

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

LA ESTIMULACION DEL CEREBELO, NUEVO ENFOQUE TERAPEUTICO DE LA EPILEPSIA *

FRANCISCO ESCOBEDO, † § CARLOS CONTRERAS, §
HUGO SOLÍS, § AUGUSTO FERNÁNDEZ GUARDIOLA † §
y GUILLERMO GARCÍA RAMOS §

Se hace notar que a pesar del avance en el tratamiento medicamentoso de la epilepsia, aún existe un 25 por ciento de enfermos fuera de control terapéutico, lo que justifica la indicación quirúrgica en cierto tipo de pacientes.

La terapéutica quirúrgica se ha hecho a base de:

1. *Extirpar el foco epileptógeno*
2. *Interrumpir las vías de propagación de la descarga, y*
3. *Estimular otros circuitos o núcleos con lo que se logra subir el umbral de excitabilidad del foco epileptógeno, como ocurre con la estimulación del cerebelo; lo cual se antoja como un enfoque más funcional.*

* Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 2 de junio de 1976.

† Académico numerario.

§ Instituto Nacional de Neurología. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Se presenta la experiencia en cuatro casos en que los resultados aunque no uniformes, en general fueron favorables.

Se discute el mecanismo fisiológico que pudiera explicar estos resultados a través de una influencia inhibitoria del cerebelo sobre estructuras corticales y subcorticales y así mismo sobre el foco epileptógeno.

Los datos obtenidos con la estimulación cerebelosa en cuatro casos humanos con epilepsia en este estudio fueron: a) interrumpir la descarga epiléptica; b) desincronizar el trazo electroencefalográfico, y c) disminuir el número de espigas eléctricas en el electroencefalograma.

Se concluye por tanto, que es posible alentar alguna esperanza con este procedimiento como una nueva línea de manejo de las crisis convulsivas.

El Diccionario de Epilepsia publicado por la OMS en 1973¹ dice en la introducción: "la terapéutica moderna permite dominar la enfermedad aproximadamente en un 75 por ciento de los casos"; o sea, que a pesar del avance en el tratamiento medicamentoso de este padecimiento, aún existe un 25 por ciento de enfermos fuera de control terapéutico, que son suficiente argumento para buscar nuevos enfoques de tratamiento.

Por otro lado, la neurofisiología actual ofrece nuevos conocimientos que permiten entender mejor el mecanismo íntimo de la descarga convulsiva, su propagación, y ciertos fenómenos de facilitación e inhibición que son definitivos en el curso de ese proceso.

Como es sabido, el tratamiento quirúrgico de la epilepsia está enfocado a tratar crisis convulsivas, no propiamente a "curar" la epilepsia, con el objetivo primario de reducir la tendencia a convulsionar,² y sobre la base de que la crisis convulsiva tiene como substrato fisiopatológico, el concepto del foco epileptógeno, enten-

diendo como tal el que un grupo de neuronas producen en un momento dado una descarga anormal, rápida, exagerada y propagada,² por lo cual la cirugía se lleva a cabo con tres posibles enfoques diferentes, a saber:

1. La extirpación del foco epileptógeno crónico, razonablemente delimitado y accesible a la cirugía, como ha sido la resección de la corteza cerebral, de la amígdala, del lóbulo temporal y la hemisferectomía en humanos.
2. La interrupción de las vías de propagación de la descarga del foco epileptógeno llevada a cabo en el tálamo, la cápsula interna, el *globus pallidus*, el putamen, el fórnix, el hipocampo, el subtálamo, el campo de Forel, el hipotálamo, el cíngulo.³
3. La estimulación de otros circuitos o núcleos que "modulen" el umbral de excitabilidad del foco epileptógeno y de sus vías de propagación

como el tálamo, el *globus pallido*, el putamen y más recientemente el cerebelo,⁴ lo cual parece ser un enfoque más "funcional" en el intento de modificar las crisis convulsivas.⁵⁻⁸

Relaciones neurofisiológicas del cerebelo y la epilepsia

Existen evidencias anatómicas y eléctricas de que la función de la corteza cerebelosa modifica con una influencia inhibitoria la información sensorial y la conducta motora a través de una vía descendente cerebelo-núcleo-retículo espinal, y por una vía ascendente cerebelo-tálamo cortical.^{8, 9} Sin embargo, la estimulación del cerebelo en la epilepsia humana o en modelos de epilepsia en animales no siempre ha dado resultados uniformes,^{10, 11} aunque un buen número de investigaciones,^{7, 12-14} coinciden, y nosotros también, en que sí es efectiva desincronizando el EEG durante la actividad epiléptica e inhibiendo la descarga convulsiva; junto con ello, las experiencias de Cooper en humanos⁶ señalan que la estimulación crónica logra significativa reducción en el número de crisis convulsivas en algunas epilepsias incontrolables.

