, B., Landgraf, S., Neubauer, U., Neundörfer, B., Burr, W., 1992. Serum prolactin concentrations and epilepsy. A study which compares healthy subjects with a group of patients in presurgical evaluation and circadian variations with those related to seizures. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **241**: 365–371.
- Baumann, N., Pham-Dinh, D., 2001. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiological Reviews* **81**: 871–927.
- Becú, D., Libertun, C., 1982. Comparative maturation of the regulation of prolactin and thyrotropin by serotonin and thyrotropin-releasing hormone in male and female rats. *Endocrinology* **110**: 1879–1884.
- Becú-Villalobos, D., Lacau-Mengido, I.M., Díaz-Torga, G.S., Libertun, C., 1992. Ontogenic studies of the neural control of adenohipophyseal hormones in the rat. II. Prolactin. *Cellular and Molecular Neurobiology* **12**: 1–19.
- Beghi, E., 2020. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* **54**: 185–191.
- Beniczky, S., Trinka, E., Wirrell, E., Abdulla, F., Al Baradie, R., Alonso Vanegas, M., Auvin, S., Singh, M.B., Blumenfeld, H., Bogacz Fressola, A., Caraballo, R., Carreno, M., Cendes, F., Charway, A., Cook, M., Craiu, D., Ezeala-Adikaibe, B., Frauscher, B., French, J., Gule, M.V., Higurashi, N., Ikeda, A., Jansen, F.E., Jobst, B., Kahane, P., Kishk, N., Khoo, C.S., Vinayan, K.P., Lagae, L., Lim, K.-S., Lizcano, A., McGonigal, A., Perez-Gosiengfiao, K.T., Ryvlin, P., Specchio, N., Sperling, M.R., Stefan, H., Tatum, W., Tripathi, M., Yacubian, E.M., Wiebe, S., Wilmshurst, J., Zhou, D., Cross, J.H., 2025. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* n/a.
- Ben-Jonathan, N., Hnasko, R., 2001. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews* **22**: 724–763.
- Ben-Jonathan, N., Hugo, E., 2015. Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **846**, 1–35.
- Ben-Jonathan, N., LaPensee, C.R., LaPensee, E.W., 2008. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocrine Reviews* **29**: 1–41.
- Ben-Zvi, A., Liebner, S., 2022. Developmental regulation of barrier- and non-barrier blood vessels in the CNS. *Journal of Internal Medicine* **292**: 31–46.
- Berg, A.T., Levy, S.R., Testa, F.M., Blumenfeld, H., 2014. Long-term seizure remission in childhood absence epilepsy: Might initial treatment matter? *Epilepsia* **55**: 551–557.
- Bern, H.A., Nicoll, C.S., 1968. The comparative endocrinology of prolactin. *Recent Progress in Hormone Research* **24**: 681–720.
- Bernard, V., Young, J., Binart, N., 2019. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology* **15**: 356–365.
- Bernard, V., Young, J., Chanson, P., Binart, N., 2015. New insights in prolactin: pathological implications. *Nature Reviews Endocrinology* **11**: 265–275.
- Bernichtein, S., Touraine, P., Goffin, V., 2010. New concepts in prolactin biology. *The Journal of Endocrinology* **206**: 1–11.
- Berzaghi, M.D.P.P., Amado, D., Cavalheiro, E.A., 1987. Pregnancy decreases the frequency of spontaneous recurrent seizures in rats with kainic acid lesions of the hippocampus. *Epilepsy Research* **1**: 142–144.

- Bethea, C.L., Neill, J.D., 1980. Lesions of the suprachiasmatic nuclei abolish the cervically stimulated prolactin surges in the rat. *Endocrinology* **107**: 1–5.
- Bhatavdekar, J., Patel, D., Ghosh, N., Vora, H., Shah, N., Karelia, N., Balar, D., Chikhlikar, P., Dave, R., 1994. Interrelationship of prolactin and its receptor in carcinoma of colon and rectum: a preliminary report. *Journal of Surgical Oncology* **55**: 246–249.
- Bilo, L., Meo, R., Striano, S., 1988. Serum prolactin evaluation after “minor” generalised seizures monitored by EEG. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* **51**: 308–309.
- Binart, N., 2017. Prolactin. En: *The Pituitary*; Melmed, S. (Ed.). Academic Press, United Kingdom, pp. 129–162.
- Bodi, I., Sorge, J., Castiglione, A., Glatz, S.M., Wuelfers, E.M., Franke, G., Perez-Feliz, S., Koren, G., Zehender, M., Bugger, H., Seemann, G., Brunner, M., Bode, C., Odening, K.E., 2019. Postpartum hormones oxytocin and prolactin cause pro-arrhythmic prolongation of cardiac repolarization in long QT syndrome type 2. *Europace* **21**: 1126–1138.
- Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., Kelly, P.A., 1998. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine Reviews* **19**: 225–268.
- Bone, I., 2022. Epilepsy from ancient times to the eighteenth century. En: *Sacred lives - an account of the history, cultural associations and social impact of epilepsy*. The Book Guild Ltd, Gran Bretaña, pp. 15–43.
- Bonkowsky, J.L., Nelson, C., Kingston, J.L., Filloux, F.M., Mundorff, M.B., Srivastava, R., 2010. The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology* **75**: 718–725.
- Boockfor, F.R., Hoeffler, J.P., Frawley, L.S., 1986. Estradiol induces a shift in cultured cells that release prolactin or growth hormone. *The American Journal of Physiology* **250**: 103–105.
- Bouilly, J., Sonigo, C., Auffret, J., Gibori, G., Binart, N., 2012. Prolactin signaling mechanisms in ovary. *Molecular and Cellular Endocrinology* **356**: 80–87.
- Boyar, R.M., Finkelstein, J.W., Kapen, S., Hellman, L., 1975. Twenty-four hour prolactin (PRL) secretory patterns during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **40**: 1117–1120.
- Boycott, K.M., Dymont, D.A., Sawyer, S.L., Vanstone, M.R., Beaulieu, C.L., 2014. Identification of genes for childhood heritable diseases. *Annual Review of Medicine* **65**: 19–31.
- Bravo-Oro, A., Reyes-Vaca, J.G., Noriega-Reyes, M.F., Esmer, C., 2022. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: the importance of early diagnosis. *Boletín Médico Del Hospital Infantil De México* **79**: 129–134.
- Breton, J.M., Long, K.L.P., Barraza, M.K., Perloff, O.S., Kaufer, D., 2021. Hormonal regulation of oligodendrogenesis II: implications for myelin repair. *Biomolecules* **11**: 290.
- Bridges, R.S., 2015. Neuroendocrine regulation of maternal behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology* **36**: 178–196.
- Bridges, R.S., Grattan, D.R., 2019. 30 years after: CNS actions of prolactin: sources, mechanisms and physiological significance. *Journal of Neuroendocrinology* **31**: 1–12.

- Bridges, R.S., Numan, M., Ronsheim, P.M., Mann, P.E., Lupini, C.E., 1990. Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroid-treated, nulliparous female rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **87**: 8003–8007.
- Brigo, F., Igwe, S.C., Lattanzi, S., 2021. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* **1**: CD003032.
- Brigo, F., Trinka, E., Lattanzi, S., Bragazzi, N.L., Nardone, R., Martini, M., 2018. A brief history of typical absence seizures - Petit mal revisited. *Epilepsy & Behavior* **80**: 346–353.
- Brown, R.S.E., Aoki, M., Ladyman, S.R., Phillipps, H.R., Wyatt, A., Boehm, U., Grattan, D.R., 2017. Prolactin action in the medial preoptic area is necessary for postpartum maternal nursing behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **114**: 10779–10784.
- Brown, R.S.E., Grattan, D.R., Herbison, A.E., Piet, R., 2012. Differential actions of prolactin on electrical activity and intracellular signal transduction in hypothalamic neurons. *Endocrinology* **153**: 2375–2384.
- Brown, R.S.E., Wyatt, A.K., Herbison, R.E., Knowles, P.J., Ladyman, S.R., Binart, N., Banks, W.A., Grattan, D.R., 2016. Prolactin transport into mouse brain is independent of prolactin receptor. *FASEB journal* **30**: 1002–1010.
- Budziszewska, B., Van Luijtelaaar, G., Coenen, A., Leśkiewicz, M., Lasoń, W., 1999. Effects of neurosteroids on spike-wave discharges in the genetic epileptic WAG/Rij rat. *Epilepsy Research* **33**: 23–29.
- Bugge, K., Papaleo, E., Haxholm, G.W., Hopper, J.T.S., Robinson, C.V., Olsen, J.G., Lindorff-Larsen, K., Kragelund, B.B., 2016. A combined computational and structural model of the full-length human prolactin receptor. *Nature Communications* **7**: 11578.
- Butcher, R.L., Collins, W.E., Fugo, N.W., 1974. Plasma Concentration of LH, FSH, prolactin, progesterone and estradiol-17 β throughout the 4-day estrous cycle of the rat. *Endocrinology* **94**: 1704–1708.
- Bye, A.M., Nunn, K.P., Wilson, J., 1985. Prolactin and seizure activity. *Archives of Disease in Childhood* **60**: 848–851.
- Cabrera, V., Cantú, D., Ramos, E., Vanoye-Carlo, A., Cerbón, M., Morales, T., 2009. Lactation is a natural model of hippocampus neuroprotection against excitotoxicity. *Neuroscience Letters* **461**: 136–139.
- Cabrera-Reyes, E.A., Limón-Morales, O., Rivero-Segura, N.A., Camacho-Arroyo, I., Cerbón, M., 2017. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine* **57**: 199–213.
- Caplan, R., Siddarth, P., Stahl, L., Lanphier, E., Vona, P., Gurbani, S., Koh, S., Sankar, R., Shields, W.D., 2008. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia* **49**: 1838–1846.
- Capozzi, A., Scambia, G., Pontecorvi, A., Lello, S., 2015. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological Endocrinology* **31**: 506–510.
- Castillo Lazcano, R., 2023. Papel de la testosterona en las crisis de ausencia de la rata *taiep* (Tesis de Maestría en Ciencias Biológicas). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

- Castillo Lazcano, R., 2018. Efecto del ácido valproico en las crisis de ausencia de la mutante de mielina *taiep* (Tesis de Licenciatura). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.
- Castillo, X., Ortiz, G., Arnold, E., Wu, Z., Tovar Y Romo, L.B., Clapp, C., Martínez de la Escalera, G., 2024. The influence of the prolactin/vasoinhibin axis on post-stroke lesion volume, astrogliosis, and survival. *Journal of Neuroendocrinology* **29**: 1–13.
- Chakraborti, S., Natarajan, K., Curiel, J., Janke, C., Liu, J., 2016. The emerging role of the tubulin code: From the tubulin molecule to neuronal function and disease. *Cytoskeleton (Hoboken)* **73**: 521–550.
- Chang, K.-J., Redmond, S.A., Chan, J.R., 2016. Remodeling myelination: implications for mechanisms of neural plasticity. *Nature Neuroscience* **19**: 190–197.
- Chang, S., Copperman, A.B., 2019. New insights into human prolactin pathophysiology: genomics and beyond. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* **31**: 207–211.
- Chasseloup, F., Bernard, V., Chanson, P., 2024. Prolactin: structure, receptors, and functions. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* **25**: 953–966.
- Chaudhary, U.J., Duncan, J.S., Lemieux, L., 2011. A dialogue with historical concepts of epilepsy from the Babylonians to Hughlings Jackson: persistent beliefs. *Epilepsy & Behavior* **21**: 109–114.
- Chen, C.L., Amenomori, Y., Lu, K.H., Voogt, J.L., Meites, J., 1970. Serum prolactin levels in rats with pituitary transplants or hypothalamic lesions. *Neuroendocrinology* **6**: 220–227.
- Chen, H.T., 1987. Postnatal development of pituitary lactotropes in the rat measured by reverse hemolytic plaque assay. *Endocrinology* **120**: 247–253.
- Chen, S.-D., Yeh, K.-H., Huang, Y.-H., Shaw, F.-Z., 2011. Effect of intracranial administration of ethosuximide in rats with spontaneous or pentylenetetrazol-induced spike-wave discharges. *Epilepsia* **52**: 1311–1318.
- Cherepanov, S., Heitzmann, L., Fontanaud, P., Guillou, A., Galibert, E., Campos, P., Mollard, P., Martin, A.O., 2024. Prolactin blood concentration relies on the scalability of the TIDA neurons' network efficiency in vivo. *iScience* **27**: 1–22.
- Christian, H.C., Morris, J.F., 2002. Rapid actions of 17beta-oestradiol on a subset of lactotrophs in the rat pituitary. *The Journal of Physiology* **539**: 557–566.
- Citraro, R., Russo, E., Di Paola, E.D., Ibbadu, G.F., Gratteri, S., Marra, R., De Sarro, G., 2006. Effects of some neurosteroids injected into some brain areas of WAG/Rij rats, an animal model of generalized absence epilepsy. *Neuropharmacology* **50**: 1059–1071.
- Clapp, C., Aranda, J., González, C., Jeziorski, M.C., de la Escalera, G.M., 2006a. Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **17**: 301–307.
- Clapp, C., González, C., Macotela, Y., Aranda, J., Rivera, J., García, C., Guzmán, J., Zamorano, M., Vega, C., Martín, C., Jeziorski, M., de la Escalera, G., 2006b. Vasoinhibins: a family of N-terminal prolactin fragments that inhibit angiogenesis and vascular function. *Frontiers of Hormone Research* **35**: 64–73.
- Clapp, C., Martial, J.A., Guzman, R.C., Rentier-Delure, F., Weiner, R.I., 1993. The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis. *Endocrinology* **133**: 1292–1299.
- Colao, A., Vitale, G., Di Sarno, A., Spiezia, S., Guerra, E., Ciccarelli, A., Lombardi, G., 2004. Prolactin and prostate hypertrophy: a pilot observational, prospective, case-

