



Artículo de Revisión

## Epilepsia y cerebelo

Epilepsy and cerebellum

Jenny C. Ortega-Rosado<sup>1,2</sup>, Ángel A. Puig-Lagunes<sup>3</sup>, Eliseo Velazco-Cercas<sup>3</sup>, Luis Beltrán-Parrazal<sup>3</sup>, Consuelo Morgado-Valle<sup>3</sup>, César A. Pérez-Estudillo<sup>3</sup>, Jorge Manzo<sup>3</sup>, Ma. Leonor López-Meraz<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Doctorado en Neuroetología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México. <sup>2</sup>Facultad de Odontología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México. <sup>3</sup>Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

Recibido: 03 de febrero de 2015

Aceptado: 11 de marzo 2015

Puedes encontrar este artículo en: <http://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2015/11/11.html>

### Resumen

Entre las funciones fisiológicas clásicamente atribuidas al cerebelo se encuentra el control del movimiento, la postura y el equilibrio. Los estudios clínicos como los realizados en modelos animales, indican que el cerebelo también participa en la coordinación de movimientos finos, la respuesta ocular, la memoria motora, e incluso la conducta sexual. El cerebelo también ha mostrado ser importante en la etiología de enfermedades del sistema nervioso central, tales como las ataxias cerebelosas y el autismo. Sin embargo, la relación entre la epilepsia y el cerebelo ha sido menos explorada. Por lo tanto, esta revisión recopila y discute los estudios que indican cómo las crisis epilépticas afectan al cerebelo, así como el posible papel modulador de éste en la epilepsia.

*Palabras clave:* Epilepsia, Convulsiones, Cerebelo, Atrofia, Células de Purkinje.

### Abstract

Movement control, posture and equilibrium are some physiological functions classically attributed to cerebellum. Clinical and experimental evidence has shown that cerebellum also participates in coordination of fine motor skills, ocular response, motor memory and sexual behavior. Cerebellum has shown to be important for the etiology of central nervous system diseases such as cerebellar ataxias and autism. However, the relationship between epilepsy and cerebellum has not been fully explored. This review aims to compile and discuss studies that suggest the effect of seizures on cerebellum as well as the consequences of modifying the cerebellar function on epilepsy.

*Keywords:* Epilepsy, Seizures, Cerebellum, Atrophy, Purkinje cells.

\*Correspondencia: Centro de Investigaciones Cerebrales. Universidad Veracruzana. Unidad de Ciencias de la Salud, Médicos y Odontólogos s/n. Col. Unidad del Bosque, C. P. 91010, Xalapa, Veracruz. México. Teléfono: +52(228)8418900 EXT. 16305. [leonorlopez@uv.mx](mailto:leonorlopez@uv.mx)

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



## Contenido:

1. [Introducción.](#)
2. [El cerebelo.](#)
  - 2.1. [Anatomía.](#)
  - 2.2. [Circuitos cerebelares.](#)
3. [Generalidades sobre la epilepsia.](#)
4. [Alteraciones cerebelares asociadas con la epilepsia.](#)
  - 4.1. [Evidencia clínica.](#)
  - 4.2. [Evidencia experimental.](#)
  - 4.3. [Efecto de la modificación de la función cerebelar sobre la epilepsia.](#)
5. [Conclusión.](#)
6. [Agradecimientos.](#)
7. [Referencias.](#)

## 1. Introducción

El cerebelo es una estructura cuyo desarrollo se inicia durante el periodo embrionario temprano (entre la quinta y la sexta semana en el humano y entre los días embrionario 14 y 15 en la rata) y finaliza posnatalmente (aproximadamente durante la semana 40 de vida en el humano y alrededor del día posnatal 21 en la rata) y este proceso largo se debe en parte a su anatomía y microcircuitos complejos.<sup>1,2</sup> El cerebelo participa en el control del movimiento, el control postural, el equilibrio, la adaptación motora y el aprendizaje motor.<sup>2,3</sup> Recientemente se ha vinculado su participación también en la conducta sexual.<sup>4-7</sup> Incluso se ha propuesto que éste participa probablemente en la generación, mantenimiento y/o recuerdo de conductas adictivas.<sup>8,9</sup> El cerebelo también ha mostrado ser importante en la etiología de enfermedades del sistema nervioso central, tales como las ataxias cerebelosas y el autismo.<sup>10,11</sup> Es por ello que en esta revisión se expone a partir de la evidencia clínica y experimental, cómo las crisis epilépticas o la epilepsia afectan al cerebelo. Así como también será revisado cómo diferentes manipulaciones que modifican o afectan la función cerebelar impactan en el desarrollo y manifestación de la epilepsia.

