



La estimulación electromagnética atenúa el comportamiento depresivo inducido por 6-hidroxidopamina en rata

José de Jesús Morales-Sandoval,* Oscar Uriel García-Rivera,* Dánae Alejandra Juárez-Domínguez,* Jacqueline Moreno-Fitz,* Idalia Medina-Salazar,* David Elías-Viñas,** Leticia Verdugo-Díaz*

RESUMEN

Introducción: Recientemente, los campos electromagnéticos de extrema baja frecuencia (CEM-EBF) han recibido considerable atención debido a su potencial efecto terapéutico. En particular, los CEM se aplican en algunos tipos de trastornos depresivos, pero también se ha documentado su utilidad en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Para la enfermedad de Parkinson (EP) y sus alteraciones depresivas, existen pocos reportes del efecto que pueda ejercer la estimulación electromagnética. **Objetivo:** Evaluar el efecto antidepresivo de la exposición a CEM-EBF mediante la prueba de nado forzado (NF) en un modelo animal de la EP. **Material y métodos:** Se indujo hemi-Parkinson en ratas Wistar con la neurotoxina 6-OHDA. En animales intactos, con falsa lesión y lesionados se aplicó durante diferentes periodos estimulación con CEM-EBF (2.4 mT, 2 horas/día). Los periodos de estimulación fueron dos, cuatro o seis meses. Al finalizar los periodos correspondientes se realizó la prueba de NF en todos los animales, con la finalidad de medir parámetros depresivos. Los parámetros medidos fueron: latencia, número y tiempo de inmovilidad. Al finalizar las pruebas de NF, se sacrificó a los animales y se procesaron sus cerebros con una inmunohistoquímica contra tiroxina hidroxilasa (TH) para corroborar la correcta lesión. **Resultados:** Los animales intactos y con falsa lesión no mostraron diferencias en los parámetros medidos por la aplicación de CEM-EBF ni por los periodos de estimulación. Los animales con hemi-Parkinson que recibieron estimulación electromagnética disminuyeron en forma significativa el tiempo de inmovilidad en comparación con los animales con 6-OHDA. **Conclusiones:** En el modelo animal de la EP, la estimulación con CEM-EBF disminuye la depresión medida por la prueba de nado forzado a los cuatro meses de tratamiento. Por lo tanto, el efecto de los CEM-EBF depende del tiempo de estimulación en el modelo de hemi-Parkinson estudiado.

Palabras clave: Campos electromagnéticos, conducta depresiva, enfermedad de Parkinson, inmovilidad, modelo animal, nado forzado.

ABSTRACT

Introduction: Recently, extremely low frequency electromagnetic fields (EMF-EBF) have received considerable attention because of their potential therapeutic effect. In particular, EMFs are applied in some types of depressive disorders, but their usefulness in the treatment of other neurodegenerative diseases has also been reported. However, there are few reports of the effect of electromagnetic stimulation on Parkinson's disease (PD) and its association depressive disorder. **Objective:** Evaluate the antidepressant effect of EMF-EBF exposure in an animal model of PD through Forced Swim Test (FST). **Material and methods:** Hemi-Parkinson was induced in Wistar rats with 6-OHDA. EMF-EBF (2.4 mT, 2 hours/day) was applied during different periods to animals (intact, with false lesion and with lesion). The periods of stimulation were 2, 4 or 6 months. At the end of the corresponding periods, the NF test was performed on all the animals in order to measure depressive parameters. The measured parameters were: latency, number and time of immobility. At the end of the FST, the animals were sacrificed and their brains were processed with an immunohistochemistry against thyroxine hydroxylase (TH) to corroborate the correct injury. **Results:** Both groups intact and with false lesions did not show differences on the parameters measured, either by the application of EMF-EBF or by periods of stimulation. Animals with hemi-Parkinson that

* Laboratorio de Bioelectromagnetismo, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

** Departamento de Ingeniería Eléctrica, Sección de Bioelectrónica, CINVESTAV, IPN.



received electromagnetic stimulation significantly decreased latency and elevated immobility time. The electromagnetic treatment significantly decreased the immobility time in animals with 6-OHDA. **Conclusions:** EMF-EBF decreases the depression measured by the forced swimming test at four months of treatment in the animal model of PD. Therefore, the effect of EMF-EBF depends on the time of stimulation in the model of hemi-Parkinson studied.