- control study in men with prolactinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **89**: 2770–2775.
- Cooke, N.E., Coit, D., Shine, J., Baxter, J.D., Martial, J.A., 1981. Human prolactin. cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *The Journal of Biological Chemistry* **256**: 4007–4016.
- Cooke, N.E., Coit, D., Weiner, R.I., Baxter, J.D., Martial, J.A., 1980. Structure of cloned DNA complementary to rat prolactin messenger RNA. *The Journal of Biological Chemistry* **255**: 6502–6510.
- Cora, M.C., Kooistra, L., Travlos, G., 2015. Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears. *Toxicologic Pathology* **43**: 776–793.
- Corona, G., Rastrelli, G., Boddi, V., Monami, M., Melani, C., Balzi, D., Sforza, A., Forti, G., Mannucci, E., Maggi, M., 2011. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *International Journal of Andrology* **34**: 217–224.
- Corona, G., Wu, F.C., Rastrelli, G., Lee, D.M., Forti, G., O'Connor, D.B., O'Neill, T.W., Pendleton, N., Bartfai, G., Boonen, S., Casanueva, F.F., Finn, J.D., Huhtaniemi, I.T., Kula, K., Punab, M., Vanderschueren, D., Rutter, M.K., Maggi, M., EMAS Study Group, 2014. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *The Journal of Sexual Medicine* **11**: 240–253.
- Cortes, C., Gavito, B., Ita, M.L., Valencia, J., Eguibar, J.R., 2005. Characterization of the spontaneous and gripping-induced immobility episodes on taiep rats. *Synapse* **58**: 95–101.
- Cortes, C., Ibarra-Hernández, J.M., Grados-Porro, E., Eguibar, J.R., 2022. Testicular androgens determining the incidence of spike-wave discharges in taiep rats: A model of H-ABC leukodystrophy. *Neuroscience Letters* **782**: 136684.
- Costa, A.L.C., Lopes-Cendes, I., Guerreiro, C.A.M., 2005. Seizure frequency during pregnancy and the puerperium. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* **88**: 148–149.
- Costa-Brito, A.R., Gonçalves, I., Santos, C.R.A., 2022. The brain as a source and a target of prolactin in mammals. *Neural Regeneration Research* **17**: 1695–1702.
- Costa-Brito, A.R., Quintela, T., Gonçalves, I., Duarte, A.C., Costa, A.R., Arosa, F.A., Cavaco, J.E., Lemos, M.C., Santos, C.R.A., 2021. The choroid plexus is an alternative source of prolactin to the rat brain. *Molecular Neurobiology* **58**: 1846–1858.
- Costanza, M., Pedotti, R., 2016. Prolactin: friend or foe in central nervous system autoimmune inflammation? *International Journal of Molecular Sciences* **17**: 2026.
- Costello, D.J., Eichler, A.F., Eichler, F.S., 2009. Leukodystrophies: classification, diagnosis, and treatment. *The Neurologist* **15**: 319–328.
- Couve, E., Cabello, J.F., Krsulovic, J., Roncagliolo, M., 1997. Binding of microtubules to transitional elements in oligodendrocytes of the myelin mutant taiep rat. *Journal of Neuroscience Research* **47**: 573–581.
- Cowie, A.T., Tindal, J.S., Benson, G.K., 1960. Pituitary grafts and milk secretion in hypophysectomized rats. *The Journal of Endocrinology* **21**: 115–123.
- Craiu, D., 2013. What is special about the adolescent (JME) brain? *Epilepsy & Behavior* **28**: Suppl 1, S45-51.

- Crew, R.C., Mark, P.J., Clarke, M.W., Waddell, B.J., 2016. Obesity disrupts the rhythmic profiles of maternal and fetal progesterone in rat pregnancy. *Biology of Reproduction* **95**: 55.
- Crunelli, V., Lőrincz, M.L., McCafferty, C., Lambert, R.C., Leresche, N., Di Giovanni, G., David, F., 2020. Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures. *Brain* **143**: 2341–2368.
- Curiel, J., Rodríguez Bey, G., Takanohashi, A., Bugiani, M., Fu, X., Wolf, N.I., Nmezi, B., Schiffmann, R., Bugaighis, M., Pierson, T., Helman, G., Simons, C., van der Knaap, M.S., Liu, J., Padiath, Q., Vanderver, A., 2017. TUBB4A mutations result in specific neuronal and oligodendrocytic defects that closely match clinically distinct phenotypes. *Human Molecular Genetics* **26**: 4506–4518.
- d’Hauterive, S.P., Close, R., Gridelet, V., Mawet, M., Nisolle, M., Geenen, V., 2022. Human chorionic gonadotropin and early embryogenesis: review. *International Journal of Molecular Sciences* **23**: 1380.
- D’Antuono, M., Inaba, Y., Biagini, G., D’Arcangelo, G., Tancredi, V., Avoli, M., 2006. Synaptic hyperexcitability of deep layer neocortical cells in a genetic model of absence seizures. *Genes, Brain, and Behavior* **5**: 73–84.
- De Santis, S., Bastiani, M., Droby, A., Kolber, P., Zipp, F., Pracht, E., Stoecker, T., Groppa, S., Roebroek, A., 2019. Characterizing microstructural tissue properties in multiple sclerosis with diffusion MRI at 7 T and 3 T: the impact of the experimental design. *Neuroscience* **403**: 17–26.
- Demarest, K.T., Riegle, G.D., Moore, K.E., 1986. The rapid “tonic” and the delayed “induction” components of the prolactin-induced activation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons following the systemic administration of prolactin. *Neuroendocrinology* **43**: 291–299.
- DeMaria, J.E., Lerant, A.A., Freeman, M.E., 1999. Prolactin activates all three populations of hypothalamic neuroendocrine dopaminergic neurons in ovariectomized rats. *Brain Research* **837**: 236–241.
- DeMaria, J.E., Livingstone, J.D., Freeman, M.E., 2000. Ovarian steroids influence the activity of neuroendocrine dopaminergic neurons. *Brain Research* **879**: 139–147.
- Depaulis, A., David, O., Charpier, S., 2016. The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies. *Journal of Neuroscience Methods* **260**: 159–174.
- Destexhe, A., Sejnowski, T.J., 2003. Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiological Reviews* **83**: 1401–1453.
- DeVito, W.J., 1988. Distribution of immunoreactive prolactin in the male and female rat brain: effects of hypophysectomy and intraventricular administration of colchicine. *Neuroendocrinology* **47**: 284–289.
- DeVito, W.J., Avakian, C., Stone, S., Ace, C.I., 1992. Estradiol increases prolactin synthesis and prolactin messenger ribonucleic acid in selected brain regions in the hypophysectomized female rat. *Endocrinology* **131**: 2154–2160.
- Di Carlo, R., Muccioli, G., Papotti, M., Bussolati, G., 1992. Characterization of prolactin receptor in human brain and choroid plexus. *Brain Research* **570**, 341–346.
- DiFrancesco, D., 2019. A brief history of pacemaking. *Frontiers in Physiology* **10**: 1–7.
- Diri, H., Karaca, Z., Tanriverdi, F., Unluhizarci, K., Kelestimur, F., 2016. Sheehan’s syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine* **51**: 22–31.

- Djahanbakhch, O., McNEILLY, A.S., Warner, P.M., Swanston, I.A., Baird, D.T., 1984. Changes in plasma levels of prolactin, in relation to those of FSH, oestradiol, androstenedione and progesterone around the preovulatory surge of LH in women. *Clinical Endocrinology* **20**: 463–472.
- Dobolyi, A., Oláh, S., Keller, D., Kumari, R., Fazekas, E.A., Csikós, V., Renner, É., Cservenák, M., 2020. Secretion and function of pituitary prolactin in evolutionary perspective. *Frontiers in Neuroscience* **14**: 1–16.
- Döhler, K.D., Wuttke, W., 1975. Changes with age in levels of serum gonadotropins, prolactin and gonadal steroids in prepubertal male and female rats. *Endocrinology* **97**: 898–907.
- Döhler, K.D., Wuttke, W., 1974. Serum LH, FSH, prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rats. *Endocrinology* **94**: 1003–1008.
- Donner, N., Bredewold, R., Maloumy, R., Neumann, I.D., 2007. Chronic intracerebral prolactin attenuates neuronal stress circuitries in virgin rats. *The European Journal of Neuroscience* **25**: 1804–1814.
- Doretto, M.C., Oliveira-e-Silva, M., Ferreira-Alves, D.L., Pires, S.G., Garcia-Cairasco, N., Reis, A.M., 2003. Effect of lactation on the expression of audiogenic seizures: association with plasma prolactin profiles. *Epilepsy Research* **54**: 109–121.
- Dourado, M., Cavalcanti, F., Vilar, L., Cantilino, A., 2020. Relationship between prolactin, chronic kidney disease, and cardiovascular risk. *International Journal of Endocrinology* **2020**: 9524839.
- Dravet, C., Roger, J., 1996. In memoriam, Henri Gastaut, 1915-1995. *Epilepsia* **37**: 410–415.
- Drenthen, G.S., Fonseca Wald, E.L.A., Backes, W.H., Debeij-Van Hall, M.H.J.A., Hendriksen, J.G.M., Aldenkamp, A.P., Vermeulen, R.J., Klinkenberg, S., Jansen, J.F.A., 2019. Lower myelin-water content of the frontal lobe in childhood absence epilepsy. *Epilepsia* **60**: 1689–1696.
- Dupouy, J.P., Coffigny, H., Magre, S., 1975. Maternal and foetal corticosterone levels during late pregnancy in rats. *Journal of Endocrinology* **65**: 347–352.
- Dutcher, S.K., 2001. The tubulin fraternity: alpha to eta. *Current Opinion in Cell Biology* **13**: 49–54.
- Duvilanski, B.H., Alvarez, M.P., Castrillón, P.O., Cano, P., Esquifino, A.I., 2003. Daily changes of GABA and taurine concentrations in various hypothalamic areas are affected by chronic hyperprolactinemia. *Chronobiology International* **20**: 271–284.
- Dweikat, I.M., Damsah, N., Khalaf, R., 2014. A distinct phenotype of childhood leukodystrophy presenting as absence seizure. *Journal of Pediatric Neurosciences* **9**: 63–65.
- Eguibar, J.R., Cortes, C., 2010. El mutante de mielina *taiep* como un modelo de crisis de ausencia. *Gaceta Médica de México* **146**: 11–18.
- Eguibar, J.R., Cortes, C., Ahumada-Juárez, J.C., Piazza, V., Hernandez Gonzalez, V.H., 2021. The myelin mutant *taiep* rat as a model for developmental brain disorders. En: *Diagnosis, Management and Modeling of Neurodevelopmental Disorders*; Martin, C.R., Preedy, V.R., Rajendram, R. (Eds.). Academic Press, pp. 557–566.
- Eguibar, J.R., Cortes, C., Hernandez, V.H., Lopez-Juarez, A., Piazza, V., Carmona, D., Kleinert-Altamirano, A., Morales-Campos, B., Salceda, E., Roncagliolo, M., 2024a. 4-aminopyridine improves evoked potentials and ambulation in the *taiep* rat: A

- model of hypomyelination with atrophy of basal ganglia and cerebellum. *PLoS One* **19**: e0298208.
- Eguibar, J.R., Cortes, C., Ibarra-Hernández, J.M., Trujillo Hernández, A., Hernandez, V.H., Piazza, V., 2024b. Sexual dimorphism in epilepsy. En: *Sexual Dimorphism in Health and Disease: From the Lab Bench to Clinical Investigations*; Morales Montor, J. (Ed.). Cambridge Scholars Publishing, United Kingdom, pp. 2–23.
- Eguibar, J.R., Cortes, C., Ugarte, A., León-Chavez, A., 2014. The myelin mutant rat *taiep* as a model of neuroimmunological disease. *Advances in Neuroimmune Biology* **5**: 9–17.
- Ehara, Y., Yen, S.S., Siler, T.M., 1975. Serum prolactin levels during puberty. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **121**: 995–997.
- Eiselsberg, F., 1937. Über frühkindliche familiäre diffuse Hirnsklerose. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* **58**: 702–725.
- Elsholtz, H.P., Lew, A.M., Albert, P.R., Sundmark, V.C., 1991. Inhibitory control of prolactin and Pit-1 gene promoters by dopamine. Dual signaling pathways required for D2 receptor-regulated expression of the prolactin gene. *The Journal of Biological Chemistry* **266**: 22919–22925.
- Emanuele, N.V., Jurgens, J.K., Halloran, M.M., Tentler, J.J., Lawrence, A.M., Kelley, M.R., 1992. The rat prolactin gene is expressed in brain tissue: detection of normal and alternatively spliced prolactin messenger RNA. *Molecular Endocrinology* **6**: 35–42.
- Erruo, W., Bilian, X., Weiqian, Y., Hui, L., Beisheng, W., 1992. Hormonal profile of the menstrual cycle in chinese women after tubal sterilization. *Contraception* **45**: 583–593.
- Esmer, C., Blanco Hernández, G., Saavedra Alanís, V., Reyes Vaca, J.G., Bravo Oro, A., 2017. Asociación entre la mutación homocigota c.318A>T en el exón 2 del gen EIF2B5 y la forma infantil de la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* **74**: 364–369.
- Esmer, C., Villegas-Aguilera, M., Morales-Ibarra, J.J., Bravo-Oro, A., 2016. Presentación atípica de la enfermedad de Alexander infantil sin macrocefalia. *Boletín Médico Del Hospital Infantil De Mexico* **73**: 196–201.
- Esquifino, A.I., García-Bonacho, M., Castrillón, P.O., Duvilanski, B.H., 2000. Effect of chronic hyperprolactinemia on daily changes of glutamate and aspartate concentrations in the median eminence and different hypothalamic areas of male rats. *Chronobiology International* **17**: 631–643.
- Esquifino, A.I., Pazo, D., Cutrera, R.A., Cardinali, D.P., 1999. Seasonally dependent effect of ectopic pituitary grafts on 24-hour rhythms in serum prolactin and gonadotropins in rats. *Chronobiology International* **16**: 451–460.
- Everett, J.W., 1954. Luteotrophic function of autografts of the rat hypophysis. *Endocrinology* **54**: 685–690.
- Fahie-Wilson, M.N., John, R., Ellis, A.R., 2005. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Annals of Clinical Biochemistry* **42**: 175–192.
- Faraoni, E.Y., Abeledo Machado, A.I., Pérez, P.A., Marcial López, C.A., Camilletti, M.A., Peña-Zanoni, M., Rulli, S.B., Gutiérrez, S., Díaz-Torga, G., 2020. Activin-inhibitory action on lactotrophs is decreased in lactotroph hyperplasia. *The Journal of Endocrinology* **244**: 415–429.
- Farooq, F., Molina, F.A., Hadwen, J., MacKenzie, D., Witherspoon, L., Osmond, M., Holcik, M., MacKenzie, A., 2011. Prolactin increases SMN expression and survival in a