## 2. El cerebelo

### 2.1. Anatomía

Antes de iniciar los detalles sobre la neuroanatomía del cerebelo, debe recordarse que muchas de las funciones dependientes del cerebelo están ausentes al nacer, debido a que esta región del sistema nervioso central tiene un desarrollo ulterior postnatal. De ahí que con el paso del tiempo, los humanos y otros mamíferos, manifiestan una mejora progresiva en sus capacidades motoras y en la postura, misma que ocurre de manera paralela con la maduración anatómico-funcional del cerebelo.<sup>12,13</sup> Sin embargo, si el cerebelo se daña debido a alguna agresión aguda o crónica, intrínseca o extrínseca, el individuo puede presentar ausencia o deficiencia de las funciones

dependientes de este sistema de forma similar a lo observado durante la edad neonatal<sup>1,14</sup> o bien pueden estar presentes pero alteradas.<sup>15,16</sup>

El conocimiento sobre la anatomía y los circuitos cerebelares se deriva en su mayoría de las investigaciones realizadas utilizando modelos experimentales, empleando principalmente a la rata de laboratorio como sujeto de estudio. El cerebelo (del latín, *cerebellum* “pequeño cerebro”) en su macro-estructura está conformado por dos hemisferios que escoltan lateralmente al vermis y dos pequeños flóculos. Además, la superficie cerebelosa se encuentra constituida por múltiples circunvoluciones organizadas de manera paralela denominadas folia, que se extienden de lado a lado. En un corte sagital a nivel de la línea media se pueden apreciar dos surcos profundos o cisuras transversales que dividen al cerebelo en tres lóbulos y a su vez en surcos más superficiales que dividen cada lóbulo en varios sublóbulos.<sup>17,18</sup> En este sentido el cerebelo humano se compone de una capa externa de sustancia gris denominada corteza cerebelosa, la sustancia blanca interna y los núcleos profundos de sustancia gris están presentes en pares: el fastigiado, el globoso y el emboliforme (que corresponden al núcleo interpuesto en la rata) y el dentado.<sup>17,18</sup> Es así que en los núcleos profundos se originan las eferencias cerebelosas (con excepción de una que proviene de la corteza cerebelosa) cuyas células envían proyecciones hacia los núcleos vestibulares externos e internos del tronco encefálico.<sup>19</sup>

En el humano como en la rata, la microanatomía de la corteza cerebelar presenta tres capas conformadas cada una por células que juegan un papel crucial para la entrada, salida e integración de la información en los circuitos cerebelosos. La capa más externa se denomina capa molecular y se encuentra conformada por células en forma de canasta y estrelladas, así como por fibras paralelas en forma de “T” (que son axones de las células granulares), además de las dendritas de las células de Purkinje y de Golgi. La capa granular que es

la más interna contiene neuronas llamadas células de Golgi y glomérulos, los cuales son complejos sinápticos constituidos por axones de las fibras musgosas aferentes, axones y dendritas de células de Golgi y las dendritas de células granulares. Estas dos capas se encuentran divididas por una tercera capa conformada por los cuerpos celulares de las células de Purkinje, las cuales son neuronas grandes que tienen arborizaciones dendríticas que se extienden hacia la capa molecular, su distribución es perpendicular a las fibras paralelas con las que hacen sinapsis y tienen axones que se proyectan con los núcleos cerebelosos profundos o con los núcleos vestibulares y las ramas colaterales de los axones que hacen sinapsis con las células de Golgi.<sup>19,20</sup>