Key words: Animal model, depressive behavior, electromagnetic fields, forced swimming, immobility, Parkinson's disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc), la deficiencia de dopamina resultante conduce a trastornos del movimiento característicos. La EP se asocia también con numerosos síntomas no motores, entre los más prevalentes se encuentra el trastorno depresivo.¹ Esto se traduce en una reducción de la calidad de vida, mayores niveles de dependencia y aumento de la carga del cuidador.² Aunque los tratamientos farmacológicos para la EP están bien establecidos, la mayoría suelen fracasar o generar resistencia,³ haciendo que los síntomas motores persistan, o bien, que el trastorno depresivo progrese en un trastorno depresivo mayor.^{4,5} Existen terapias alternativas o coadyuvantes al tratamiento farmacológico para la EP, como los campos electromagnéticos de extrema baja frecuencia (CEM-EBF). En modelos animales se reportan aplicaciones de los CEM-EBF en diversas enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EP.^{6,7} Por otra parte, la estimulación magnética transcraneal se utiliza como un tratamiento eficiente para el trastorno depresivo en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico convencional.⁸

Los modelos animales han sido de gran ayuda en la investigación biomédica, ya que permiten investigar múltiples aspectos de muy diversas enfermedades. En particular, en la enfermedad de Parkinson se ha descrito que la lesión en ratas con la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en forma unilateral en la vía nigroestriatal, permite evaluar diversas conductas motoras relacionadas con la EP.^{9,10} Para medir los componentes depresivos se han descrito diversas pruebas, en particular el nado forzado es ampliamente utilizado.^{11,12} Sin embargo, el efecto de los CEM-EBF en la depresión en los modelos de la EP ha sido poco explorado, sobre todo con la prueba de nado forzado. Así, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto antidepresivo de la exposición a CEM-EBF mediante la prueba de NF en un modelo animal de la EP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, con un peso de 180-200 g al iniciar el experimento, distribuidas en grupos de dos animales por caja de acrílico (16 x 37 x 18 cm) bajo las mismas condiciones de temperatura (20-22 °C), ciclos de luz:oscuridad (12:12), comida y agua a libre demanda. Los protocolos cumplieron con lo establecido por el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM, previa autorización de este proyecto, basada en la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999).¹³

Modelo animal de la enfermedad de Parkinson (EP)

El modelo de la EP fue realizado de acuerdo con lo propuesto en estudios previos.⁷ La lesión se produjo mediante la inyección de 4 µL de 6-OHDA (2 mg de 6-OHDA + 10 mg de ácido ascórbico disueltos en 2 mL de solución salina), con cirugía estereotáxica en vía nigroestriatal derecha (coordenadas: anteroposterior = 2.8, lateral = -1.5 y ventral = -8.8).¹⁴ Una semana posterior se realizaron pruebas de giro inducidas con apomorfina para confirmar la lesión, los animales que no tuvieron más de 100 giros contralaterales a la lesión fueron descartados del estudio.¹⁵ En los grupos de falsa lesión (*sham*) únicamente se inyectó el vehículo, pero no la neurotoxina (solución salina).

Giros inducidos por apomorfina

La prueba se evaluó colocando cada rata en un cilindro de plástico (diámetro 40 cm y 20 cm de alto) posterior a la administración intraperitoneal con apomorfina a una dosis de 0.2 mg/kg. Después de cinco minutos de la inyección se inició la evaluación durante 30 minutos del número total de giros realizados por el sujeto de experimentación hacia el lado contrario de la lesión (contralaterales), menos aquéllos hechos hacia el lado de la lesión (ipsilaterales). Los resultados se presentan como el porcentaje de cambio

con respecto al número de giros obtenidos en la prueba basal, considerando éstos como el 100%.¹⁶

Exposición a CEM-EBF

El CEM-EBF fue generado por un par de bobinas en configuración Helmholtz (diámetro interior 30 cm) compuesto de alambre de cobre (18-gauge, 350 vueltas) diseñadas y construidas en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados, IPN (Ciudad de México).¹⁷ Las bobinas fueron energizadas con una corriente sinusoidal de 60 Hz, produciendo un campo homogéneo. El campo magnético alterno generado tenía una inducción magnética promedio de 2.4 mT, medido con un gaussímetro (Alpha-Lab, Salt Lake City, UT, USA). Las líneas de fuerza magnética atravesaban el cuerpo del animal en forma transversal. El campo magnético ambiental no excedió el valor de 0.4 mT.

La exposición a CEM-EBF se realizó dos horas diarias durante los meses de estudio de acuerdo con los grupos correspondientes. La caja de acrílico donde normalmente vivían los animales, sin su tapa metálica, se introdujo en medio del par de bobinas durante los periodos de estimulación. La temperatura dentro de las cajas fue 23.4 ± 0.4 °C, dicho parámetro permaneció constante durante las dos horas de estimulación.