- mouse model of severe spinal muscular atrophy via the STAT5 pathway. *The Journal of Clinical Investigation* **121**: 3042–3050.
- Farquhar, M.G., 1977. Secretion and crinophagy in prolactin cells. En: *Comparative Endocrinology of Prolactin, Advances in Experimental Medicine and Biology*; Dellmann, H.-D., Johnson, J.A., Klachko, D.M. (Eds.). Springer US, Boston, MA, pp. 37–94.
- Farquhar, M.G., Rinehart, J.F., 1954. Electron microscopic studies of the anterior pituitary gland of castrate rats. *Endocrinology* **54**: 516–541.
- Felman, K., Tappaz, M., 1989. GABAergic biochemical parameters of the tuberoinfundibular neurons following chronic hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* **49**: 580–585.
- Fernandez, L.M.J., Lüthi, A., 2020. Sleep Spindles: Mechanisms and Functions. *Physiological Reviews* **100**: 805–868.
- Fertuzinhos, S., Legué, E., Li, D., Liem, K.F., 2022. A dominant tubulin mutation causes cerebellar neurodegeneration in a genetic model of tubulinopathy. *Science Advances* **8**: eabf7262.
- Fiest, K.M., Sauro, K.M., Wiebe, S., Patten, S.B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D.L., Jetté, N., 2017. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* **88**: 296–303.
- Findeisen, P., Mühlhausen, S., Dempewolf, S., Hertzog, J., Zietlow, A., Carlomagno, T., Kollmar, M., 2014. Six subgroups and extensive recent duplications characterize the evolution of the eukaryotic tubulin protein family. *Genome Biology and Evolution* **6**: 2274–2288.
- Finn, B.P., Dattani, M.T., 2024. The molecular basis of hypoprolactinaemia. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* **25**: 967–983.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel Jr, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S., 2014. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* **55**: 475–482.
- Fisher, R.S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel Jr., J., 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* **46**: 470–472.
- Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I.E., Zuberi, S.M., 2017. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* **58**, 522–530.
- Flores-Espinosa, P., Méndez, I., Irlés, C., Olmos-Ortiz, A., Helguera-Repetto, C., Mancilla-Herrera, I., Ortuño-Sahagún, D., Goffin, V., Zaga-Clavellina, V., 2023. Immunomodulatory role of decidual prolactin on the human fetal membranes and placenta. *Frontiers in Immunology* **14**: 1212736.
- Forsyth, I.A., 1994. Comparative aspects of placental lactogens: structure and function. *Experimental and Clinical Endocrinology* **102**: 244–251.

- Frawley, L.S., Boockfor, F.R., 1991. Mammosomatotropes: presence and functions in normal and neoplastic pituitary tissue. *Endocrine Reviews* **12**: 337–355.
- Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G., 2000. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews* **80**: 1523–1631.
- Freeman, M.E., Smith, M.S., Nazian, S.J., Neill, J.D., 1974. Ovarian and hypothalamic control of the daily surges of prolactin secretion during pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology* **94**: 875–882.
- Fuxe, K., 1964. Cellular localization of monoamines in the median eminence and the infundibular stem of some mammals. *Zeitschrift Fur Zellforschung Und Mikroskopische Anatomie* **61**: 710–724.
- Fuxe, K., Hökfelt, T., Eneroth, P., Gustafsson, J.A., Skett, P., 1977. Prolactin-like immunoreactivity: localization in nerve terminals of rat hypothalamus. *Science* **196**: 899–900.
- Gala, R.R., 1990. The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in the rat. *Life Sciences* **46**: 1407–1420.
- Ganong, W.F., 2000. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* **27**: 422–427.
- Garduno-Robles, A., Alata, M., Piazza, V., Cortes, C., Eguibar, J.R., Pantano, S., Hernandez, V.H., 2020. MRI features in a rat model of H-ABC tubulinopathy. *Frontiers in Neuroscience* **14**: 1–12.
- Gässler, N., Peuschel, T., Pankau, R., 2000. Pediatric reference values of estradiol, testosterone, lutropin, follitropin and prolactin. *Clinical Laboratory* **46**: 553–560.
- Gastaut, H., 1970. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* **11**: 102–112.
- Gastaut, H., Caveness, W.F., Landolt, H., Lorentz de Hass, A.M., Magnus, O., Merlis, J.K., Pond, D.A., Radermecker, J., Storm van Leeuwen, W., 1964. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* **5**: 297–306.
- Gattereau, A., Vézina, J., Rousseau, S., Biemann, P., 1990. Hyperprolactinemia and temporal lobe epilepsy in a woman: concomitant and persistent prolactin suppression and temporal lobe epilepsy relief. *Journal of Endocrinological Investigation* **13**: 247–249.
- Gavazzi, F., Charsar, B., Hamilton, E., Eler, J.A., Patel, V., Woidill, S., Sevagamoorthy, A., Helman, G., Schmidt, J., Pizzino, A., Muirhead, K., Takanohashi, A., Bonkowsky, J.L., Meyerhoffer, K., Simons, C., Doi, H., Satoko, M., Matsumoto, N., Delgado, M.R., Sanchez-Castillo, M., Wang, J., de Carvalho, D.R., Tournev, I., Chamova, T., Jordanova, A., Clegg, N.J., Nicita, F., Bertini, E., Teng, M., Williams, D., Tonduti, D., Houlden, H., Stellingwerff, M., Wassmer, E., Garcia-Cazorla, A., Bernard, G., Mirchi, A., Toutounchi, H., Wolf, N.I., van der Knaap, M.S., Shults, J., Adang, L.A., Vanderver, A.L., 2025. The natural history of variable subtypes in pediatric-onset TUBB4A-related leukodystrophy. *Molecular Genetics and Metabolism* **144**: 109048.
- GBD 2016 Epilepsy Collaborators, 2019. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology* **18**: 357–375.

- Georgescu, T., Ladyman, S.R., Brown, R.S.E., Grattan, D.R., 2020. Acute effects of prolactin on hypothalamic prolactin receptor expressing neurones in the mouse. *Journal of Neuroendocrinology* **32**: e12908.
- Georgescu, T., Swart, J.M., Grattan, D.R., Brown, R.S.E., 2021. The prolactin family of hormones as regulators of maternal mood and behavior. *Frontiers in Global Women's Health* **2**: 1–16.
- Gershengorn, M.C., Marcus-Samuels, B.E., Geras, E., 1979. Estrogens increase the number of thyrotropin-releasing hormone receptors on mammatropic cells in culture. *Endocrinology* **105**: 171–176.
- Goodman, H.M., 2009. Hormonal control of pregnancy and lactation. En: *Basic Medical Endocrinology*; Goodman, H.M. (Ed.). Academic Press, San Diego, pp. 277–301.
- Goodson, H.V., Jonasson, E.M., 2018. Microtubules and microtubule-associated proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **10**: a022608.
- Gordon, H.B., Letsou, A., Bonkowsky, J.L., 2014. The leukodystrophies. *Seminars in Neurology* **34**: 312–320.
- Goudreau, J.L., Lindley, S.E., Lookingland, K.J., Moore, K.E., 1992. Evidence that hypothalamic periventricular dopamine neurons innervate the intermediate lobe of the rat pituitary. *Neuroendocrinology* **56**: 100–105.
- Gowers, W.R., 1881. Course of epilepsy. En: *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes, Symptoms & Treatment*. William Wood & Company, New York, pp. 157–164.
- Grattan, D., Le Tissier, P., 2015. Hypothalamic control of prolactin secretion, and the multiple reproductive functions of prolactin. En: *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*; Plant, T.M., Zeleznik, A.J. (Eds.). Academic Press, pp. 469–526.
- Grattan, D.R., 2015. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *Journal of Endocrinology* **226**: T101-122.
- Grattan, D.R., 2001. The actions of prolactin in the brain during pregnancy and lactation. *Progress in Brain Research* **133**: 153–171.
- Grattan, D.R., Kokay, I.C., 2008. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *Journal of Neuroendocrinology* **20**: 752–763.
- Gregerson, K.A., 2006. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. En: *Knobil and Neill's physiology of reproduction*. Academic Press, pp. 1703–1726.
- Gregerson, K.A., 2003. Functional expression of the dopamine-activated K⁺ current in lactotrophs during the estrous cycle in female rats. *Endocrine* **20**: 67–74.
- Gregerson, K.A., Golesorkhi, N., Chuknyiska, R., 1994. Stimulation of prolactin release by dopamine withdrawal: role of membrane hyperpolarization. *The American Journal of Physiology* **267**: 781–788.
- Gregg, C., Shikar, V., Larsen, P., Mak, G., Chojnacki, A., Yong, V.W., Weiss, S., 2007. White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. *The Journal of Neuroscience* **27**: 1812–1823.
- Grosso, S., Galimberti, D., Vezzosi, P., Farnetani, M., Di Bartolo, R.M., Bazzotti, S., Morgese, G., Balestri, P., 2005. Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia* **46**: 1796–1801.
- Grünwald, R.A., Aliberti, V., Panayiotopoulos, C.P., 1992. Exacerbation of typical absence seizures by progesterone. *Seizure* **1**: 137–138.
- Gunnet, J.W., Freeman, M.E., 1983. The mating-induced release of prolactin: a unique neuroendocrine response. *Endocrine Reviews* **4**: 44–61.

- Gurbanova, A.A., Aker, R., Berkman, K., Onat, F.Y., van Rijn, C.M., van Lujtelaar, G., 2006. Effect of systemic and intracortical administration of phenytoin in two genetic models of absence epilepsy. *British Journal of Pharmacology* **148**: 1076–1082.
- Guyda, H.J., Friesen, H.G., 1973. Serum prolactin levels in humans from birth to adult life. *Pediatric Research* **7**: 534–540.
- Haidenberg-David, F., Sidauy-Adissi, J., Moscona-Nissan, A., Jonguitud-Zumaya, E., Fugarolas-Morinelli, M., Martinez-Mendoza, F., Taniguchi-Ponciano, K., Marrero-Rodríguez, D., Mercado, M., 2024. Overview of hyperprolactinemia: general approach and reproductive health implications. *Archives of Medical Research* **55**: 103102.
- Hanaya, R., Sasa, M., Ujihara, H., Fujita, Y., Amano, T., Matsubayashi, H., Serikawa, T., Uozumi, T., 1995. Effect of antiepileptic drugs on absence-like seizures in the tremor rat. *Epilepsia* **36**: 938–942.
- Hare, E.H., 1962. Masturbatory insanity: the history of an idea. *The Journal of Mental Science* **108**: 1–25.
- Harvey, S., Shahwan, A., 2023. Typical absence seizures in children: Review with focus on EEG predictors of treatment response and outcome. *Seizure* **110**: 1–10.
- Hayashi, T., Nakamura, M., Ichiba, M., Matsuda, M., Kato, M., Shiokawa, N., Shimo, H., Tomiyasu, A., Mori, S., Tomiyasu, Y., Ishizuka, T., Inamori, Y., Okamoto, Y., Umehara, F., Arimura, K., Nakabeppu, Y., Sano, A., 2011. Adult-type metachromatic leukodystrophy with compound heterozygous ARSA mutations: a case report and phenotypic comparison with a previously reported case. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **65**: 105–108.
- Hernández, E.S., 2021. Caracterización de las crisis de ausencia en la rata taiep hembra adulta bajo la administración central de prolactina (Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.
- Hernandez, V.H., Kleinert-Altamirano, A.P.I., Garduno-Robles, A., González-Vega, A., Piazza, V., 2019. Hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y cerebelo, primer caso de tubulinopatía B4A confirmado en México. *Revista Mexicana de Neurociencia* **S1**: S59.
- Herzog, A.G., Klein, P., Ransil, B.J., 1997. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* **38**: 1082–1088.
- Hirsch, E., French, J., Scheffer, I.E., Bogacz, A., Alsaadi, T., Sperling, M.R., Abdulla, F., Zuberi, S.M., Trinka, E., Specchio, N., Somerville, E., Samia, P., Riney, K., Nababout, R., Jain, S., Wilmshurst, J.M., Auvin, S., Wiebe, S., Perucca, E., Moshé, S.L., Tinuper, P., Wirrell, E.C., 2022. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia* **63**, 1475–1499.
- Hoeffler, J.P., Boockfor, F.R., Frawley, L.S., 1985. Ontogeny of prolactin cells in neonatal rats: initial prolactin secretors also release growth hormone. *Endocrinology* **117**: 187–195.
- Hoff, K.J., Neumann, A.J., Moore, J.K., 2022. The molecular biology of tubulinopathies: Understanding the impact of variants on tubulin structure and microtubule regulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience* **16**: 1023267.
- Hoffmann, T., Penel, C., Ronin, C., 1993. Glycosylation of human prolactin regulates hormone bioactivity and metabolic clearance. *Journal of Endocrinological Investigation* **16**: 807–816.