## 2.2. Circuitos cerebelares

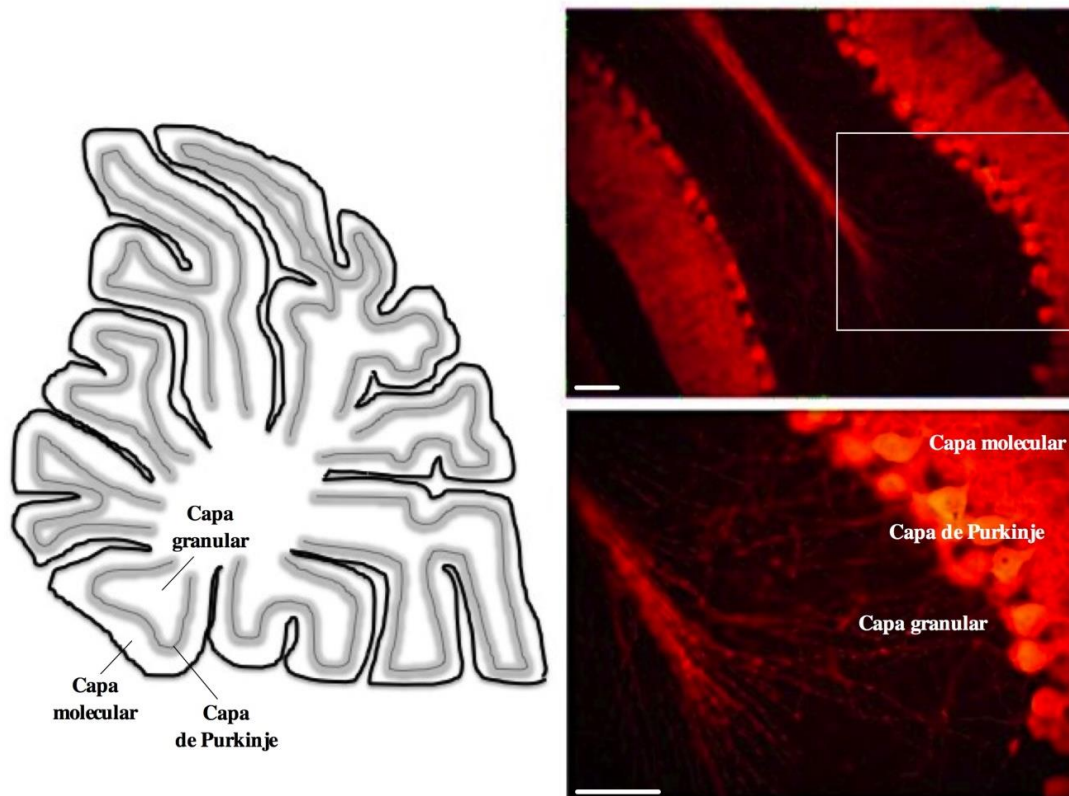
Referente a los circuitos cerebelosos es importante recalcar que las células granulares son excitadoras, a diferencia de las células de Purkinje, las células estrelladas, las células de Golgi, las células en canasta y las células de Lugaro que son inhibitorias, principalmente GABAérgicas.<sup>1</sup> El cerebelo es rico en este aminoácido neurotransmisor que es importante para la modulación de entrada y salida de información al cerebelo.<sup>1</sup> Las fibras trepadoras provienen de la oliva inferior y hacen sinapsis glutamatérgica con las dendritas y el soma de las células de Purkinje, a diferencia de las fibras musgosas que provienen de los núcleos vestibular y pontino y que también hacen sinapsis glutamatérgica con las células granulares. El árbol dendrítico de las células de Purkinje recibe información de las células estrelladas y de canasta, que como se mencionó previamente, son inhibitorias, así como de las fibras paralelas que son excitadoras y que corresponde a los axones de las células granulares. Es entonces que las proyecciones excitatorias e inhibitorias convergen en la célula de Purkinje, donde se integra la información proveniente de la corteza cerebelar. Los axones de las células de Purkinje descienden a través de la capa granular hacia los núcleos profundos donde hacen sinapsis GABAérgica y a partir de los cuales se envía la

información a la medula espinal, el tálamo, el complejo septo-hipocampal, la amígdala, los ganglios basales y la corteza motora.<sup>18-26</sup> Las células localizadas en los núcleos profundos en su mayoría son de proyección, y las neuronas que proyectan a diferentes partes del cerebro son glutamatérgicas, mientras que las que envían proyecciones hacia la oliva inferior son GABAérgicas.<sup>12</sup> Es por lo anterior que la modulación de la información de salida del cerebelo requiere la inhibición de la inhibición para poder integrarla y enviarla al resto del sistema nervioso central (Figura 1).