Sujetos de experimentación

Se utilizaron tres grupos diferentes de 24 ratas cada uno, cada grupo con un periodo de estimulación diferente (grupo 1 a dos meses; grupo 2 a cuatro meses y grupo 3 a

seis meses) con la finalidad de medir la conducta depresiva en diferentes variantes de tiempo con la exposición a CEM-EBF. A su vez, cada grupo se subdividió en seis subgrupos: animales intactos (C), C + CEM, Sham, Sham + CEM, lesionados (6-OHDA) y lesionados + CEM.

Después de 15 días de la cirugía, los grupos correspondientes fueron expuestos a CEM-EBF dos horas al día durante dos, cuatro y seis meses, dependiendo del grupo, al término de los meses de exposición se realizó la prueba de nado forzado (Figura 1).

Prueba de nado forzado (NF)

La prueba de NF es una técnica que originalmente se utiliza para la valoración de los efectos de los fármacos antidepresivos,¹⁸ esta prueba consiste en evidenciar la depresión en los animales de experimentación mediante un NF en un cilindro transparente lleno de agua donde el sujeto no puede eludir la prueba, pero tampoco puede tocar el suelo del contenedor, el agua debe estar entre los 22-24 °C para evitar estrés adicional por temperaturas de ambos extremos, y el agua debe cambiarse por cada sujeto. Se considera que existe un cuadro depresivo cuando el sujeto presenta una condición de desesperanza, es decir, que se queda inmóvil tras intentar escapar y nadar vigorosamente.¹⁰ Cuanto mayor sea el tiempo de inmovilidad, hay mayor certeza de que el sujeto curse con depresión. En esta prueba se entiende como inmovilidad que el sujeto esté inerte (flotando) en el agua con movimientos mínimos para apenas mantenerse a flote, o bien, que se encuentre recargado sobre una de las paredes del contenedor.¹¹

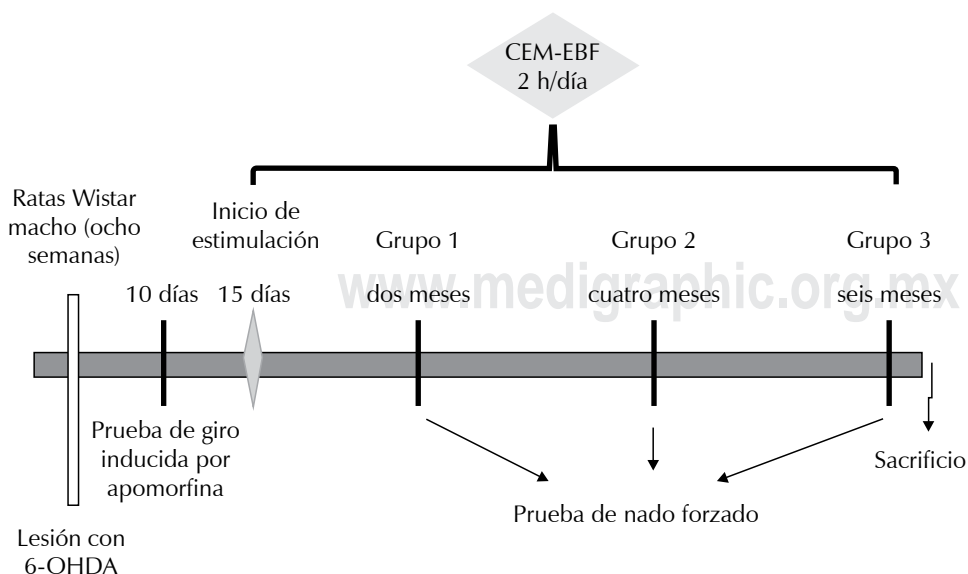


Figura 1.

Diseño experimental.

La prueba se realizó en dos partes: una pre-prueba de 15 minutos de NF y 24 horas, después se aplicó la misma prueba de NF durante cinco minutos, ambas pruebas fueron videograbadas para su posterior análisis. Los parámetros analizados en esta prueba fueron tres: 1. Tiempo de latencia (TL): que se define como el tiempo transcurrido desde el inicio de la prueba hasta la primera inmovilidad; 2. Tiempo de inmovilidad (TI): que se define como el tiempo total en segundos que el sujeto pasó inmóvil durante la prueba y 3. Número de inmovilidades (NI): que representa la suma de todas las inmovilidades registradas en la prueba.¹¹

Cabe señalar que algunos autores consideran que la estimulación electromagnética por largos periodos puede inducir estados depresivos, por lo que propone medir los parámetros tanto en la pre-prueba como en la prueba.¹⁹ Así, nosotros los medimos en ambos periodos.