- Holmgren, B., Urbá-Holmgren, R., Riboni, L., C Vega-SaenzdeMiera, E., 1989. Sprague-Dawley rat mutant with tremor, ataxia, tonic immobility episodes, epilepsy and paralysis. *Laboratory Animal Science* **39**: 226–228.
- Holt, R.I.G., 2008. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *Journal of Psychopharmacology* **22**: 28–37.
- Hooghe-Peters, E.L., Belayew, A., Herregodts, P., Velkeniers, B., Smets, G., Martial, J.A., Vanhaelst, L., 1988. Discrepancy between prolactin (PRL) messenger ribonucleic acid and PRL content in rat fetal pituitary cells: possible role of dopamine. *Molecular Endocrinology* **2**: 1163–1168.
- Horseman, N.D., 1987. Models of prolactin action in nonmammalian vertebrates. En: *Actions of Prolactin in the Brain*; Rillema, J.A. (Ed.). CRC Press, Estados Unidos de América, pp. 41–67.
- Horseman, N.D., Gregerson, K.A., 2016. Prolactin. En: *Endocrinology: adult and pediatric*. W.B. Saunders, Estados Unidos de América, pp. 91–103.
- Horseman, N.D., Gregerson, K.A., 2014. Prolactin actions. *Journal of Molecular Endocrinology* **52**, 95–106.
- Horseman, N.D., Zhao, W., Montecino-Rodriguez, E., Tanaka, M., Nakashima, K., Engle, S.J., Smith, F., Markoff, E., Dorshkind, K., 1997. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *The EMBO journal* **16**: 6926–6935.
- Huang, G.Z., Woolley, C.S., 2012. Estradiol acutely suppresses inhibition in the hippocampus through a sex-specific endocannabinoid and mGluR-dependent mechanism. *Neuron* **74**: 801–808.
- Huguenard, J.R., 1996. Low-threshold calcium currents in central nervous system neurons. *Annual Review of Physiology* **58**: 329–348.
- Hunzicker-Dunn, M., Mayo, K., 2015. Gonadotropin signaling in the ovary. En: *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*; Plant, T.M., Zeleznik, A.J. (Eds.). Academic Press, San Diego, pp. 895–945.
- Ibarra, J.M., 2022. Participación del núcleo reticular talámico en la generación de las descargas espiga-onda en ratas taiep adultas (Tesis de Doctorado en Ciencias Fisiológicas). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.
- Ikegawa, T., Osada, K., Ikeda, A., Tsuyusaki, Y., Tsuji, M., Iai, M., Aida, N., Kurosawa, K., Matsumoto, N., Goto, T., 2025. Clinical characteristics and radiological features of tubulinopathy: a single-center retrospective study in Japan. *Brain & Development* **47**: 104356.
- Ingram, C.D., Bicknell, R.J., Mason, W.T., 1986. Intracellular recordings from bovine anterior pituitary cells: modulation of spontaneous activity by regulators of prolactin secretion. *Endocrinology* **119**: 2508–2518.
- Ioachimescu, A.G., Kelestimur, F., 2024. Drug induced hypoprolactinemia. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* **25**: 1003–1011.
- Iranmanesh, A., Mulligan, T., Veldhuis, J.D., 1999. Mechanisms subserving the physiological nocturnal relative hypoprolactinemia of healthy older men: dual decline in prolactin secretory burst mass and basal release with preservation of pulse duration, frequency, and interpulse interval--a General Clinical Research Center study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **84**: 1083–1090.

- Isaksson, I.-M., Theodorsson, A., Theodorsson, E., Strom, J.O., 2011. Methods for 17 β -oestradiol administration to rats. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **71**: 583–592.
- Ishida, M., Mitsui, T., Yamakawa, K., Sugiyama, N., Takahashi, W., Shimura, H., Endo, T., Kobayashi, T., Arita, J., 2007. Involvement of cAMP response element-binding protein in the regulation of cell proliferation and the prolactin promoter of lactotrophs in primary culture. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **293**: 1529-E1537.
- Jahnsen, H., Llinás, R., 1984. Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. *Journal of Physiology* **349**: 227–247.
- Jailer, J.W., Longson, D., 1957. Hormonal changes during pregnancy. *The Surgical Clinics of North America* **37**, 341–352.
- Jarre, G., Guillemain, I., Deransart, C., Depaulis, A., 2017. Genetic models of absence epilepsy in rats and mice. En: *Models of Seizures and Epilepsy*; Pitkänen, A., Buckmaster, P.S., Galanopoulou, A.S., Moshé, S.L. (Eds.), (Segunda Edición). Academic Press, pp. 455–471.
- Javorsky, B.R., Aron, D.C., Findling, J.W., Tyrrell, J.B., 2012. Hipotálamo y glándula hipófisis. En: *Endocrinología básica y clínica*; Gardner, D.G., Shoback, D. (Eds.). McGrawHill Interamericana Editores, México, pp. 65–114.
- Jelin, A.C., Vora, N., 2018. Whole exome sequencing: applications in prenatal genetics. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* **45**: 69–81.
- Josimovich, J.B., Lavenhar, M.A., Devanesan, M.M., Sesta, H.J., Wilchins, S.A., Smith, A.C., 1987. Heterogeneous distribution of serum prolactin values in apparently healthy young women, and the effects of oral contraceptive medication. *Fertility and Sterility* **47**: 785–791.
- Kadiri, S.K., Tiwari, P., Khobragade, D.S., B S, D.G., Rout, S.K., 2025. Neuroendocrine effects of hyperprolactinemia: focus on dopamine and serotonin systems. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets* **30**: 1–13.
- Kanematsu, S., Kishi, K., Mikami, S., 1979. Rise of plasma prolactin and changes in fine structure of the anterior hypophysis after pituitary stalk section in rats. *Endocrinology* **105**: 427–430.
- Kanematsu, S., Sawyer, C.H., 1973. Elevation of plasma prolactin after hypophysial stalk section in the rat. *Endocrinology* **93**: 238–241.
- Karoly, P.J., Rao, V.R., Gregg, N.M., Worrell, G.A., Bernard, C., Cook, M.J., Baud, M.O., 2021. Cycles in epilepsy. *Nature Review Neurology* **17**: 267–284.
- Kaufman, S., Mackay, B.J., Scott, J.Z., 1981. Daily water and electrolyte balance in chronically hyperprolactinaemic rats. *The Journal of Physiology* **321**: 11–19.
- Kaupila, A., Chatelain, P., Kirkinen, P., Kivinen, S., Ruokonen, A., 1987. Isolated prolactin deficiency in a woman with puerperal alactogenesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **64**: 309–312.
- Keays, D.A., Tian, G., Poirier, K., Huang, G.-J., Siebold, C., Cleak, J., Oliver, P.L., Fray, M., Harvey, R.J., Molnár, Z., Piñon, M.C., Dear, N., Valdar, W., Brown, S.D.M., Davies, K.E., Rawlins, J.N.P., Cowan, N.J., Nolan, P., Chelly, J., Flint, J., 2007. Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell* **128**: 45–57.

- Kellner, R., Buckman, M.T., Fava, G.A., Pathak, D., 1984. Hyperprolactinemia, distress, and hostility. *American Journal of Psychiatry* **141**: 759–763.
- Kevelam, S.H., Steenweg, M.E., Srivastava, S., Helman, G., Naidu, S., Schiffmann, R., Blaser, S., Vanderver, A., Wolf, N.I., van der Knaap, M.S., 2016. Update on leukodystrophies: a historical perspective and adapted definition. *Neuropediatrics* **47**: 349–354.
- Khan, S., Nobili, L., Khatami, R., Loddenkemper, T., Cajochen, C., Dijk, D.-J., Eriksson, S.H., 2018. Circadian rhythm and epilepsy. *Lancet Neurology* **17**: 1098–1108.
- Khodiyar, V.K., Maltais, L.J., Ruef, B.J., Sneddon, K.M.B., Smith, J.R., Shimoyama, M., Cabral, F., Dumontet, C., Dutcher, S.K., Harvey, R.J., Lafanechère, L., Murray, J.M., Nogales, E., Piquemal, D., Stanchi, F., Povey, S., Lovering, R.C., 2007. A revised nomenclature for the human and rodent alpha-tubulin gene family. *Genomics* **90**: 285–289.
- Knowles, J.K., Xu, H., Soane, C., Batra, A., Saucedo, T., Frost, E., Tam, L.T., Fraga, D., Ni, L., Villar, K., Talmi, S., Huguenard, J.R., Monje, M., 2022. Maladaptive myelination promotes generalized epilepsy progression. *Nature Neuroscience* **25**: 596–606.
- Knuutinen, O.A., Oikarainen, J.H., Suo-Palosaari, M.H., Kangas, S.M., Rahikkala, E.J., Pokka, T.M.-L., Moilanen, J.S., Hinttala, R.M.L., Vieira, P.M., Uusimaa, J.M., 2021. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of paediatric genetic white matter disorders in Northern Finland. *Developmental Medicine and Child Neurology* **63**: 1066–1074.
- Kohmoto, K., Tsunasawa, S., Sakiyama, F., 1984. Complete amino acid sequence of mouse prolactin. *European Journal of Biochemistry* **138**: 227–237.
- Kokay, I.C., Wyatt, A., Phillipps, H.R., Aoki, M., Ectors, F., Boehm, U., Grattan, D.R., 2018. Analysis of prolactin receptor expression in the murine brain using a novel prolactin receptor reporter mouse. *Journal of Neuroendocrinology* **30**: 1–45.
- Kovács, Z., Lakatos, R.K., Barna, J., Dobolyi, Á., 2017. Absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rat mothers. *Brain Research* **1657**: 368–376.
- Krsulovic, J., Couve, E., Roncagliolo, M., 1999. Dysmyelination, demyelination and reactive astrogliosis in the optic nerve of the taiep rat. *Biological Research* **32**: 253–262.
- Krysiak, R., Kowalcze, K., Okopień, B., 2020. Sexual function and depressive symptoms in young women with hypoprolactinaemia. *Clinical Endocrinology* **93**: 482–488.
- Krysko, K.M., Rutatangwa, A., Graves, J., Lazar, A., Waubant, E., 2020. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology* **77**: 327–338.
- La Neve, A., Boero, G., Francavilla, T., Plantamura, M., De Agazio, G., Specchio, L.M., 2015. Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurological Sciences* **36**: 79–83.
- Lai, Z., Roos, P., Olsson, Y., Larsson, C., Nyberg, F., 1992. Characterization of prolactin receptors in human choroid plexus. *Neuroendocrinology* **56**: 225–233.
- Laidlaw, J., 1956. Catamenial epilepsy. *Lancet* **271**: 1235–1237.
- Lamberts, S.W., Macleod, R.M., 1990. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. *Physiological Reviews* **70**: 279–318.
- Landas, S., Thompson, S.A., Lewis, R., Stamler, J.F., Raizada, M.K., Phillips, M.I., 1982. Uptake of prolactin from cerebrospinal fluid in rat brain. *Neuropeptides* **3**, 173–179.

- Langer-Gould, A., Huang, S.M., Gupta, R., Leimpeter, A.D., Greenwood, E., Albers, K.B., Van Den Eeden, S.K., Nelson, L.M., 2009. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* **66**: 958–963.
- Larsen, C.M., Grattan, D.R., 2012. Prolactin, neurogenesis, and maternal behaviors. *Brain, Behavior, and Immunity* **26**: 201–209.
- Lauritzen, G.K., Lundholm, I.L.H., 1931. Schilder's disease: report of a case. *Archives of Neurology & Psychiatry* **25**: 1233–1262.
- Leandro-García, L.J., Leskelä, S., Landa, I., Montero-Conde, C., López-Jiménez, E., Letón, R., Cascón, A., Robledo, M., Rodríguez-Antona, C., 2010. Tumoral and tissue-specific expression of the major human β -tubulin isotypes. *Cytoskeleton* **67**: 214–223.
- Lehmann, H.C., Compston, A., Hartung, H.-P., 2018. 150th anniversary of clinical description of multiple sclerosis: Leopold Ordenstein's legacy. *Neurology* **90**: 1011–1016.
- Leistner, C., Menke, A., 2020. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handbook of Clinical Neurology* **175**: 55–64.
- Leitch, B., 2024. Molecular mechanisms underlying the generation of absence seizures: identification of potential targets for therapeutic intervention. *International Journal of Molecular Sciences* **25**: 9821.
- Leitgeb, E.P., Šterk, M., Petrijan, T., Gradišnik, P., Gosak, M., 2020. The brain as a complex network: assessment of EEG-based functional connectivity patterns in patients with childhood absence epilepsy. *Epileptic Disorders* **22**: 519–530.
- Lennox, W.G., Lennox, M.A., 1960. Petit mal triad. En: *Epilepsy and related disorders*. J. & A. Churchill Ltd, Gran Bretaña, pp. 66–173.
- Lesca, G., Vanier, M.T., Creisson, E., Bendelac, N., Hainque, B., Ollagnon-Roman, E., Aubourg, P., 2005. [X-linked adrenoleukodystrophy in a female proband: clinical presentation, biological diagnosis and family consequences]. *Archives De Pediatrie* **12**: 1237–1240.
- Levine, J.E., 2015. Neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. En: *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*; Plant, T.M., Zeleznik, A.J. (Eds.), (Cuarta edición). Academic Press, San Diego, pp. 1199–1257.
- Li, C., Chen, P., Smith, M.S., 1999. Neural populations in the rat forebrain and brainstem activated by the suckling stimulus as demonstrated by cFos expression. *Neuroscience* **94**: 117–129.
- Li, C.H., 1980. The chemistry of prolactin. En: *Prolactin*; Li, C.H. (Ed.). Academic Press, California, pp. 1–36.
- Li, C.H., 1976. Studies on pituitary lactogenic hormone. The primary structure of the porcine hormone. *International Journal of Peptide and Protein Research* **8**: 205–224.
- Li, C.H., Js, D., Tb, L., Kd, S., Ya, P., 1970. Studies on pituitary lactogenic hormone XXX. The primary structure of the sheep hormone. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **141**: 705–737.
- Liongue, C., Ward, A.C., 2007. Evolution of class I cytokine receptors. *BMC Evolutionary Biology* **7**: 120.
- Liu, X.-B., Coble, J., van Luijtelaaar, G., Jones, E.G., 2007. Reticular nucleus-specific changes in alpha3 subunit protein at GABA synapses in genetically epilepsy-prone

- rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**: 12512–12517.
- Lledo, P.M., Legendre, P., Israel, J.M., Vincent, J.D., 1990. Dopamine inhibits two characterized voltage-dependent calcium currents in identified rat lactotroph cells. *Endocrinology* **127**: 990–1001.
- Locatelli, V., Apud, J.A., Gudelsky, G.A., Cocchi, D., Masotto, C., Casanueva, F., Racagni, G., Müller, E.E., 1985. Prolactin in cerebrospinal fluid increases the synthesis and release of hypothalamic γ -aminobutyric acid. *Journal of Endocrinology* **106**: 323–328.
- Login, I.S., MacLeod, R.M., 1977. Prolactin in human and rat serum and cerebrospinal fluid. *Brain Research* **132**: 477–483.
- Long, J.A., Evans, H.M., 1922. The normal oestrous cycle. En: *The Oestrous Cycle in the Rat and Its Associated Phenomena*. University of California Press, California, pp. 17–49.
- Lopez-Juarez, A., Gonzalez-Vega, A., Kleinert-Altamirano, A., Piazza, V., Garduno-Robles, A., Alata, M., Villaseñor-Mora, C., Eguibar, J.R., Cortes, C., Padierna, L.C., Hernandez, V.H., 2020. Auditory impairment in H-ABC tubulinopathy. *Journal of Comparative Neurology* **529**: 957–968.
- Luhmann, H.J., Mittmann, T., van Luijtelaaar, G., Heinemann, U., 1995. Impairment of intracortical GABAergic inhibition in a rat model of absence epilepsy. *Epilepsy Research* **22**: 43–51.
- Lunn, K.F., Clayton, M.K., Duncan, I.D., 1997. The temporal progression of the myelination defect in the taiep rat. *Journal of Neurocytology* **26**: 267–281.
- Lüttjohann, A., Schoffelen, J.-M., van Luijtelaaar, G., 2014. Termination of ongoing spike-wave discharges investigated by cortico–thalamic network analyses. *Neurobiology of Disease* **70**: 127–137.
- Lüttjohann, A., van Luijtelaaar, G., 2022. The role of thalamic nuclei in genetic generalized epilepsies. *Epilepsy Research* **182**: 106918.
- Lüttjohann, A., van Luijtelaaar, G., 2015. Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Frontiers in Physiology* **6**: 16.
- Lyons, D.J., Hellysaz, A., Broberger, C., 2012. Prolactin regulates tuberoinfundibular dopamine neuron discharge pattern: novel feedback control mechanisms in the lactotrophic axis. *The Journal of Neuroscience* **32**: 8074–8083.
- Lyons, W.R., 1937. The preparation and assay of mammotropin. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **5**: 198–209.
- Machado, R.B., Rocha, M.R., Suchecki, D., 2017. Brain prolactin is involved in stress-induced REM sleep rebound. *Hormones and Behavior* **89**: 38–47.
- Machado, R.B., Suchecki, D., 2016. Neuroendocrine and Peptidergic Regulation of Stress-Induced REM Sleep Rebound. *Frontiers in Endocrinology* **7**: 163.
- Machado, R.B., Tufik, S., Suchecki, D., 2008. Chronic stress during paradoxical sleep deprivation increases paradoxical sleep rebound: association with prolactin plasma levels and brain serotonin content. *Psychoneuroendocrinology* **33**: 1211–1224.
- MacLeod, R.M., Abad, A., Eidson, L.H., 1969. In vivo effect of sex hormones on the in vitro synthesis of prolactin and growth hormone in normal and pituitary tumor-bearing rats. *Endocrinology* **84**: 1475–1483.

- MacLeod, R.M., Fontham, E.H., Lehmeyer, J.E., 1970. Prolactin and growth hormone production as influenced by catecholamines and agents that affect brain catecholamines. *Neuroendocrinology* **6**: 283–294.
- Macotela, Y., Aguilar, M.B., Guzmán-Morales, J., Rivera, J.C., Zermeño, C., López-Barrera, F., Nava, G., Lavalle, C., Martínez de la Escalera, G., Clapp, C., 2006. Matrix metalloproteases from chondrocytes generate an antiangiogenic 16 kDa prolactin. *Journal of Cell Science* **119**: 1790–1800.
- Macotela, Y., Triebel, J., Clapp, C., 2020. Time for a new perspective on prolactin in metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **31**: 276–286.
- Mahdih, N., Soveizi, M., Tavasoli, A.R., Rabbani, A., Ashrafi, M.R., Kohlschütter, A., Rabbani, B., 2021. Genetic testing of leukodystrophies unraveling extensive heterogeneity in a large cohort and report of five common diseases and 38 novel variants. *Scientific Reports* **11**: 3231.
- Maillard, C., Roux, C.J., Charbit-Henrion, F., Steffann, J., Laquerriere, A., Quazza, F., Buisson, N.B., 2023. Tubulin mutations in human neurodevelopmental disorders. *Seminars in Cell & Developmental Biology* **137**: 87–95.
- Mak, G.K., Weiss, S., 2010. Paternal recognition of adult offspring mediated by newly generated CNS neurons. *Nature Neuroscience* **13**: 753–758.
- Mann, P.E., Bridges, R.S., 2002. Prolactin receptor gene expression in the forebrain of pregnant and lactating rats. *Brain Research. Molecular Brain Research* **105**: 136–145.
- Marcus, E.M., Watson, C.W., 1966. Bilateral synchronous spike wave electrographic patterns in the cat. Interaction of bilateral cortical foci in the intact, the bilateral cortical-callosal, and adiencephalic preparation. *Archives of Neurology* **14**: 601–610.
- Marcus, E.M., Watson, C.W., 1964. Reproduction in isolated cortex of cat brain of bilateral synchronous and symmetrical spike and slow wave pattern resembling petit mal. *Transactions of the American Neurological Association* **89**: 221–222.
- Markianos, M., Koutsis, G., Evangelopoulos, M.E., Mandellos, D., Sfagos, C., 2010. Serum and cerebrospinal fluid prolactin levels in male and female patients with clinically-isolated syndrome or relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neuroendocrinology* **22**: 503–508.
- Matricardi, S., Verrotti, A., Chiarelli, F., Cerminara, C., Curatolo, P., 2014. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatric Neurology* **50**: 205–212.
- Matsuda, J., Vanier, M.T., Saito, Y., Suzuki, K., Suzuki, K., 2001. Dramatic phenotypic improvement during pregnancy in a genetic leukodystrophy: estrogen appears to be a critical factor. *Human Molecular Genetics* **10**: 2709–2715.
- Meeren, H.K.M., Pijn, J.P.M., Van Luijtelaa, E.L.J.M., Coenen, A.M.L., Lopes da Silva, F.H., 2002. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *The Journal of Neuroscience* **22**: 1480.
- Meerlo, P., Pragt, B.J., Daan, S., 1997. Social stress induces high intensity sleep in rats. *Neuroscience Letters* **225**: 41–44.
- Meites, J., 1988. Prolactin. En: *Endocrinology - People and Ideas*; McCann, S.M. (Ed.). American Physiological Society, Estados Unidos de América, pp. 117–147.
- Mejía-Santos, F., Ruiz-García, M., Hernández-Antúnez, B.G., 2011. Perfil clínico y por imagen de una serie de casos de leucodistrofia - Experiencia de veinte años en el Instituto Nacional de Pediatría. *Revista Mexicana de Neurociencia* **12**: 108.

- Mellado, S., Moreno-Ruiz, B., Expósito, S., Fernández, M., Martín, E.D., 2022. Prolactin Reduces Hippocampal Parvalbumin and GABAA Receptor Expression in Female Mice. *Neuroendocrinology* **112**: 796–806.
- Melmed, S., Casanueva, F.F., Hoffman, A.R., Kleinberg, D.L., Montori, V.M., Schlechte, J.A., Wass, J.A.H., Endocrine Society, 2011. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **96**: 273–288.
- Millett, D., 2010. A history of seizures and epilepsies: from the falling disease to dysrhythmias of the brain. *Handbook of Clinical Neurology* **95**: 387–400.
- Mittra, I., 1980. A novel “cleaved prolactin” in the rat pituitary: part I biosynthesis, characterization and regulatory control. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **95**: 1750–1759.
- Mödersheim, T.A.E., Gorba, T., Pathipati, P., Kokay, I.C., Grattan, D.R., Williams, C.E., Scheepens, A., 2007. Prolactin is involved in glial responses following a focal injury to the juvenile rat brain. *Neuroscience* **145**: 963–973.
- Molaie, M., Culebras, A., Miller, M., 1986. Effect of interictal epileptiform discharges on nocturnal plasma prolactin concentrations in epileptic patients with complex partial seizures. *Epilepsia* **27**: 724–728.
- Molina-Salinas, G., Rivero-Segura, N.A., Cabrera-Reyes, E.A., Rodríguez-Chávez, V., Langley, E., Cerbon, M., 2021. Decoding signaling pathways involved in prolactin-induced neuroprotection: A review. *Frontiers in Neuroendocrinology* **61**: 100913.
- Molina-Salinas, G., Rodríguez-Chávez, V., Langley, E., Cerbon, M., 2023. Prolactin-induced neuroprotection against excitotoxicity is mediated via PI3K/AKT and GSK3 β /NF- κ B in primary cultures of hippocampal neurons. *Peptides* **166**: 171037.
- Molitch, M.E., 2002. Prolactin. En: *The Pituitary*; Melmed, S. (Ed.). Sheridan Books, USA, pp. 119–171.
- Möller, J.R., Durr, P.G., Quarles, R.H., Duncan, I.D., 1997. Biochemical analysis of myelin proteins in a novel neurological mutant: the taiep rat. *Journal of Neurochemistry* **69**: 773–779.
- Morales, T., Lorenson, M., Walker, A.M., Ramos, E., 2014. Both prolactin (PRL) and a molecular mimic of phosphorylated PRL, S179D-PRL, protect the hippocampus of female rats against excitotoxicity. *Neuroscience* **258**: 211–217.
- Morris, C.J., Aeschbach, D., Scheer, F.A.J.L., 2012. Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology* **349**: 91–104.
- Morse, E., Giblin, K., Chung, M.H., Dohle, C., Berg, A.T., Blumenfeld, H., 2019. Historical trend toward improved long-term outcome in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Research* **152**: 7–10.
- Murphy, B.D., Rajkumar, K., 1985. Prolactin as a luteotrophin. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **63**: 257–264.
- Murray, T.J., 2005. The contribution of J.M. Charcot - 1868. En: *Multiple sclerosis: the history of a disease*; Murray, T.J. (Ed.). Demos Medical Publishing, New York, pp. 103–137.
- Naef, L., Woodside, B., 2007. Prolactin/leptin interactions in the control of food intake in rats. *Endocrinology* **148**: 5977–5983.
- Nagano, M., Kelly, P.A., 1994. Tissue distribution and regulation of rat prolactin receptor gene expression. Quantitative analysis by polymerase chain reaction. *The Journal of Biological Chemistry* **269**: 13337–13345.

- Nahhas, N., Conant, A., Hamilton, E., Curiel, J., Simons, C., van der Knaap, M., Vanderver, A., 2016. TUBB4A-Related Leukodystrophy. En: *GeneReviews*; Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J., Stephens, K., Amemiya, A. (Eds.). University of Washington, Seattle, Seattle.
- Nakajima, S.T., McAuliffe, T., Gibson, M., 1990. The 24-hour pattern of the levels of serum progesterone and immunoreactive human chorionic gonadotropin in normal early pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **71**: 345–353.
- Nakamura, R.M., Yela, D.A., Santos, A.C., Ribas, B.C., Silva, P.H.R.E., Motta, B.N., Rezende, G.P., Benetti-Pinto, C.L., 2025. Depression, anxiety, sexual function and quality of life in women with hyperprolactinemia. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia* **47**: 1–5.
- National Research Council, 2011. Guide for the care and use of laboratory animals, Eight edition. ed. National Academies Press, Washington, D.C.
- Nave, K.-A., Werner, H.B., 2014. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* **30**: 503–533.
- Neill, J.D., 1972. Sexual differences in the hypothalamic regulation of prolactin secretion. *Endocrinology* **90**: 1154–1159.
- Neill, J.D., 1970. Effect of “stress” on serum prolactin and luteinizing hormone levels during the estrous cycle of the rat. *Endocrinology* **87**: 1192–1197.
- Neill, J.D., Freeman, M.E., Tillson, S.A., 1971. Control of the proestrus surge of prolactin and luteinizing hormone secretion by estrogens in the rat. *Endocrinology* **89**: 1448–1453.
- Neligan, A., Hauser, W.A., Sander, J.W., 2012. The epidemiology of the epilepsies. *Handbook of Clinical Neurology* **107**: 113–133.
- Newmark, M.E., Penry, J.K., 1980. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia* **21**: 281–300.
- Ngugi, A.K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J.W., Newton, C.R., 2010. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia* **51**: 883–890.
- Nicoll, C.S., Bern, H.A., 1972. On the actions of prolactin among the vertebrates: is there a common denominator? En: *Lactogenic Hormones*; Wolstenholme, G.E.W., Knight, J. (Eds.). Churchill Livingstone, Great Britain, pp. 299–324.
- Noel, G.L., Suh, H.K., Frantz, A.G., 1974. Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **38**: 413–423.
- Nogales, E., 2000. Structural insights into microtubule function. *Annual Review of Biochemistry* **69**: 277–302.
- Nsamba, E.T., Gupta, M.L., 2022. Tubulin isotypes - functional insights from model organisms. *Journal of Cell Science* **135**: jcs259539.
- Numan, M., 1994. A neural circuitry analysis of maternal behavior in the rat. *Acta Paediatrica Supplement* **397**: 19–28.
- Numan, M., 1974. Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* **87**: 746–759.
- Numata, Y., Gotoh, L., Iwaki, A., Kurosawa, K., Takanashi, J.-I., Deguchi, K., Yamamoto, T., Osaka, H., Inoue, K., 2014. Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies. *Journal of Neurology* **261**: 752–758.
- Oakley, B.R., 2000. An abundance of tubulins. *Trends in Cell Biology* **10**: 537–542.