Como ya se mencionó anteriormente, se sabe que el cerebelo posee conexiones complejas a varias partes del cerebro, incluyendo la corteza y regiones del sistema límbico. Sin embargo, las conexiones, los hemisferios y el vermis cerebelares poseen diferentes vías aferentes y eferentes.<sup>27</sup> Se sabe que los hemisferios envían y reciben proyecciones de la corteza cerebral.<sup>21,28</sup> Este hecho implica que el cerebelo puede responder y modificarse en respuesta a la actividad epiléptica generada en dichas regiones, y que a su vez el cerebelo puede potencialmente modificar la actividad cerebral de las mismas.

## 3. Generalidades sobre la epilepsia.

La Organización Mundial de la Salud define a la epilepsia como un trastorno crónico caracterizado por crisis recurrentes, las cuales pueden variar desde fallo en la atención, espasmos musculares breves hasta convulsiones severas y prolongadas. Las crisis epilépticas son causadas por descargas eléctricas excesivas, usualmente breves y súbitas de un grupo de neuronas. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) hace varias décadas propuso dos categorías para clasificar a la epilepsia: a) la clasificación de crisis epilépticas y b) la clasificación de las epilepsias. Durante varios años la ILAE categorizó a las crisis epilépticas con base a la localización de la actividad excesiva y/o hipersincrónica de las neuronas, en parciales y generalizadas.<sup>29</sup>



**Figura 1.** Imagen representativa de un corte sagital a nivel del vermis medial del cerebelo de la rata (panel de la izquierda), en la que se representan los lóbulos que lo conforman y las tres capas características de la corteza cerebelar. En el panel de la derecha se muestra una fotografía del inmunomarcaje para calbindina, una proteína localizada en las células de Purkinje, donde se puede apreciar el soma y las dendritas de estas células, localizadas en las capas de Purkinje y molecular de la corteza cerebelar, respectivamente. Note los axones que salen de los somas de las células de Purkinje y que se dirigen a la región media del lóbulo donde se localiza la materia blanca. Las barras de calibración corresponden a 50  $\mu$ m.

Posteriormente, la ILAE consideró pertinente clasificar a las crisis epilépticas en a) auto-limitadas: de inicio generalizado o de inicio focal y b) *status epilepticus* (SE).<sup>30</sup> En su última propuesta la ILAE propuso clasificar a las crisis epilépticas en crisis generalizadas, crisis focales y crisis desconocidas.<sup>31</sup> Por otro lado, la clasificación de las epilepsias se diseñó para describir síndromes que cursan con un tipo (s) de crisis epiléptica (s), pero que no son la única característica del mismo, por lo que también se consideran otros aspectos como la etiología, la edad de inicio, la predisposición genética y la evidencia de patología para su clasificación.<sup>30</sup> Considerando lo anterior las epilepsias pueden clasificarse en: epilepsias idiopáticas focales de la infancia y la niñez, epilepsias focales familiares (autosómicas

dominantes), epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas), epilepsias generalizadas idiopáticas, epilepsias reflejas, encefalopatías epilépticas (en las cuales las anomalías epileptiformes pueden contribuir a disfunción progresiva), epilepsias mioclónicas progresivas y crisis que no requieren necesariamente el diagnóstico de epilepsia (para más detalle consultar referencia [30](#)). El cerebelo no es una región cerebral clásicamente involucrada en la zona epileptogénica, como lo son el hipocampo, la amígdala y la neocorteza. A continuación se muestran los hallazgos tanto en pacientes con epilepsia, como en animales empleados en modelos experimentales de epilepsia o convulsiones que relacionan al cerebelo con la epilepsia.