Histología e inmunohistoquímica contra tiroxina hidroxilasa (TH)

Al finalizar los experimentos, los animales se perfundieron y sus cerebros se procesaron para observar por medio de una inmunohistoquímica contra tirosina hidroxilasa el daño inducido por la neurotoxina.

Los sujetos se anestesiaron intraperitonealmente con 100 mg/kg de pentobarbital sódico y se perfundieron a través del ventrículo izquierdo del corazón, con 300 mL de solución salina (PBS, pH 7.2) seguidos de 300 mL de paraformaldehído al 4% en PBS, pH 7.2; concluido lo

anterior, se decapitaron y removieron los cerebros del cráneo, los cuales se depositaron en el fijador para su posterior corte. El tejido fue protegido en solución de sacarosa al 30% por 48 horas. Con un criostato (Leica CM 15105) se realizaron cortes coronales de 20 μ m en la región del cuerpo estriado y la sustancia negra. Se efectuó una inmunohistoquímica con el anticuerpo policlonal anti-TH 1:200 (Santa Cruz Biotechnology) y se detectó la reacción usando el kit Vectastain ABC (Rabbit IgG, Elite pK-6101). Este procedimiento tuvo como finalidad corroborar la correcta lesión anatómica de los sujetos de experimentación.

Análisis estadístico

Para la estadística de las pruebas conductuales se usó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) y como postprueba Tukey. El paquete estadístico utilizado fue GraphPad Prism 6. Los resultados fueron expresados como la media aritmética \pm desviación estándar (DE) para los parámetros de la prueba de nado forzado y el error estándar de la media (EEM) para la prueba de giros inducidos. La significancia estadística fue realizada con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Los animales con falsa lesión y lesionados con 6-OHDA fueron evaluados cada mes con la prueba de giro inducida por apomorfina (Figura 2). Como puede observarse en la gráfica, los dos grupos sham no varían su número de giros

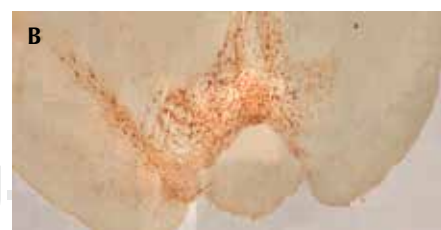
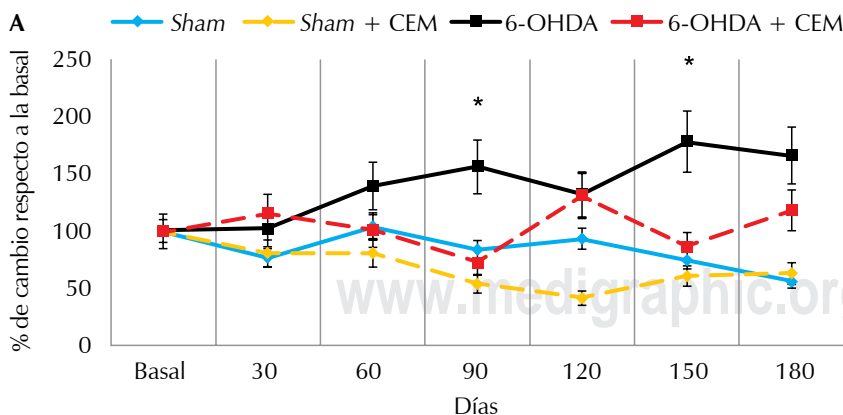


Figura 2. Giros inducidos por apomorfina. **A.** Promedio \pm E.E.M. del porcentaje de cambio de los giros hacia el lado contralateral a la lesión antes de iniciar la estimulación (basal) y cada mes después de la estimulación diaria con CEM-EBF. El valor basal se consideró como 100% para cada grupo. ANOVA de una vía y post hoc Kruskal-Wallis. * $p < 0.05$ grupo 6-OHDA versus 6-OHDA + CEM. **B.** Microfotografía a nivel de la sustancia negra y el área ventral tegmental con inmunohistoquímica TH+ de un animal con lesión unilateral con 6-OHDA. Escala de la barra negra en B = 200 μ m.

a lo largo de los seis meses de tratamiento. Los animales lesionados con 6-OHDA aumentan el porcentaje de número de giros a partir de los dos meses, alcanzando un máximo a los 150 días postlesión. Los animales lesionados que recibieron CEM-EBF presentan fluctuaciones en este parámetro, mostrando diferencias significativas a los 90 y 150 días con respecto al grupo de lesión no estimulado ($p < 0.05$).