Material y métodos

Se estudiaron cuatro pacientes que presentaban crisis convulsivas incontrolables con medicamentos y de varios años de evolución. El caso 1 correspondía a un joven de 18 años con 15 años de evolución de crisis parciales, secundariamente generalizadas, que se acompañaban de trastornos de personalidad, debilidad

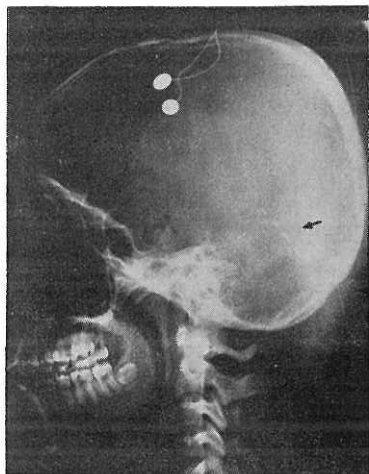
mental superficial e integridad en la exploración neurológica.

El caso 2 se trató de un joven de 20 años con crisis convulsivas generalizadas desde los 5 años de edad, desórdenes de conducta, debilidad mental superficial e integridad neurológica clínica.

El caso 3 fue una joven de 13 años con diagnóstico de panencefalitis esclerosante subaguda de un año de evolución con graves alteraciones neurológicas de conciencia, cuadriparesia, compromiso extrapiramidal y crisis mioclónicas casi continuas, repetidas en periodos entre 1 y 20 minutos desde 4 meses antes de su estudio, llegando a *status* mioclónico.

El caso 4 correspondía a un joven de 16 años de edad, con un síndrome de Rubinstein con 8 años de evolución de crisis convulsivas focales, secundariamente generalizadas, con repetidos y frecuentes cuadros de *status* epiléptico.

Después de registros electroencefalográficos y estudios de contraste con aire, en los que todos señalaron atrofia cortical y subcortical en menor o mayor grado, se les sometió a implantación de electrodos en el cerebelo, a través de la vía infratentorial, con un trépano en la escama del occipital abajo del seno lateral y a 3 cm. de la línea media; el electrodo se colocó en la cara dorsal del cerebelo, en el lóbulo posterior del lado derecho y, en el caso 4, se colocó otro electrodo en el núcleo dentado, quedando la porción distal del electrodo en el exterior atravesando la piel por una contraabertura, en cuya porción terminal se puso un conector adaptable a los sistemas de registro y de estimulación, por donde, en forma repetida, dos veces por semana y por lapsos variables de 1 a 4 horas durante 1 a



1 Control radiográfico del sitio de los electrodos cerebelosos en posición lateral.

6 semanas, se dieron estímulos con pulsos cuadrados de 1 miliseg., 0.75, 10 ó 200 ciclos por segundo, 1 a 3 miliamperios, durante sesiones de 5 a 10 minutos (fig. 1 y 2).

Los resultados electroencefalográficos y clínicos de la estimulación cerebelosa, fueron muy variables.

En los dos primeros casos, el EEG mostró signos de desactivación apareciendo en ocasiones ondas delta y theta, mezcladas a veces con descargas complejas de activación rápida alternando con ritmos más lentos (fig. 3), y en el periodo de observación clínica hubo una moderada disminución en el número de las crisis convulsivas.

En el caso 3 de la epilepsia mioclónica, en tres sesiones en que fue estimulada en

el lapso de 10 días, no hubo en la etapa aguda modificación en el patrón electroencefalográfico preestimulación ni cambios clínicos favorables.

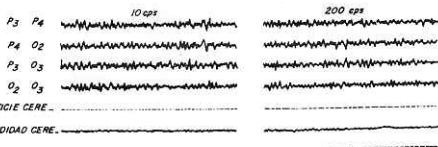
En el caso 4 hubo la oportunidad de observar durante una crisis eléctrica que se iniciaba, cómo la estimulación de la corteza cerebral interrumpía la descarga convulsiva y después de unos segundos de un trazo desactivado, volvió la reorganización de las ondas eléctricas cerebrales con un patrón eléctrico anormal pero sin tantos elementos paroxísticos como antes. Este mismo fenómeno, pero más evidente, se obtuvo al estimular en la profundidad del cerebelo el núcleo dentado y su vecindad.