## 4. Alteraciones cerebelares asociadas con la epilepsia.

### 4.1. Evidencia clínica.

La evidencia clínica demuestra la existencia de una relación entre la atrofia cerebelar y la epilepsia. Sin embargo, la causa de este fenómeno ha sido controversial ya que no se ha dilucidado si dicha atrofia existe antes de la epilepsia (por ejemplo, si se produjo perinatalmente), si se debe a la enfermedad o si es un efecto colateral del tratamiento farmacológico.<sup>32-38</sup> De manera tradicional, la epilepsia tiene un origen cerebro-cortical, considerando que el foco epiléptico se localiza principalmente en regiones subcorticales límbicas, como la amígdala y el hipocampo, así como en la corteza cerebral,<sup>39-41</sup> sin que el cerebelo sea implicado directamente en la génesis de la epilepsia.<sup>41</sup> Sin embargo, varios estudios sugieren que debe considerarse al cerebelo en esta patología. Muestra de ello es el resultado de estudios clínicos que han encontrado atrofia a nivel de la corteza cerebelar de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal<sup>32,34-38</sup> y pérdida de células de Purkinje en pacientes con epilepsia crónica (incluyendo pacientes con crisis parciales complejas, con crisis secundariamente generalizadas o con crisis clónico-tónicas generalizadas),<sup>36</sup> así como disminución en el volumen cerebelar en pacientes con epilepsia crónica.<sup>42-44</sup> Estos hallazgos han sido comprobados al realizar estudios con diferentes técnicas biomédicas tales como la neuroimagen y la resonancia magnética en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.<sup>33-35,44-45</sup> Por ejemplo, un estudio que demostró anomalías en el cerebelo asociadas con la epilepsia se realizó en pacientes con epilepsia generalizada idiopática (EGI).<sup>46</sup> En dicha investigación se utilizaron técnicas modernas de neuroimagen, basada en imágenes con tensión de difusión, y se identificó una disminución en los valores de anisotropía fraccionada en el cerebelo y el tallo cerebral de pacientes con EGI, parámetro que refleja daño en la integridad de la materia blanca del cerebelo.<sup>46</sup>

Es importante tener en consideración que variables adicionales pueden estar asociadas con la atrofia cerebelar en pacientes epilépticos, tales como la duración de una crisis convulsiva [p. ej. si se presenta uno o más episodios de *status epilepticus* (SE)], el número de crisis y el tratamiento farmacológico antiepiléptico.<sup>37,43,47-52</sup> Respecto a este último punto, debe tenerse en mente que el uso prolongado de la fenitoína (difenilhidantoína), un fármaco ampliamente empleado en el tratamiento de la epilepsia y también utilizado para prevenir posibles convulsiones en pacientes que presentan algún factor predisponente para padecerlas, así como en el tratamiento de neuralgia del trigémino y neuralgia postherpética,<sup>51</sup> puede producir atrofia cerebelar irreversible.<sup>32,48-50</sup> Las manifestaciones clínicas de la atrofia cerebelar por fenitoína incluyen temblor intencional, nistagmo, dismetrías, y otros rasgos atáxicos que pueden presentarse difusos.<sup>51</sup> Una vez establecida la alteración, estos síntomas pueden detenerse mas no revertirse al retirar el fármaco.<sup>43,44,50,52</sup> Por otro lado, es aceptado que el SE (una condición aguda caracterizada por crisis convulsivas generalizadas continuas por al menos 5 min o por dos crisis sin la recuperación completa de la conciencia entre ambas),<sup>53</sup> produce muerte neuronal en el humano principalmente en estructuras límbicas como el hipocampo, la amígdala y el tálamo,<sup>54,55</sup> pero también produce muerte neuronal en el cerebelo, siendo las células de Purkinje la población neuronal afectada.<sup>54</sup> En un estudio *postmortem* del cerebelo obtenido de un paciente que murió debido a SE, se identificó pérdida de las células de Purkinje, daño en las célula remanentes y un aumento de la glía de Bergmann.<sup>56</sup>

Se ha demostrado que algunas conductas motoras durante una crisis convulsiva están relacionadas con el cerebelo.<sup>16,57-59</sup> Ejemplo de ello, son las convulsiones causadas por un ganglioglioma cerebelar que dejaron de presentarse en un paciente posterior a su recesión.<sup>60</sup> Esto sugiere la existencia de una interconexión funcional entre el cerebelo y el resto de las estructuras cerebrales y refuerza la



posibilidad de que crisis epilépticas puedan generarse en el cerebelo. Además, resulta interesante que estudios *postmortem* y de resonancia magnética realizados de pacientes con autismo en comorbilidad con epilepsia, han mostrado la existencia de hipoplasia cerebelar, misma que puede deberse a un menor número de células de Purkinje.<sup>61-63</sup> Esta alteración estructural en el cerebelo podría también estar relacionada con el desarrollo de epilepsia.