Al finalizar el experimento, los animales se perfundieron y sus cerebros se procesaron para observar por medio de una inmunohistoquímica contra tiroxina hidroxilasa el daño inducido por la 6-OHDA. En la figura 2B se muestra un ejemplo a nivel de la sustancia negra y el área ventral tegmental de un animal con lesión unilateral. En esta microfotografía se observa la falta de inmunorreacción en el lado lesionado. No observamos diferencias significativas en el marcaje entre los grupos con falsa lesión y sham + CEM. Los animales lesionados con 6-OHDA y sometidos a estimulación electromagnética muestran un marcaje similar a los animales lesionados, es decir, no se observaron diferencias entre ambos grupos.

El principal parámetro que define el estado depresivo en la prueba de nado forzado es el tiempo de inmovilidad. Al medir este parámetro en la preprueba no se encontraron diferencias entre ninguna de las condiciones (datos no mostrados).

En la prueba de nado forzado, los animales lesionados con 6-OHDA aumentan su tiempo de inmovilidad a los dos, cuatro y seis meses (Figura 3). A los dos meses de edad, la diferencia es significativa en comparación con el grupo control ($p < 0.05$). A los cuatro y seis meses, el análisis de ANOVA mostró diferencias entre el grupo lesionado y todos los demás ($F_{(3,9)} = 3.412$, $p < 0.05$, $F_{(3,9)} = 4.447$, $p = 0.0406$, respectivamente). Los animales lesionados que recibieron estimulación electromagnética disminuyeron este parámetro en comparación con los grupos lesionados. El número de inmovilizaciones en la prueba de NF no mostró diferencias significativas a ningún periodo, ni tampoco entre los grupos experimentales (Cuadro 1).

Los resultados del tiempo que tardan en mostrar la primera inmovilidad, i.e. la latencia, se describen en la figura 4. A los seis meses no se encuentran diferencias

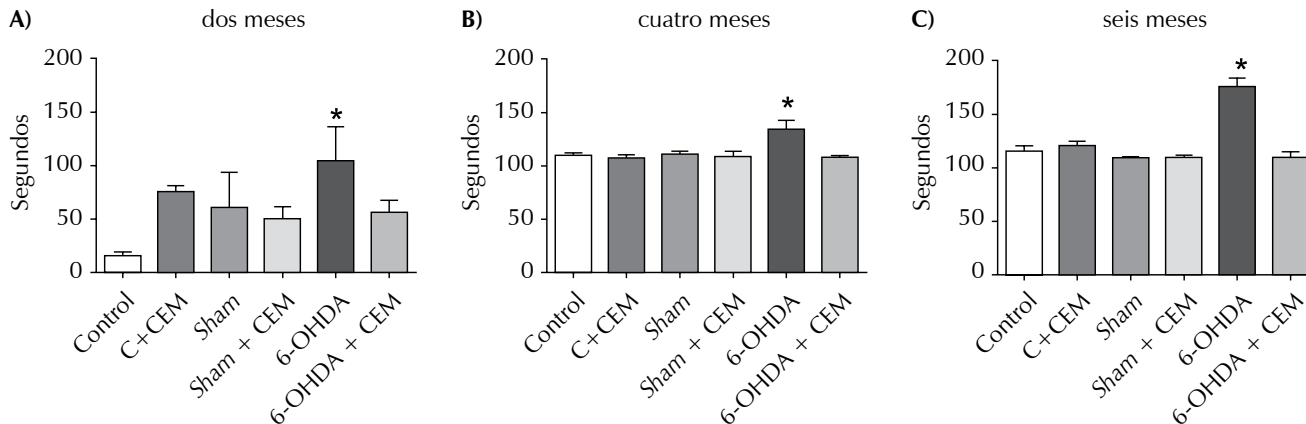


Figura 3. Efecto de la estimulación con CEM-EBF en el tiempo de inmovilidad de la prueba de nado forzado. La lesión con 6-OHDA induce aumento de inmovilidad a los dos, cuatro y seis meses. Los valores son el promedio \pm DE * $p < 0.05$ versus control en A y versus todos los otros grupos en B y C.