- Ocampo-Ruiz, A.L., Dena-Beltrán, J.L., Dimas-Rufino, M.A., Castillo, X., Vazquez-Carrillo, D.I., Silos-Guajardo, A., Ruiz-Herrera, X., Garay, E., Martínez de la Escalera, G., Clapp, C., Arellano, R.O., Cisneros-Mejorado, A.J., Macotela, Y., 2025. Prolactin receptor deficiency promotes hypomyelination in white matter tracts during postnatal central nervous system maturation in mice. *Glia* **0**: 1–14.
- O'Connor, L.T., Goetz, B.D., Couve, E., Song, J., Duncan, I.D., 2000. Intracellular distribution of myelin protein gene products is altered in oligodendrocytes of the taiep rat. *Molecular and Cellular Neurosciences* **16**: 396–407.
- Ormandy, C.J., Camus, A., Barra, J., Damotte, D., Lucas, B., Buteau, H., Edery, M., Brousse, N., Babinet, C., Binart, N., Kelly, P.A., 1997. Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. *Genes & Development* **11**: 167–178.
- Ortiz-Pérez, A., Limón-Morales, O., Rojas-Castañeda, J.C., Cerbón, M., Picazo, O., 2019. Prolactin prevents the kainic acid-induced neuronal loss in the rat hippocampus by inducing prolactin receptor and putatively increasing the VGLUT1 overexpression. *Neuroscience Letters* **694**: 116–123.
- Oseko, F., Nakano, A., Morikawa, K., Endo, J., Taniguchi, A., Usui, T., 1991. Effects of chronic bromocriptine-induced hypoprolactinemia on plasma testosterone responses to human chorionic gonadotropin stimulation in normal men. *Fertility and Sterility* **55**: 355–357.
- Osterman, B., La Piana, R., Bernard, G., 2012. Advances in the diagnosis of leukodystrophies. *Future Neurology* **7**: 595–612.
- Owerbach, D., Rutter, W.J., Cooke, N.E., Martial, J.A., Shows, T.B., 1981. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* **212**: 815–816.
- Pal, T., McQuillan, H.J., Wragg, L., Brown, R.S.E., 2024. Hormonal actions in the medial preoptic area governing parental behavior: novel insights from new tools. *Endocrinology* **166**: 1–9.
- Panahi, Y., Fathi, E., Shafiiian, M.A., 2023. The link between seizures and prolactin: A study on the effects of anticonvulsant medications on hyperprolactinemia in rats. *Epilepsy Research* **196**: 107206.
- Panayiotopoulos, C.P., 2010. Epileptic seizures and their classification. En: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. Springer Healthcare, London, pp. 21–64.
- Panteliadis, C.P., Vassilyadi, P., Fehlert, J., Hagel, C., 2017. Historical documents on epilepsy: From antiquity through the 20th century. *Brain Development* **39**: 457–463.
- Parikh, S., Bernard, G., Leventer, R.J., van der Knaap, M.S., van Hove, J., Pizzino, A., McNeill, N.H., Helman, G., Simons, C., Schmidt, J.L., Rizzo, W.B., Patterson, M.C., Taft, R.J., Vanderver, A., GLIA Consortium, 2015. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Molecular Genetics and Metabolism* **114**: 501–515.
- Parra, A., Ramírez-Peredo, J., Reyes, E., Hidalgo, R., Macías-Gallardo, J., Lutz-Presno, J., Ruiz-Argüelles, A., Garza, E., Infante, E., Gutiérrez-Aguirre, C.H., Salazar-Riojas, R., Villarreal, J.Z., Gómez-Almaguer, D., Ruiz-Argüelles, G.J., 2012. Moderate hyperprolactinemia is associated with survival in patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology* **17**: 85–92.

- Pasteels, J.L., 1962. Administration of hypothalamic extracts to the rat pituitary in vitro, with a view to controlling the secretion of prolactin. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De l'Academie Des Sciences* **254**: 2664–2666.
- Patel, P., Moshé, S.L., 2020. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open* **5**: 22–35.
- Patil, M.J., Ruparel, S.B., Henry, M.A., Akopian, A.N., 2013. Prolactin regulates TRPV1, TRPA1, and TRPM8 in sensory neurons in a sex-dependent manner: Contribution of prolactin receptor to inflammatory pain. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* **305**: E1154-1164.
- Patrick, J., Challis, J., Natale, R., Richardson, B., 1979. Circadian rhythms in maternal plasma cortisol, estrone, estradiol, and estriol at 34 to 35 weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **135**: 791–798.
- Paul, D.A., Rodrigue, A., Contento, N., Haber, S., Hoang, R., Rahmani, R., Hirad, A., Shafiq, I., Williams, Z., Vates, G.E., 2022. Prolactin at moderately increased levels confers a neuroprotective effect in non-secreting pituitary macroadenomas. *PLoS One* **17**: 1–11.
- Paxinos, G., Watson, C., 2013. The rat brain in stereotaxic coordinates, Seventh. ed. Academic Press, San Diego.
- Pennell, P.B., French, J.A., May, R.C., Gerard, E., Kalayjian, L., Penovich, P., Gedzelman, E., Cavitt, J., Hwang, S., Pack, A.M., Sam, M., Miller, J.W., Wilson, S.H., Brown, C., Birnbaum, A.K., Meador, K.J., 2020. Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy. *New England Journal of Medicine* **383**: 2547–2556.
- Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M.T., Baker, M., Browne, W.J., Clark, A., Cuthill, I.C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S.T., Howells, D.W., Karp, N.A., Lazic, S.E., Lidster, K., MacCallum, C.J., Macleod, M., Pearl, E.J., Petersen, O.H., Rawle, F., Reynolds, P., Rooney, K., Sena, E.S., Silberberg, S.D., Steckler, T., Würbel, H., 2020. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biology* **18**: e3000410.
- Perlman, S.J., Mar, S., 2012. Leukodystrophies. En: *Neurodegenerative Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*; Ahmad, S.I. (Ed.). Springer, New York, NY, pp. 154–171.
- Persad, V., Ting Wong, C.G., Cortez, M.A., Wang, Y.T., Snead, O.C., 2004. Hormonal regulation of atypical absence seizures. *Annals of Neurology* **55**: 353–361.
- Peter, L., Niel, F., Catenoix, H., Jung, J., Demarquay, G., Petiot, P., Rudigoz, R.C., Boespflug-Tanguy, O., Ryvlin, P., Mauguère, F., 2008. Acute neurological deterioration in ovarioleukodystrophy related to EIF2B mutations: pregnancy with oocyte donation is a potentially precipitating factor. *European Journal of Neurology* **15**: 94–97.
- Petersenn, S., Fleseriu, M., Casanueva, F.F., Giustina, A., Biermasz, N., Biller, B.M.K., Bronstein, M., Chanson, P., Fukuoka, H., Gadelha, M., Greenman, Y., Gurnell, M., Ho, K.K.Y., Honegger, J., Ioachimescu, A.G., Kaiser, U.B., Karavitaki, N., Katznelson, L., Lodish, M., Maiter, D., Marcus, H.J., McCormack, A., Molitch, M., Muir, C.A., Neggers, S., Pereira, A.M., Pivonello, R., Post, K., Raverot, G., Salvatori, R., Samson, S.L., Shimon, I., Spencer-Segal, J., Vila, G., Wass, J., Melmed, S., 2023. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary

- adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature Reviews. Endocrinology* **19**: 722–740.
- Petreanu, L., Alvarez-Buylla, A., 2002. Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons: role of olfaction. *The Journal of Neuroscience* **22**: 6106–6113.
- Phillipps, H.R., Yip, S.H., Grattan, D.R., 2020. Patterns of prolactin secretion. *Molecular and Cellular Endocrinology* **502**: 1–15.
- Pi, X., Grattan, D.R., 1999. Expression of prolactin receptor mRNA is increased in the preoptic area of lactating rats. *Endocrine* **11**: 91–98.
- Pi, X., Voogt, J.L., 2002. Sex difference and estrous cycle: expression of prolactin receptor mRNA in rat brain. *Brain Research. Molecular Brain Research* **103**: 130–139.
- Pi, X.J., Grattan, D.R., 1998. Distribution of prolactin receptor immunoreactivity in the brain of estrogen-treated, ovariectomized rats. *The Journal of Comparative Neurology* **394**: 462–474.
- Polack, P.-O., Guillemain, I., Hu, E., Deransart, C., Depaulis, A., Charpier, S., 2007. Deep layer somatosensory cortical neurons initiate spike-and-wave discharges in a genetic model of absence seizures. *The Journal of Neuroscience* **27**: 6590.
- Porter, T.E., Hill, J.B., Wiles, C.D., Frawley, L.S., 1990. Is the mammosomatotrope a transitional cell for the functional interconversion of growth hormone- and prolactin-secreting cells? Suggestive evidence from virgin, gestating, and lactating rats. *Endocrinology* **127**: 2789–2794.
- Powell, K.L., Cain, S.M., Ng, C., Sirdesai, S., David, L.S., Kyi, M., Garcia, E., Tyson, J.R., Reid, C.A., Bahlo, M., Foote, S.J., Snutch, T.P., O'Brien, T.J., 2009. A Cav3.2 T-type calcium channel point mutation has splice-variant-specific effects on function and segregates with seizure expression in a polygenic rat model of absence epilepsy. *The Journal of Neuroscience* **29**: 371–380.
- Rabbani, B., Tekin, M., Mahdih, N., 2014. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *Journal of Human Genetics* **59**: 5–15.
- Racagni, G., Apud, J.A., Cocchi, D., Locatelli, V., Iuliano, E., Casanueva, F., Müller, E.E., 1984. Regulation of prolactin secretion during suckling: involvement of the hypothalamo-pituitary GABAergic system. *Journal of Endocrinological Investigation* **7**: 481–487.
- Raine, C.S., 1984. The neuropathology of myelin diseases. En: *Myelin*; Morell, P. (Ed.). Springer, Boston, MA, pp. 259–310.
- Rampin, C., Cespuglio, R., Chastrette, N., Jouvet, M., 1991. Immobilisation stress induces a paradoxical sleep rebound in rat. *Neuroscience Letters* **126**: 113–118.
- Rao, M.L., Stefan, H., Bauer, J., 1989. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology* **49**: 33–39.
- Rastrelli, G., Corona, G., Maggi, M., 2015. The role of prolactin in andrology: what is new? *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* **16**: 233–248.
- Reyes-Mendoza, J., Morales, T., 2016. Post-treatment with prolactin protects hippocampal CA1 neurons of the ovariectomized female rat against kainic acid-induced neurodegeneration. *Neuroscience* **328**: 58–68.
- Riddle, O., 1963. Prolactin in vertebrate function and organization. *Journal of the National Cancer Institute* **31**: 1039–1110.

- Riddle, O., Bates, R.W., Dykshorn, S.W., 1933. The preparation, identification and assay of prolactin - A hormone of the anterior pituitary. *American Journal of Physiology* **105**: 191–216.
- Riddle, O., Lahr, E.L., Bates, R.W., 1935. Maternal behavior induced in virgin rats by prolactin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **32**: 730–734.
- Rivero-Segura, N.A., Flores-Soto, E., García de la Cadena, S., Coronado-Mares, I., Gomez-Verjan, J.C., Ferreira, D.G., Cabrera-Reyes, E.A., Lopes, L.V., Massieu, L., Cerbón, M., 2017. Prolactin-induced neuroprotection against glutamate excitotoxicity is mediated by the reduction of $[Ca^{2+}]_i$ overload and NF- κ B activation. *PLOS ONE* **12**: e0176910.
- Rizzo, L.F.L., Mana, D.L., Serra, H.A., Danilowicz, K., 2020. Hyperprolactinemia associated with psychiatric disorders. *Medicina (B Aires)* **80**, 670–680.
- Robertson, M.C., Friesen, H.G., 1981. Two forms of rat placental lactogen revealed by radioimmunoassay. *Endocrinology* **108**: 2388–2390.
- Robertson, M.C., Gillespie, B., Friesen, H.G., 1982. Characterization of the two forms of rat placental lactogen (rPL): rPL-I and rPL-II. *Endocrinology* **111**: 1862–1866.
- Rodríguez-Chávez, V., Flores-Soto, E., Molina-Salinas, G., Martínez-Razo, L.D., Montañón, L.M., Cerbón, M., 2023. Prolactin reduces the kainic acid-induced increase in intracellular Ca^{2+} concentration, leading to neuroprotection of hippocampal neurons. *Neuroscience Letters* **810**: 137344.
- Rojas Sánchez, E.A., 2024. Efecto de la progesterona y la alopregnanolona en las crisis de ausencia en la rata taiep. (Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.
- Roky, R., Valatx, J.L., Jouvét, M., 1993. Effect of prolactin on the sleep-wake cycle in the rat. *Neuroscience Letters* **156**: 117–120.
- Romanò, N., Yip, S.H., Hodson, D.J., Guillou, A., Parnaudeau, S., Kirk, S., Tronche, F., Bonnefont, X., Tissier, P.L., Bunn, S.J., Grattan, D.R., Mollard, P., Martin, A.O., 2013. Plasticity of hypothalamic dopamine neurons during lactation results in dissociation of electrical activity and release. *Journal of Neuroscience* **33**: 4424–4433.
- Roncagliolo, M., Benítez, J., Eguibar, J.R., 2000. Progressive deterioration of central components of auditory brainstem responses during postnatal development of the myelin mutant taiep rat. *Audiology & Neuro-Otology* **5**: 267–275.
- Roncagliolo, M., Schlageter, C., León, C., Couve, E., Bonansco, C., Eguibar, J.R., 2006. Developmental impairment of compound action potential in the optic nerve of myelin mutant taiep rats. *Brain Research* **1067**: 78–84.
- Rosenblatt, J.S., Mayer, A.D., Giordano, A.L., 1988. Hormonal basis during pregnancy for the onset of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology* **13**: 29–46.
- Ruiz-Herrera, X., de Los Ríos, E.A., Díaz, J.M., Lerma-Alvarado, R.M., Martínez de la Escalera, L., López-Barrera, F., Lemini, M., Arnold, E., Martínez de la Escalera, G., Clapp, C., Macotela, Y., 2017. Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males. *Endocrinology* **158**: 56–68.
- Sairenji, T.J., Ikezawa, J., Kaneko, R., Masuda, S., Uchida, K., Takanashi, Y., Masuda, H., Sairenji, T., Amano, I., Takatsuru, Y., Sayama, K., Haglund, K., Dikic, I., Koibuchi, N., Shimokawa, N., 2017. Maternal prolactin during late pregnancy is important in