#### 4.2. Evidencia experimental.

Los modelos experimentales han permitido entender los mecanismos bioquímicos y fisiológicos fundamentales involucrados en la génesis de la epilepsia (modelos crónicos) y las crisis epilépticas (modelos agudos). A nivel experimental las crisis epilépticas pueden producirse por estimulación eléctrica cerebral, por la aplicación de fármacos antagonistas de sistemas de neurotransmisión inhibitorios (p. ej. del sistema GABAérgico o glicinérgico) o agonistas de sistemas excitatorios (p. ej. el sistema glutamatérgico o colinérgico), principalmente. A continuación se menciona la evidencia experimental que muestra la relación que existe entre el cerebelo y la epilepsia.

Para responder la pregunta de si la actividad epiléptica produce pérdida de células de Purkinje, Dam y colaboradores<sup>64</sup> diseñaron un par de experimentos empleando ratas y gerbos. Sus hallazgos refieren que la aplicación de 140 electrochoques a ratas durante 50 días no modificó el número de células de Purkinje comparadas con las ratas sin convulsiones. Sin embargo, cuando los gerbos se subdividieron en las poblaciones resistente y sensible a las convulsiones, se observó una menor densidad de células de Purkinje en los gerbos con crisis, lo cual se asoció con la actividad epiléptica.<sup>64</sup> También utilizando modelos experimentales en ratas se ha identificado que el SE convulsivo, producido por la aplicación de ácido kaínico o pilocarpina, produce muerte neuronal y posteriormente una reducción en el número de neuronas en el hipocampo (células

piramidales en la región de CA1 y CA3) en ratas de diferentes edades, así como muerte neuronal en otras zonas del cerebro como el tálamo y la amígdala.<sup>65-67</sup> Un efecto similar se observa en el cerebelo de ratas adultas que presentan SE tras la aplicación de ácido kaínico, aunque se reporta un daño menor en esta estructura y no se indican los detalles sobre la localización anatómica de este hallazgo.<sup>68</sup> El efecto de las convulsiones sobre la integridad cerebelar, también se ha explorado en el cerebelo en desarrollo. A este respecto, se sabe que el SE severo producido por la exposición a fluorotil en ratas de 4 días de edad reduce el peso del cerebelo y la síntesis de ADN en ratas inmaduras, efecto que se asocia con un retraso en su desarrollo conductual.<sup>69</sup> Recientemente se reportó que las convulsiones causadas por el pentilentetrazol en ratas de 10 días de edad producen pérdida de células de Purkinje y reducen la proliferación celular en el cerebelo.<sup>70</sup> Sin embargo, datos preliminares de nuestro grupo de trabajo muestran que el SE (causado por el agente colinérgico pilocarpina) en ratas infantes de 14 días de edad no produce muerte neuronal en el vermis medial del cerebelo,<sup>71</sup> fenómeno que se asocia con la ausencia de cambios en la concentración tisular de aminoácidos excitadores e inhibidores y en la cantidad de receptores GABA<sub>A</sub>,<sup>72</sup> lo que sugiere que probablemente la inmadurez y plasticidad cerebelar crearon un mecanismo de protección ante tal agresión.<sup>72</sup>

#### 4.3. Efecto de la modificación de la función cerebelar sobre la epilepsia.

En la década de los setentas, el grupo de Cooper<sup>73,74</sup> demostró que la estimulación eléctrica del cerebelo tenía efectos anticonvulsivos en humanos resistentes al tratamiento farmacológico. Los pacientes en este estudio presentaban epilepsia definida como psicomotora, de gran mal, de ausencia o epilepsia focal y en todos ellos se colocó una malla con 4 u 8 pares de electrodos bipolares de platino en el paleocerebelo, el neocerebelo, o ambos; los electrodos se estimularon a través de una antena fijada