Cuadro 1. Efecto de la estimulación con CEM-EBF en la prueba de nado forzado.

| Meses de tratamiento | Control | C + CEM | Sham | Sham + CEM | 6-OHDA | 6-OHDA + CEM |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| 2 | 7.5 \pm 2.1 | 8.0 \pm 1.4 | 8.0 \pm 7.0 | 9.0 \pm 6.6 | 3.8 \pm 3.5 | 4.5 \pm 5.7 |
| 4 | 5.3 \pm 3.2 | 6.5 \pm 4.9 | 6.0 \pm 4.2 | 7.5 \pm 2.1 | 10.0 \pm 2.1 | 5.0 \pm 2.0 |
| 6 | 4.7 \pm 0.6 | 6.5 \pm 0.7 | 3.3 \pm 0.6 | 4.7 \pm 2.3 | 7.5 \pm 2.1 | 4.0 \pm 2.8 |

Número de inmovilizaciones en 5 minutos. Promedios \pm desviación estándar.



significativas entre los grupos. El mayor cambio se observó a los cuatro meses del grupo lesionado con 6-OHDA respecto a los otros grupos control y sham ($F_{(5,9)} = 3.961$, $p = 0.0354$). Al cabo de dos meses esta diferencia ya se presentaba, pero con menor significancia y sólo contra el grupo control. La estimulación electromagnética no produjo ningún cambio significativo en ningún grupo.

DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con el fin de examinar las respuestas conductuales de tipo ansiolítico y depresivo en el modelo animal de hemi-Parkinson en ratas y el efecto en estas respuestas de la estimulación con CEM-EBF a largo plazo (seis meses). En diversos reportes se considera que la lesión con 6-OHDA en la vía nigroestriatal induce conductas de tipo depresivo y ansiedad.²⁰

La prueba de nado forzado es una prueba conductual económica, confiable y sensible que detecta la posible actividad antidepresiva de nuevas terapias.²¹ Los datos obtenidos en el presente estudio mostraron que la inyección unilateral en la vía nigroestriatal de 6-OHDA aumenta significativamente el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado, un parámetro conductual indicativo de la depresión.²² Estos datos son similares a reportes previos.²³⁻²⁵ Este aumento se observó durante todos los meses de la lesión. Resultado que se correlaciona con la lesión, como se demostró en los giros inducidos por apomorfina y en la inmunohistoquímica contra TH.

El tratamiento con CEM-EBF en animales control o con falsa lesión en este estudio, no tuvo efecto en ninguno

de los parámetros estudiados (latencia, tiempo y número de inmovilidades). Esto ya ha sido reportado por otros autores.²⁶ Lai y cols. (2016) al exponer ratas adultas a 50 Hz/100 uT durante 24 semanas, mostraron que las conductas depresivas no cambian en la prueba de NF y otras pruebas realizadas.²⁷

La terapia con estimulación electromagnética ha sido propuesta como un tratamiento antidepresivo.⁸ En modelos animales de depresión, la estimulación magnética transcraneal ha mejorado diversos parámetros conductuales en pruebas relacionadas con la ansiedad y la depresión.^{28,29} Específicamente en la prueba de nado forzado, la estimulación magnética repetitiva reduce el tiempo de inmovilidad en las frecuencias de 15 y 25 Hz.²⁹

En el presente estudio el tratamiento por largos periodos con CEM-EBF en el modelo animal de la EP también tuvo efectos antidepresivos. En particular, éste es el primer reporte que muestra la disminución en el tiempo de inmovilidad inducido por el tratamiento con campos electromagnéticos en ratas lesionadas con 6-OHDA.

Otros tratamientos antidepresivos han sido recientemente probados en el modelo animal de hemi-Parkinson como alternativas novedosas a la terapia farmacológica. Por ejemplo, la electroacupuntura a 100 Hz mejoró los síntomas depresivos en el modelo de EP en rata.²⁹ La estimulación eléctrica profunda bilateral en ratas hembras con lesión unilateral de 6-OHDA, revirtió las conductas de anhedonia (falta de actividad física) y desesperanza (inmovilidad) que se correlacionan con el estado depresivo en la EP.³⁰ Algunos de estos reportes sugieren los posibles mecanismos de acción, los cuales incluyen la participación