- generating nurturing behavior in the offspring. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **114**: 13042–13047.
- Salais-López, H., Agustín-Pavón, C., Lanuza, E., Martínez-García, F., 2018. The maternal hormone in the male brain: Sexually dimorphic distribution of prolactin signalling in the mouse brain. *PLoS One* **13**: e0208960.
- Saleem, M., Martin, H., Coates, P., 2018. Prolactin biology and laboratory measurement: an update on physiology and current analytical issues. *The Clinical Biochemist. Reviews* **39**: 3–16.
- Sandoval-Rodríguez, V., Cansino-Torres, M.A., Sáenz-Farret, M., Castañeda-Cisneros, G., Moreno, G., Zúñiga-Ramírez, C., 2017. Autosomal dominant leukodystrophy presenting as Alzheimer's-type dementia. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* **17**: 230–233.
- Sapsford, T.J., Kokay, I.C., Ostberg, L., Bridges, R.S., Grattan, D.R., 2012. Differential sensitivity of specific neuronal populations of the rat hypothalamus to prolactin action. *The Journal of Comparative Neurology* **520**: 1062–1077.
- Sassin, J.F., Frantz, A.G., Weitzman, E.D., Kapen, S., 1972. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* **177**: 1205–1207.
- Schaeffer, M., Langlet, F., Lafont, C., Molino, F., Hodson, D.J., Roux, T., Lamarque, L., Verdié, P., Bourrier, E., Dehouck, B., Banères, J.-L., Martinez, J., Méry, P.-F., Marie, J., Trinquet, E., Fehrentz, J.-A., Prévot, V., Mollard, P., 2013. Rapid sensing of circulating ghrelin by hypothalamic appetite-modifying neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **110**: 1512–1517.
- Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., Zuberi, S.M., 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* **58**: 512–521.
- Schlein, P.A., Zarrow, M.X., Denenberg, V.H., 1974. The role of prolactin in the depressed or “buffered” adrenocorticosteroid response of the rat. *The Journal of Endocrinology* **62**: 93–99.
- Schmidt, D., Canger, R., Avanzini, G., Battino, D., Cusi, C., Beck-Mannagetta, G., Koch, S., Rating, D., Janz, D., 1983. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* **46**: 751–755.
- Schridde, U., van Luijckelaar, G., 2004. Corticosterone increases spike-wave discharges in a dose- and time-dependent manner in WAG/Rij rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* **78**: 369–375.
- Scully, K.M., Gleiberman, A.S., Lindzey, J., Lubahn, D.B., Korach, K.S., Rosenfeld, M.G., 1997. Role of estrogen receptor-alpha in the anterior pituitary gland. *Molecular Endocrinology* **11**: 674–681.
- Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, 2001. NOM-062-ZOO-1999 - Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación, México.
- Serri, O., Chik, C.L., Ur, E., Ezzat, S., 2003. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *Canadian Medical Association Journal* **169**: 575–581.
- Sétáló, G., Nakane, P.K., 1976. Functional differentiation of the fetal anterior pituitary cells in the rat. *Endocrinologia Experimentalis* **10**: 155–166.

- Shahla, M., Hijran, B., Sharif, M., 2018. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurologica Belgica* **118**: 459–464.
- Shamgochian, M.D., Avakian, C., Truong, N.H., Stone, S., Tang, K.T., DeVito, W.J., 1995. Regulation of prolactin receptor expression by estradiol in the female rat brain. *Neuroreport* **6**: 2537–2541.
- Shan, T., Zhu, Y., Fan, H., Liu, Z., Xie, J., Li, M., Jing, S., 2024. Global, regional, and national time trends in the burden of epilepsy, 1990-2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *Frontiers in Neurology* **15**: 1418926.
- Shepherd, G.M.G., Yamawaki, N., 2021. Untangling the cortico-thalamo-cortical loop: cellular pieces of a knotty circuit puzzle. *Nature Reviews. Neuroscience* **22**: 389–406.
- Sherman, D.L., Brophy, P.J., 2005. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. *Nature Reviews. Neuroscience* **6**: 683–690.
- Sherman, S.M., 2001. A wake-up call from the thalamus. *Nature Neuroscience* **4**: 344–346.
- Shingo, T., Gregg, C., Enwere, E., Fujikawa, H., Hassam, R., Geary, C., Cross, J.C., Weiss, S., 2003. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science* **299**: 117.
- Shome, B., Parlow, A.F., 1977. Human pituitary prolactin (hPRL): the entire linear amino acid sequence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **45**: 1112–1115.
- Shorvon, S.D., 2019. The first 100 years of the ILAE (1909-2009): Its landmarks, achievements, and challenges. *Epilepsia Open* **4**: 237–246.
- Simons, C., Wolf, N.I., McNeil, N., Caldovic, L., Devaney, J.M., Takanohashi, A., Crawford, J., Ru, K., Grimmond, S.M., Miller, D., Tonduti, D., Schmidt, J.L., Chudnow, R.S., van Coster, R., Lagae, L., Kisler, J., Sperner, J., van der Knaap, M.S., Schiffmann, R., Taft, R.J., Vanderver, A., 2013. A de novo mutation in the β -tubulin gene TUBB4A results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *American Journal of Human Genetics* **92**: 767–773.
- Simons, M., Nave, K.-A., 2015. Oligodendrocytes: myelination and axonal support. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **8**: 1–16.
- Sinha, Y.N., 1995. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocrine Reviews* **16**: 354–369.
- Smejkalova, T., Woolley, C.S., 2010. Estradiol acutely potentiates hippocampal excitatory synaptic transmission through a presynaptic mechanism. *The Journal of Neuroscience* **30**: 16137–16148.
- Smith, L.B., Walker, W.H., 2015. Hormone signaling in the testis. En: *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, Plant, T.M., Zeleznik, A.J. (Eds.). Academic Press, San Diego, pp. 637–690.
- Smith, M.S., Freeman, M.E., Neill, J.D., 1975. The control of progesterone secretion during the estrous cycle and early pseudopregnancy in the rat: prolactin, gonadotropin and steroid levels associated with rescue of the corpus luteum of pseudopregnancy. *Endocrinology* **96**: 219–226.
- Snaidero, N., Möbius, W., Czopka, T., Hekking, L.H.P., Mathisen, C., Verkleij, D., Goebbels, S., Edgar, J., Merkler, D., Lyons, D.A., Nave, K.-A., Simons, M., 2014. Myelin membrane wrapping of CNS axons by PI(3,4,5)P3-dependent polarized growth at the inner tongue. *Cell* **156**: 277–290.

- Snaidero, N., Simons, M., 2017. The logistics of myelin biogenesis in the central nervous system. *Glia* **65**: 1021–1031.
- Snaidero, N., Simons, M., 2014. Myelination at a glance. *Journal of Cell Science* **127**: 2999–3004.
- Södersten, P., Eneroth, P., 1984. Suckling and serum prolactin and LH concentrations in lactating rats. *The Journal of Endocrinology* **102**: 251–256.
- Song, J., Cao, C., Wang, Y., Yao, S., Catalino, M.P., Yan, D., Xu, G., Ma, L., 2020. Response activation and inhibition in patients with prolactinomas: an electrophysiological study. *Frontiers in Human Neuroscience* **14**: 170.
- Song, J., Carson, J.H., Barbarese, E., Li, F.-Y., Duncan, I.D., 2003. RNA transport in oligodendrocytes from the taiep mutant rat. *Molecular and Cellular Neuroscience* **24**: 926–938.
- Song, J., O’connor, L.T., Yu, W., Baas, P.W., Duncan, I.D., 1999. Microtubule alterations in cultured taiep rat oligodendrocytes lead to deficits in myelin membrane formation. *Journal of Neurocytology* **28**: 671–683.
- Soto-Pedre, E., Newey, P.J., Bevan, J.S., Leese, G.P., 2017. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocrine Connections* **6**: 580–588.
- Spiegel, K., Follenius, M., Simon, C., Saini, J., Ehrhart, J., Brandenberger, G., 1994. Prolactin secretion and sleep. *Sleep* **17**: 20–27.
- Spreafico, R., Mennini, T., Danober, L., Cagnotto, A., Regondi, M.C., Miari, A., De Blas, A., Vergnes, M., Avanzini, G., 1993. GABAA receptor impairment in the genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS): an immunocytochemical and receptor binding autoradiographic study. *Epilepsy Research* **15**: 229–238.
- Stadelmann, C., Timmler, S., Barrantes-Freer, A., Simons, M., 2019. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. *Physiological Reviews* **99**: 1381–1431.
- Stagkourakis, S., Smiley, K.O., Williams, P., Kakadellis, S., Ziegler, K., Bakker, J., Brown, R.S.E., Harkany, T., Grattan, D.R., Broberger, C., 2020. A neuro-hormonal circuit for paternal behavior controlled by a hypothalamic network oscillation. *Cell* **182**: 1–32.
- Stattin, P., Rinaldi, S., Stenman, U.H., Riboli, E., Hallmans, G., Bergh, A., Kaaks, R., 2001. Plasma prolactin and prostate cancer risk: A prospective study. *International Journal of Cancer* **92**: 463–465.
- Stern, J.M., Reichlin, S., 1990. Prolactin circadian rhythm persists throughout lactation in women. *Neuroendocrinology* **51**: 31–37.
- Stewart, C., Marshall, C.J., 2022. Seasonality of prolactin in birds and mammals. *Journal of Experimental Zoology* **337**: 919–938.
- Stone, R.T., Maurer, R.A., Gorski, J., 1977. Effect of estradiol-17 beta on preprolactin messenger ribonucleic acid activity in the rat pituitary gland. *Biochemistry* **16**: 4915–4921.
- Stricker, P., Grueter, R., 1928. Action du lobe antérieur de l’hypophyse sur la montée lactée. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie* **99**: 1978–1980.
- Ström, J.O., Theodorsson, E., Theodorsson, A., 2008. Order of magnitude differences between methods for maintaining physiological 17beta-oestradiol concentrations in ovariectomized rats. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **68**: 814–822.

- Strömberg, J., Haage, D., Taube, M., Bäckström, T., Lundgren, P., 2006. Neurosteroid modulation of allopregnanolone and GABA effect on the GABA-A receptor. *Neuroscience* **143**: 73–81.
- Suchecki, D., Tiba, P.A., Machado, R.B., 2012. REM Sleep Rebound as an Adaptive Response to Stressful Situations. *Frontiers in Neurology* **3**: 41.
- Sun, L., Lin, W., Meng, H., Zhang, W., Hou, S., 2023. A Chinese patient with POLR3A-related leukodystrophy: a case report and literature review. *Frontiers in Neurology* **14**: 1269237.
- Sundararajan, T., Tesar, G.E., Jimenez, X.F., 2016. Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review. *Seizure* **35**: 11–22.
- Talley, E.M., Solórzano, G., Depaulis, A., Perez-Reyes, E., Bayliss, D.A., 2000. Low-voltage-activated calcium channel subunit expression in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Brain Research. Molecular Brain Research* **75**: 159–165.
- Talwalker, P.K., Ratner, A., Meites, J., 1963. In vitro inhibition of pituitary prolactin synthesis and release by hypothalamic extract. *The American Journal of Physiology* **205**: 213–218.
- Tani, N., Ikeda, T., Ishikawa, T., 2024. Effects of prolactin on brain neurons under hypoxia. *Life* **14**: 152.
- Tantry, M.S.A., Santhakumar, K., 2023. Insights on the role of α - and β -tubulin isotypes in early brain development. *Molecular Neurobiology* **60**: 3803–3823.
- Taubøll, E., Isojärvi, J.I.T., Herzog, A.G., 2021. The interactions between reproductive hormones and epilepsy. *Handbook of Clinical Neurology* **182**: 155–174.
- Taya, K., Sasamoto, S., 1981. Changes in FSH, LH and prolactin secretion and ovarian follicular development during lactation in the rat. *Endocrinologia Japonica* **28**: 187–196.
- Tejadilla, D., Cerbón, M., Morales, T., 2010. Prolactin reduces the damaging effects of excitotoxicity in the dorsal hippocampus of the female rat independently of ovarian hormones. *Neuroscience* **169**: 1178–1185.
- Temkin, O., 1994a. Epilepsy: the sacred disease. En: *The falling sickness - A history of epilepsy from Greeks to the beginnings of modern neurology*. The John Hopkins University Press, Estados Unidos de América, pp. 3–27.
- Temkin, O., 1994b. The enlightenment. En: *The falling sickness - A history of epilepsy from Greeks to the beginnings of modern neurology*. The John Hopkins University Press, Estados Unidos de América, pp. 220–252.
- Temkin, O., 1994c. Epilepsy in ancient medical science. En: *The falling sickness - A history of epilepsy from Greeks to the beginnings of modern neurology*. The John Hopkins University Press, Estados Unidos de América, pp. 28–81.
- Thoman, E.B., Conner, R.L., Levine, S., 1970. Lactation suppresses adrenal corticosteroid activity and aggressiveness in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* **70**: 364–369.
- Thorner, M.O., Round, J., Jones, A., Fahmy, D., Groom, G.V., Butcher, S., Thompson, K., 1977. Serum prolactin and oestradiol levels at different stages of puberty. *Clinical Endocrinology* **7**: 463–468.
- Tokuda, S., Kuramoto, T., Tanaka, K., Kaneko, S., Takeuchi, I.K., Sasa, M., Serikawa, T., 2007. The ataxic groggy rat has a missense mutation in the P/Q-type voltage-gated