subcutáneamente al pecho de los pacientes.<sup>73</sup> En estos estudios se demostró que el efecto anticonvulsivo de la estimulación cerebelar dependía de la región estimulada, de manera que sus observaciones indicaron que la estimulación crónica del lóbulo anterior fue más efectiva en reducir las convulsiones que la estimulación del lóbulo posterior.<sup>74</sup> Estos hallazgos revolucionaron la posibilidad de una terapia no farmacológica para el tratamiento de la epilepsia; aunque, aún hoy este procedimiento no ha sido aprobado como terapia antiepiléptica. Posteriormente, la estimulación eléctrica del cerebelo se siguió estudiando, no sólo para contrarrestar las crisis convulsivas como se propuso inicialmente, sino que también como una posible terapia de otras patologías tales como la parálisis cerebral<sup>75,76</sup> y la enfermedad de Parkinson.<sup>77</sup> En este último estudio, se mostró que la estimulación magnética transcraneal repetida del cerebelo puede modificar las habilidades motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson.<sup>77</sup> Lo anterior pone de manifiesto que el cerebelo es una estructura que debe tenerse en mente cuando se buscan terapias potenciales para el tratamiento de patologías del sistema nervioso central que no necesariamente lo implican de manera directa.

A nivel experimental, el trabajo realizado por Goddard y colaboradores<sup>78</sup> en ratas permitieron describir uno de los modelos experimentales de epilepsia más notables, el “*kindling*” eléctrico. Este modelo consiste en aplicar repetidamente estímulos eléctricos (1 s, 60 Hz) inicialmente subumbrales (que no producen convulsiones) en diferentes regiones cerebrales, mismos que posteriormente producen crisis generalizadas cada vez que se aplican. Dos de las regiones que al estimularse produjeron más rápidamente este fenómeno, es decir, las regiones más epileptogénicas, fueron la amígdala y otras estructuras del sistema límbico, incluyendo el hipocampo. Pero además, a partir de estos estudios se identificó que el cerebelo, el núcleo rojo y la sustancia negra eran resistentes (“negativas”)

a la epileptogénesis asociadas con el *kindling*, ya que su estimulación no produjo este fenómeno.<sup>78</sup> Otros estudios pioneros sobre el papel del cerebelo en la epilepsia se realizaron en ratas y mostraron que la lesión del cerebelo aumenta la duración de las crisis generalizadas producidas tras la aplicación de cobalto en la corteza cerebral,<sup>79</sup> y que la remoción completa del cerebelo incrementa la duración de la actividad epileptiforme registrada en la corteza somatosensorial y visual de la rata debido a la aplicación local de penicilina (foco epiléptico).<sup>80</sup> Por su parte Paz y colaboradores<sup>81</sup> mostraron que el cerebelo influye en la manifestación de conductas convulsivas. Esto lo comprobaron al inducir *kindling* eléctrico en la amígdala cerebral en gatos a los cuales previamente se les realizó una cerebelectomía total (el cerebelo se extrajo por aspiración). Estos gatos sin cerebelo requirieron un menor número de estímulos eléctricos para presentar crisis generalizadas las cuales tuvieron mayor duración, tanto electrográfica como conductualmente.<sup>81</sup> Los autores proponen que la cerebelectomía total produce cambios anatómicos y funcionales en estructuras del tallo cerebral que conducen a la facilitación de la actividad neocortical y por ende de las convulsiones.

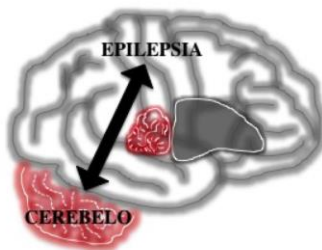
La literatura sugiere que las eferencias cerebelares tienen un efecto inhibitorio de las crisis epilépticas.<sup>79,82,83</sup> Al respecto se demostró que la lesión de los núcleos profundos dentado e interpósito del cerebelo de la rata con ácido kaínico, disminuyó el número de estímulos eléctricos necesarios para cada etapa del *kindling* amigdalino, aunque la duración de la postdescarga asociada a éstas fue menor.<sup>83</sup> Si bien es cierto, la evidencia anterior sugiere el papel inhibitorio del cerebelo ante las convulsiones, el papel de esta estructura en la epilepsia es tan compleja como su anatomía. Así, Rubio y colaboradores<sup>84</sup> mostraron que la estimulación eléctrica (pulsos rectangulares de 0.5 ms de duración a intervalos de 1 h, 1, 10 o 100 Hz con una



**ALTERACIONES CEREBELARES ASOCIADAS CON LA EPILEPSIA**

- Atrofia cerebelar.
- Disminución de fibras y mielinización.
- Muerte de células de Purkinje.
- Pérdida de células de Purkinje.
- Desorganización del árbol dendrítico de células de Purkinje.
- Modificación en la concentración tisular de aminoácidos.