La valoración de los resultados clínicos a corto plazo es difícil, y deseando evaluar resultados más evidentes, datos cuantifi-



2 Control radiográfico del sitio de los electrodos cerebelosos en posición anteroposterior.

ESTIMULACION DEL CEREBELO
CONTROL



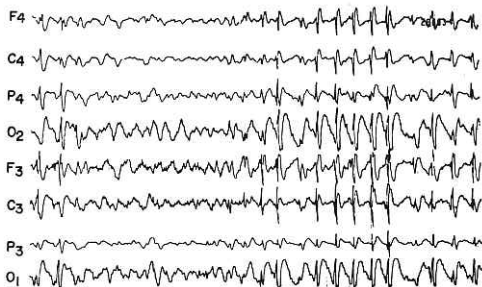
3 Se observan arriba en el trazo control, las descargas agudas (espigas) en los electrodos cerebrales, y en los trazos inferiores después de estimulación cerebelosa a 10 y a 200 cps los cambios obtenidos en el registro cerebral y la desaparición de las espigas.

cables que pudieran ser sometidos a comparaciones gráficas y demostrativas que lleven a conclusiones confiables, los datos obtenidos en los estudios eléctricos agudos repetidos, se sometieron a un análisis contabilizado de las espigas; esto es, las espigas que tuvieran más de 50 microvoltios de altura, y que estuvieran propagadas, se contaron en 30 minutos de trazo electroencefalográfico, de los cuales, 10 minutos correspondían a trazo control previo a la estimulación, 10 minutos al

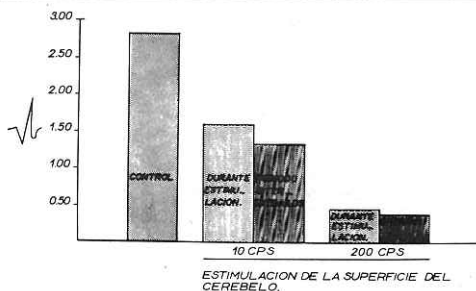
trazo durante la estimulación cerebelosa, y 10 minutos al trazo en los periodos interestimulación (fig. 4).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: en el trazo control existía un promedio de cerca de 3 espigas por minuto, que durante el periodo de estimulación en la corteza cerebelosa, cuando se emplearon 10 ciclos por segundo, se reducían a la mitad y todavía disminuían más en los periodos de interestímulo; al estimular a 200 ciclos por segundo los resul-

Ss. E.R.



4 Tipo de espigas con más de 50 microvoltios de altura, y propagadas, que se seleccionaron para análisis contabilizado.



5 Resultado del análisis contabilizado de las espigas. Obsérvese que el número de espigas en el registro cerebral disminuye a menos de la mitad estimulando el cerebelo a 10 cps y a menos de la quinta parte estimulando a 200 cps.

tados fueron todavía más notables ya que las espigas se redujeron a menos de la quinta parte, tanto durante como después de la estimulación (fig. 5).

Si las espigas del trazo electroencefalográfico, como se ha venido aceptando, son la representación gráfica de la epilepsia, el que disminuya su número nos permite pensar que disminuye el fenómeno epiléptico.

Discusión

La existencia o no existencia de una actividad convulsiva en el sistema nervioso, depende fundamentalmente del balance o equilibrio entre los fenómenos de excitación y de inhibición, lo cual se hace más evidente en el "foco epileptógeno", que considerado como un grupo de neuronas en actividad continua, controlada, pero cargado con un alto potencial de energía, susceptible de explosión, se encuentra sujeto a diversas y variables influencias funcionales, responsables de que se alcance o no la "masa crítica" necesaria, o sea el "umbral" de descarga y propagación, lo

que en sí desencadena la crisis convulsiva.¹⁵

Experimentalmente se ha demostrado que muchos factores pueden alterar el balance entre la excitación y la inhibición, a saber: los cambios de la corriente eléctrica, el estado de vigilia o de sueño, la madurez o inmadurez del sistema nervioso, los neurotransmisores centrales, diversos fármacos, factores genéticos y metabólicos, patología cerebral diversa, las drogas anticonvulsivas, los estímulos de otros centros, y el reciente procedimiento de condicionamiento retroalimentador del ritmo electroencefalográfico.⁴

Algunas neuronas del foco epileptógeno,¹⁶ pueden disminuir su actividad, en determinadas circunstancias condicionantes inhibitorias, lo que lleva a pensar en la posibilidad de que un apropiado circuito retroalimentador condicionante puede ofrecer un beneficio terapéutico en epilépticos.¹⁵

Es de suponerse que el cerebelo actúa de esta manera, fundamentalmente a través de un mecanismo inhibitor, probablemente a nivel talámico¹⁶ sobre la cor-

teza cerebral y el foco epileptógeno, rompiendo el equilibrio de actividad y aumentando el umbral de descarga. Esta hipótesis está de acuerdo con los resultados que fueron presentados por Cooper⁶ en su libro.