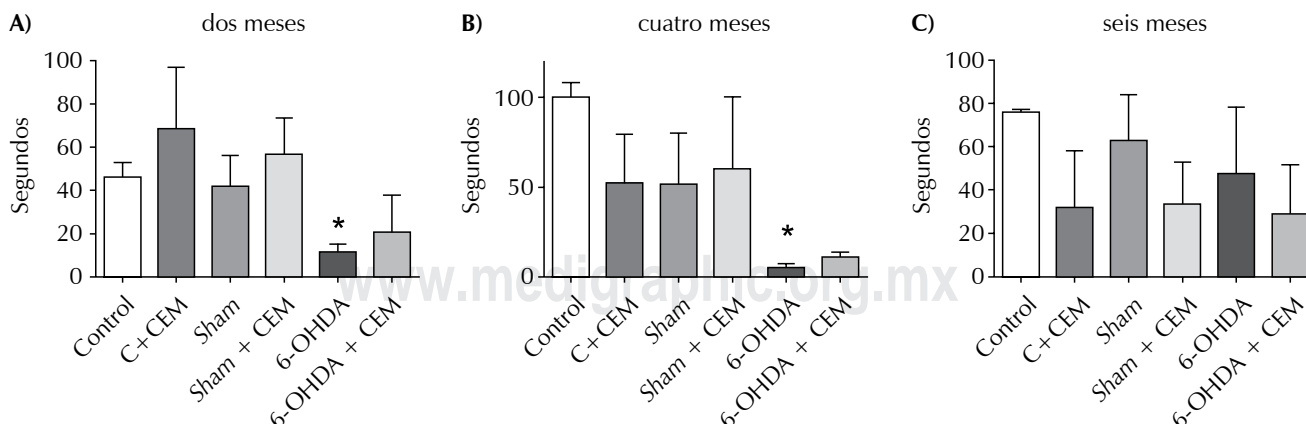


Figura 4. Efecto de la estimulación con CEM-EBF en la latencia en la prueba de nado forzado. La lesión con 6-OHDA induce disminución de la latencia en los animales lesionados a los dos y cuatro meses (**A** y **B**). A 6 meses (**C**) la lesión con 6-OHDA+CEM-FEB no muestra diferencias significativas respecto a los otros grupos. Los valores son el promedio \pm D.E. * $p < 0.05$ versus control en **A** y versus los otros grupos en **B**.

de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), el cual ha demostrado ser un regulador clave del desarrollo sináptico y de la plasticidad neuronal,^{29,30} la reducción del estrés oxidativo,²² etc. Consideramos necesario continuar con este estudio para dilucidar los posibles mecanismos de acción de la terapia electromagnética en el modelo de la EP.

Castagné y cols. consideran que la latencia a la primera inmovilidad puede ser un parámetro que mejora la detección de antidepresivos en la prueba de nado forzado.²¹ Sin embargo, en este experimento no encontramos diferencias entre los animales lesionados y los lesionados con el tratamiento electromagnético en ninguno de los periodos estudiados. Existen pocos reportes que estudian la latencia y, en particular, la diferencia con el estudio de Castagné y los resultados obtenidos puede deberse a los distintos animales usados (ratón versus rata) y/o los periodos estudiados (inmediato versus meses).

Los resultados presentados en este reporte son novedosos, ya que no han sido descritos previamente. En general, la mayoría de los trabajos que realizan la prueba de nado forzado en el modelo de hemi-Parkinson sólo arrojan resultados a los 21 días, los cuales se consideran como estudios crónicos.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación demuestran que el uso a cuatro meses de tratamiento con CEM-EBF ayuda a mejorar la depresión, como lo comprobamos en el modelo animal de la EP. Se propone ampliar la investigación y realizar otras variantes en cuanto a las frecuencias y el tiempo de estimulación, con la finalidad de establecer con mayor precisión cuáles serían las dosis y el tiempo ideal del tratamiento para poder obtener mejores resultados.

Fuentes de financiamiento: Este trabajo fue financiado en parte por PAPIIT proyectos: IN217812 y IN214017 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que en este estudio no existe conflicto de intereses relevante.