- Ca²⁺ channel alpha1A subunit gene and exhibits absence seizures. *Brain Research* **1133**: 168–177.
- Tolmacheva, E.A., Chepurnov, S.A., Chepurnova, N.E., Kochetkov, Y.A., van Luijtelaar, G., 2004. Absence seizures during pregnancy in WAG/Rij rats. *Physiology & Behavior* **81**: 623–627.
- Tolmacheva, E.A., van Luijtelaar, G., 2007. The role of ovarian steroid hormones in the regulation of basal and stress induced absence seizures. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **104**: 281–288.
- Torner, L., 2016. Actions of prolactin in the brain: from physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology. *Frontiers in Endocrinology* **7**: 1–6.
- Torner, L., Karg, S., Blume, A., Kandasamy, M., Kuhn, H.-G., Winkler, J., Aigner, L., Neumann, I.D., 2009. Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *The Journal of Neuroscience* **29**: 1826–1833.
- Torner, L., Toschi, N., Nava, G., Clapp, C., Neumann, I.D., 2002. Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation: involvement in behavioural and neuroendocrine stress responses. *The European Journal of Neuroscience* **15**: 1381–1389.
- Torner, L., Toschi, N., Pohlinger, A., Landgraf, R., Neumann, I.D., 2001. Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling. *The Journal of Neuroscience* **21**: 3207–3214.
- Trimble, M.R., 1978. Serum prolactin in epilepsy and hysteria. *British Medical Journal* **2**: 1682–1682.
- Trott, J.F., Hovey, R.C., Koduri, S., Vonderhaar, B.K., 2003. Alternative splicing to exon 11 of human prolactin receptor gene results in multiple isoforms including a secreted prolactin-binding protein. *Journal of Molecular Endocrinology* **30**: 31–47.
- Turner, C.W., 1977. Historical perspectives of lactogenic hormone (prolactin) a summary of my research at the University of Missouri. En: *Comparative Endocrinology of Prolactin, Advances in Experimental Medicine and Biology*, Dellmann, H.-D., Johnson, J.A., Klachko, D.M. (Eds.). Springer US, Boston, MA, pp. 1–17.
- Tworoger, S.S., Hankinson, S.E., 2008. Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* **13**: 41–53.
- Tyson, J.E., Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H.G., 1972. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **113**: 14–20.
- Urbá-Holmgren, R., Trucios, N., Holmgren, B., Eguibar, J.R., Gavito, A., Cruz, G., Santos, A., 1990. Genotypic dependency of spontaneous yawning frequency in the rat. *Behavioural Brain Research* **40**: 29–35.
- Urhan, E., Karaca, Z., 2024. Diagnosis of hypoprolactinemia. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* **25**: 985–993.
- van Campen, J.S., Valentijn, F.A., Jansen, F.E., Joëls, M., Braun, K.P.J., 2015. Seizure occurrence and the circadian rhythm of cortisol: a systematic review. *Epilepsy & Behavior* **47**: 132–137.
- van der Knaap, M.S., Bugiani, M., 2017. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathologica* **134**: 351–382.

- van der Knaap, M.S., Naidu, S., Pouwels, P.J.W., Bonavita, S., van Coster, R., Lagae, L., Sperner, J., Surtees, R., Schiffmann, R., Valk, J., 2002. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *American Journal of Neuroradiology* **23**: 1466–1474.
- van der Knaap, M.S., Schiffmann, R., Mochel, F., Wolf, N.I., 2019. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *The Lancet. Neurology* **18**: 962–972.
- van der Knaap, M.S., Valk, J. (Eds.), 2005a. Classification of myelin disorders. En: *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 20–24.
- van der Knaap, M.S., Valk, J., 2005b. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*, 3°. ed. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Van Goor, F., Zivadinovic, D., Martinez-Fuentes, A.J., Stojilkovic, S.S., 2001. Dependence of pituitary hormone secretion on the pattern of spontaneous voltage-gated calcium influx. Cell type-specific action potential secretion coupling. *The Journal of Biological Chemistry* **276**: 33840–33846.
- van Luijtelaar, G., Budziszewska, B., Jaworska-Feil, L., Ellis, J., Coenen, A., Lasoń, W., 2001. The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model. *Epilepsy Research* **46**: 225–239.
- van Luijtelaar, G., Budziszewska, B., Tetich, M., Lasoń, W., 2003. Finasteride inhibits the progesterone-induced spike-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **75**: 889–894.
- van Luijtelaar, G., Budziszewska, B., Tolmacheva, E.A., 2009. Hormones and absence epilepsy. En: *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Academic Press, Oxford, pp. 488–495.
- van Luijtelaar, G., Dirksen, R., Vree, T.B., van Haaren, F., 1996. Effects of acute and chronic cocaine administration on EEG and behaviour in intact and castrated male and intact and ovariectomized female rats. *Brain Research Bulletin* **40**: 43–50.
- Vanderver, A., Prust, M., Tonduti, D., Mochel, F., Hussey, H.M., Helman, G., Garbern, J., Eichler, F., Labauge, P., Aubourg, P., Rodriguez, D., Patterson, M.C., Van Hove, J.L.K., Schmidt, J., Wolf, N.I., Boespflug-Tanguy, O., Schiffmann, R., van der Knaap, M.S., GLIA Consortium, 2015. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Molecular Genetics and Metabolism* **114**: 494–500.
- Vanoye-Carlo, A., Morales, T., Ramos, E., Mendoza-Rodríguez, A., Cerbón, M., 2008. Neuroprotective effects of lactation against kainic acid treatment in the dorsal hippocampus of the rat. *Hormones and Behavior* **53**: 112–123.
- Vázquez Olaya, K.E., 2025. Efecto del acetato de medroxiprogesterona en las crisis de ausencia en la rata *taiep* (Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.
- Vekemans, M., Delvoye, P., L'Hermite, M., Robyn, C., 1977. Serum prolactin levels during the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **44**: 989–993.
- Vergara-Castañeda, E., Grattan, D.R., Pasantes-Morales, H., Pérez-Domínguez, M., Cabrera-Reyes, E.A., Morales, T., Cerbón, M., 2016. Prolactin mediates neuroprotection against excitotoxicity in primary cell cultures of hippocampal neurons via its receptor. *Brain Research* **1636**: 193–199.

- Verma, M., Lizama, B.N., Chu, C.T., 2022. Excitotoxicity, calcium and mitochondria: a triad in synaptic neurodegeneration. *Translational Neurodegeneration* **11**: 3.
- Vermani, B., Mukherjee, S., Kumar, G., Patnaik, R., 2020. Prolactin attenuates global cerebral ischemic injury in rat model by conferring neuroprotection. *Brain Injury* **34**: 685–693.
- Verrotti, A., D'Egidio, C., Coppola, G., Parisi, P., Chiarelli, F., 2009. Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs in female patients. *Expert Review of Neurotherapeutics* **9**: 1803–1814.
- Villanúa, M.A., Tresguerres, J.A., Esquifino, A.I., 1988. Effect of pituitary graft-induced hyperprolactinemia on adrenal circadian rhythmicity. *Chronobiology International* **5**: 337–343.
- Von Storch, T.C., 1930. An essay on the history of epilepsy. *Annals of Medical History* **2**: 614–650.
- Waddell, B.J., Atkinson, H.C., 1994. Production rate, metabolic clearance rate and uterine extraction of corticosterone during rat pregnancy. *The Journal of Endocrinology* **143**: 183–190.
- Waldstreicher, J., Duffy, J.F., Brown, E.N., Rogacz, S., Allan, J.S., Czeisler, C.A., 1996. Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels- a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **81**: 1483–1487.
- Walker, T.L., Vukovic, J., Koudijs, M.M., Blackmore, D.G., Mackay, E.W., Sykes, A.M., Overall, R.W., Hamlin, A.S., Bartlett, P.F., 2012. Prolactin stimulates precursor cells in the adult mouse hippocampus. *PLOS ONE* **7**: e44371–e44371.
- Wallis, M., 1974. The primary structure of bovine prolactin. *FEBS letters* **44**, 205–208.
- Walsh, R.J., Posner, B.I., Kopriwa, B.M., Brawer, J.R., 1978. Prolactin binding sites in the rat brain. *Science* **201**: 1041–1043.
- Walsh, R.J., Posner, B.I., Patel, B., 1984. Binding and uptake of [¹²⁵I]iodoprolactin by epithelial cells of the rat choroid plexus: an in vivo autoradiographic analysis. *Endocrinology* **114**: 1496–1505.
- Walsh, R.J., Slaby, F.J., Posner, B.I., 1987. A receptor-mediated mechanism for the transport of prolactin from blood to cerebrospinal fluid. *Endocrinology* **120**: 1846–1850.
- Wang, Y.F., Walker, A.M., 1993. Dephosphorylation of standard prolactin produces a more biologically active molecule: evidence for antagonism between nonphosphorylated and phosphorylated prolactin in the stimulation of Nb2 cell proliferation. *Endocrinology* **133**: 2156–2160.
- Wang, Y.-Q., Wen, Y., Wang, M.-M., Zhang, Y.-W., Fang, Z.-X., 2021. Prolactin levels as a criterion to differentiate between psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures: A systematic review. *Epilepsy Research* **169**: 106508.
- Weigel, M., Wang, L., Fu, M.-M., 2021. Microtubule organization and dynamics in oligodendrocytes, astrocytes, and microglia. *Developmental Neurobiology* **81**: 310–320.
- White, R., Krämer-Albers, E.-M., 2014. Axon-glia interaction and membrane traffic in myelin formation. *Frontiers in Cellular Neuroscience* **7**: 1–8.

- Wiedemann, G., Jonetz-Mentzel, L., 1993. Establishment of reference ranges for prolactin in neonates, infants, children and adolescents. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* **31**: 447–451.
- Winters, A.J., Colston, C., MacDonald, P.C., Porter, J.C., 1975. Fetal plasma prolactin levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **41**: 626–629.
- Wirrell, E.C., Nabbout, R., Scheffer, I.E., Alsaadi, T., Bogacz, A., French, J.A., Hirsch, E., Jain, S., Kaneko, S., Riney, K., Samia, P., Snead, O.C., Somerville, E., Specchio, N., Trinka, E., Zuberi, S.M., Balestrini, S., Wiebe, S., Cross, J.H., Perucca, E., Moshé, S.L., Tinuper, P., 2022. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* **63**: 1333–1348.
- Wood, P.L., Cheney, D.L., Costa, E., 1980. A prolactin action on acetylcholine metabolism in striatum, hippocampus, and thalamus. *Journal of Neurochemistry* **34**: 1053–1057.
- World Health Organization, 2024. Epilepsy. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (accesado 5.9.25).
- Wroe, S.J., Henley, R., John, R., Richens, A., 1989. The clinical value of serum prolactin measurement in the differential diagnosis of complex partial seizures. *Epilepsy Research* **3**: 248–252.
- Yang, S., Lee, Y., Voogt, J.L., 1999. Fos expression in the female rat brain during the proestrous prolactin surge and following mating. *Neuroendocrinology* **69**: 281–289.
- Yang, T., Guo, Z., Luo, C., Li, Q., Yan, B., Liu, L., Gong, Q., Yao, D., Zhou, D., 2012. White matter impairment in the basal ganglia-thalamocortical circuit of drug-naïve childhood absence epilepsy. *Epilepsy Research* **99**: 267–273.
- Yao, D., Lu, Y., Li, L., Wang, S., Mu, Y., Ding, C., Zhao, J., Liu, M., Xu, M., Wu, H., Dou, C., Zhu, Z., Li, H., 2023. Prolactin and glucocorticoid receptors in the prefrontal cortex are associated with anxiety-like behavior in prenatally stressed adolescent offspring rats. *Journal of Neuroendocrinology* **35**: e13231.
- Yao, S., Lin, P., Vera, M., Akter, F., Zhang, R.-Y., Zeng, A., Golby, A.J., Xu, G., Tie, Y., Song, J., 2020. Hormone levels are related to functional compensation in prolactinomas: A resting-state fMRI study. *Journal of the Neurological Sciences* **411**: 116720.
- Yildiz, O.K., Yildiz, C., Durmus, N., Gulturk, S., Benek, S., Cetin, A., 2011. Ovariectomy enhances spike-wave discharges in WAG/Rij rats. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* **17**: 67–70.
- Yip, S.H., Romanò, N., Gustafson, P., Hodson, D.J., Williams, E.J., Kokay, I.C., Martin, A.O., Mollard, P., Grattan, D.R., Bunn, S.J., 2019. Elevated prolactin during pregnancy drives a phenotypic switch in mouse hypothalamic dopaminergic neurons. *Cell Reports* **26**: 1787–1799.
- Zhang, S.Q., Kimura, M., Inoué, S., 1999. Effects of prolactin on sleep in cyclic rats. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **53**: 101–103.
- Zhang, X., van den Pol, A.N., 2015. Dopamine/tyrosine hydroxylase neurons of the hypothalamic arcuate nucleus release GABA, communicate with dopaminergic and other arcuate neurons, and respond to dynorphin, met-enkephalin, and oxytocin. *The Journal of Neuroscience* **35**: 14966–14982.

Zhornitsky, S., Johnson, T.A., Metz, L.M., Weiss, S., Yong, V.W., 2015. Prolactin in combination with interferon- β reduces disease severity in an animal model of multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation* **12**: 55–55.