Por otro lado, son interesantes los hallazgos que se han encontrado con el empleo de la difenilhidantoína intravenosa que aumenta dramáticamente las descargas eléctricas de las células de Purkinje en el cerebelo,¹⁷ haciendo por tanto a través del medicamento, un fenómeno similar al que se intenta llevar a cabo mediante la estimulación eléctrica del cerebelo.

Conclusiones

1. Hay actualmente suficientes datos experimentales para afirmar el papel inhibitorio del cerebelo sobre la actividad de centros subcorticales y corticales encefálicos.
2. Los resultados de la estimulación crónica del cerebelo a mediano plazo, son favorables en el control de las crisis convulsivas según los informes actuales.
3. Los resultados obtenidos por nosotros con la estimulación aguda, repetida, del cerebelo sobre la actividad eléctrica en enfermos con epilepsia en los que se ha logrado: a) interrumpir la descarga epiléptica; b) desincronizar el trazo electroencefalográfico; y c) disminuir el número de espigas eléctricas, parecen alentar esperanzas científicamente fundamentadas, que abren una nueva línea de manejo de las crisis convulsivas.

REFERENCIAS

1. Gastaut, H.: *Diccionario de la epilepsia*. Edición de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1973.
2. Robb, P.: *Focal epilepsy. The problem, prevalence and contributing factors*. En: *Advances in neurology*. Purpura, D. P.; Penry, J. K. y Walter, R. D. (Eds.). Nueva York, Raven Press, 1975, p. 11-23.
3. Ojeman, G. A. y Ward, A. A.: *Stereotactic and other procedures for epilepsy*. En: *Advances in neurology*. vol. 8. Purpura, D. P.; Penry, J. K. y Walter, R. D. (Eds.). Nueva York, Raven Press, 1975, p. 241-63.
4. Dow, R. S.: *Inhibition of convulsive activity*. Presentado en el X Aniversario del Inst. Nal. de Neurología. México, 1974.
5. Cooke, P. M. y Snider, R. S.: *Some cerebellar effects on the electrocorticogram*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 5:563, 1953.
6. Cooper, I. S.; Amin, I.; Gilman, S. y Waltz, J. M.: *The effect of chronic stimulation of the cerebellar cortex on epilepsy in man*. En: *The cerebellum, epilepsy and behavior*. Plenum Press, Nueva York-Londres, 1974, p. 119-71.
7. Dow, R. S.; Fernández-Guardiola, A. y Manni, E.: *The influence of the cerebellum on experimental epilepsy*. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 14:383, 1962.
8. Myers, R. R.; Burchiel, K. J.; Stockard, J. J. y Bickford, R. G.: *Effects of acute and chronic paleocerebellar stimulation on experimental models of epilepsy in the cat: studies with enflurane, pentilene tetrazol, penicillin and chloralose*. *Epilepsia.* 16:257, 1975.
9. Cooper, I. S.: *Chronic stimulation of cerebellar cortex in epilepsy and generalized myoclonus in man*. *Epilepsia.* 15:270, 1974.
10. Moruzzi, G.: *Problems in cerebellar physiology*. Springfield, Illinois. Charles C Thomas, Publisher, 1950.
11. Snider, R. S.; McCulloch, W. S. y Magoun, H. W.: *A cerebello-bulbo-reticular pathway for suppression*. *J. Neurophysiol.* 12:325, 1949.
12. Walker, E. A.: *An oscillographic study of the cerebello cerebral relationship*. *J. Neurophysiol.* 1:16, 1938.
13. Mutani, R.: *Experimental evidence for the existence of an extrarhinencephalic control of the activity of the cobalt rhinencephalic epileptogenic focus*. *Epilepsia.* 10:337, 1969.
14. Hutton, J. T.; Frost, J. D. y Foster, J.: *The influence of the cerebellum in cat penicillin epilepsy*. *Epilepsia.* 10:401, 1972.
15. Ward, A. A.: *Theoretical basis for surgical therapy of epilepsy*. En: *Advances in neurology*. Purpura, D. P.; Penry, J. K. y Walter, R. D. (Eds.). Nueva York, Raven Press, 1975, p. 23-35.
16. Boone, S. C.: *The effect of cerebellar stimulation on averaged sensory evoked responses in*

the cat. Citado por Grabow, J. D.; Ebershold, M. J.; Albers, J. W. y Schima, E. M. *Cerebellar stimulation for the control of seizures*. Mayo Clin. Proc. 49:759, 1974.

17. Julien, R. M. y Halpern, L. M.: *Effects of DPH and other antiepileptic drugs on epileptiform activity and Purkinje cells discharge rates*. *Epilepsia*, 13:387, 1972.