REFERENCIAS

1. Lorraine VK, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386(9996): 896-912.
2. Chen JJ, Marsh L. Depression in Parkinson's disease: identification and management. *Pharmacotherapy* 2013; 33(9): 972-83.
3. Vorovenci RJ, Briudo R, Anonini A. Therapy-resistant symptoms in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2016; 123(1): 19-30.
4. Inoue T, Kitagawa M, Tanaka T, Nakagawa S, Koyama T. Depression and major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010; 25(1): 44-9.
5. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: A comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry* 2014; 26(3): 222-32.
6. Guerriero F, Ricevuti G. Extremely low frequency electromagnetic fields stimulation modulates autoimmunity and immune responses: a possible immuno-modulatory therapeutic effect in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* 2016; 11(12): 1888-95.
7. Moreno-Fitz J, Medina-Salazar I, Chávez-Hernández V, Elías-Viñas D, Verdugo-Díaz L. Efecto de la exposición a campos magnéticos de extrema baja frecuencia en un modelo de hemiparkinson en ratas. *Neurobiología* 2015; 7: 290615.
8. Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1549-60.
9. Torres EM, Dunnett SB. 6-OHDA lesion models of Parkinson's disease. In: Lane EL, Dunnett SB (eds.). *Animal models of movement disorders. Volume I, Neuromethods*, vol. 61, 2001. pp. 267-279.
10. Penttinen AM, Suleymanova I, Albert K, Anttila J, Voutilainen MH, Airavaara M. Characterization of a new low-dose 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease in rat. *J Neurosci Res* 2016; 94(4): 318-28.
11. Rodríguez-Landa JF, Contreras C. Los fármacos antidepresivos y la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado, participación de los sistemas de neurotransmisión. *Arch Neurociencia Mex* 2000; 5: 74-83.
12. Flores-Serrano AC, Zaldívar-Rae J, Salgado-Burgos H, Pineda-Cortés JC. La respuesta locomotora al ambiente novedoso en el corredor circular predice cambios de los índices depresivos y antidepresivos en la prueba de nado forzado en ratas Wistar hembras. *Rev Biomed* 2014; 25: 3-15.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 y Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, coordinación de investigación Comisión de Ética de la Facultad de Medicina. 2007.
14. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain, in stereotaxic coordinates*. 5th ed. San Diego, California, USA: Elsevier Academic Press; 2005. pp. 56.
15. Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S. Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; Suppl 1: S183-5.
16. Boixa J, Padel T, Gesine P. A partial lesion model of Parkinson's disease in mice – Characterization of a 6-OHDA-induced medial forebrain bundle lesion. *Behavioural Brain Research* 2015; 284: 196-206.
17. Vázquez-García M, Elías-Viñas D, Reyes-Guerrero G, Domínguez-González A, Verdugo-Díaz L, Guevara-Guzmán R. Exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields improves social recognition in male rats. *Physiol Behav* 2004; 82: 685-690.
18. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion ChE, Piantadosi SC, Gould TD. The mouse forced Swim test. *J Vis Exp* 212; (59): e3638.
19. Szemerszky R, Zelena D, Barna I, Bárdos G. Stress-related endocrinological and psychopathological effects of short- and long-term 50 Hz electromagnetic field exposure in rats. *Brain Res Bull* 2010; 81: 92-99.



20. Bonitto-Oliva A, et al. A mouse model of non-motor symptoms in Parkinson's disease: focus on pharmacological interventions targeting affective dysfunctions. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 290.
21. Castagne V, Porsol RD, Moser P. Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse. *Eur J Pharmacol* 2009; 616: 128-33.
22. Beppe GJ, Dongmo AB, Foyet HS, Dimo T, Mihasan M, Hritcu L. The aqueous extract of *Albizia adianthifolia* leaves attenuates 6-hydroxydopamine-induced anxiety, depression and oxidative stress in rat amygdala. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 374.
23. Matheus FC, Rial D, Real JJ, Lemos C, Takahashi RN, Bertoglio LJ, et al. Temporal dissociation of striatum and prefrontal cortex uncouples anhedonia and defense behaviors relevant to depression in 6-OHDA-lesioned rats. *Mol Neurobiol* 2016; 53(6): 3891-9.
24. Han LN, Zhang L, Sun YN, Du ChV, Zhang YM, Wang T, et al. Serotonin 7 receptors in the lateral habenular nucleus regulate depressive-like behaviors in the hemiparkinsonian rats. *Brain Res* 2016; 1644: 79-87.
25. Zhang YM, Zhang L, Wang Y, Sun YN, Guo Y, Du ChD, et al. Activation and blockade of prefrontal 5-HT₆ receptors produce different effects on depressive-like behaviors in unilateral 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *Neuropharmacology* 2016; 110: 25e36.
26. Keck ME, Welt T, Post A, Müller MB, Toschi N, Wigger A, et al. Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(4): 337-49.
27. Lai J, Zhang Y, Liu X, Zhang J, Ruan G, Chaugai S, et al. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields (100 mT) on behaviors in rats. *Euro Toxicology* 2016; 52: 104-113.
28. Sachdev PS, McBride R, Loo C, Gurjinder M, Malhi S, Croker V. Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats. *Biol Psychiatry* 2002; 51(6): 474-9.
29. Sun M, Wang K, Yu Y, Su WT, Jiang XX, Yang J, et al. Electroacupuncture alleviates depressive-like symptoms and modulates BDNF signaling in 6-hydroxydopamine rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016; 2016. ID 7842362. Available in: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7842362>.
30. Furlanetti LL, Coenen VA, Aranda IA, Döbrösy MD. Chronic deep brain stimulation of the medial forebrain bundle reverses depressive-like behavior in a hemiparkinsonian rodent model. *Exp Brain Res* 2015; 233: 3073-85.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Leticia Verdugo Díaz
Laboratorio de Bioelectromagnetismo,
Departamento de Fisiología, Edificio A,
5to piso, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México.
Av. Universidad Núm. 3000,
Col. Copilco-Universidad, C.P. 04510,
Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México, México.
Tel: (55) 56232341 o 47
Correo electrónico: leticia@unam.mx