**Evidencia Clínica y Experimental**



**EFECTO DE LA MODIFICACIÓN DE LA FUNCIÓN CEREBELAR SOBRE LA EPILEPSIA**

- La estimulación eléctrica del cerebelo tiene efecto anticonvulsivo.
- La cerebectomía aumenta la duración de actividad epileptiforme focalizada y facilita la aparición de crisis generalizadas.
- La lesión de los núcleos profundos facilita el proceso de epileptogénesis y aumenta la duración de las crisis.

**Figura 2.** Esquema que resume la evidencia clínica y experimental que apoya la relación que existe entre la epilepsia y el cerebelo.

amplitud de 10-20  $\mu$ A) del pedúnculo cerebelar superior de la rata, modifica la epileptogénesis asociada con el *kindling* amigdalino, pero con un efecto diferencial, ya que la estimulación de esta estructura facilita inicialmente las crisis límbicas, pero impide la generalización secundaria de las mismas. Estos hallazgos sugieren que el cerebelo tiene un papel importante en la modulación y la propagación de la actividad epiléptica generada en el sistema límbico.<sup>84</sup> Lo anterior muestra que si bien el cerebelo no es una región epileptogénica *per se*, posee conexiones con estructuras cerebrales que modulan las crisis epilépticas. Este hecho hace posible que la manipulación de la función cerebelar pueda resultar una opción terapéutica para modular la severidad de las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia intratable.<sup>81,83,85</sup> (Figura 2).

**5. Conclusión.**

La evidencia clínica y experimental muestra que la epilepsia puede modificar la funcionalidad y anatomía cerebelar y que a su vez la modulación de la función del cerebelo puede afectar la manifestación de la epilepsia. Se acepta que el cerebelo es una estructura cerebral que si bien no inicia el movimiento, contribuye en gran medida a la coordinación, la precisión y la sincronización exacta del mismo, hecho que es posible debido a que recibe información de varias regiones cerebrales, la integra y posteriormente envía información para modular la respuesta. Lo

anterior, deja ver la importancia de entender el papel del cerebelo en la epilepsia, no sólo para conocer su participación en la regulación de la actividad epiléptica y su manifestación clínica, sino también para identificar blancos terapéuticos que permitan su control, sobre todo en aquellos pacientes que no responden al tratamiento farmacológico o que no son candidatos a la cirugía de epilepsia y a quienes urge una terapia que mejore su calidad de vida.

**6. Agradecimientos.**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el donativo de ciencia básica (106402) otorgado a MLLM y por la beca doctoral otorgada a JCOR (161511), AAPL (212825) y EVC (326059).

**7. Referencias.**

1. Hamori I. Anatomy and neurochemical anatomy of the cerebellum. En: Platakis A. (Ed.). Cerebellar degenerations: Clinical Neurobiology. Kluwer Academic Publishers. 1992 pp. 11-57.
2. Ito M. Cerebellar circuitry as a neuronal machine. Prog Neurobiol 2006 78: 272-303.
3. Voogd J y Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. Trends Neurosci 1998 21: 370-375.

4. Manzo J, Miquel M, Toledo R, Mayor-Mar JA, Garcia LI, Aranda-Abreu GE, Caba M, Hernandez ME. Fos expression at the cerebellum following non-contact arousal and mating behavior in male rats. *Physiol Behav* 2008 93: 357-363.
5. Garcia-Martinez R, Miquel M, Garcia LI, Coria-Avila GA, Perez CA, Aranda-Abreu GE, Toledo R, Hernandez ME, Manzo J. Multiunit recording of the cerebellar cortex, inferior olive, and fastigial nucleus during copulation in naive and sexually experienced male rats. *Cerebellum* 2010 9: 96-102.
6. Paredes-Ramos P, Pfaus JG, Miquel M, Manzo J, Coria-Avila GA. Sexual reward induces Fos in the cerebellum of female rats. *Physiol Behav* 2011 102: 143-148.
7. García LI, García-Bañuelos P, Aranda-Abreu GE, Herrera-Meza G, Coria-Avila GA, Manzo J. Activación del cerebelo por estimulación olfativa en ratas macho sexualmente inexpertas. *Neurología* 2014.
8. Miquel M, Toledo R, García LI, Coria-Avila GA, Manzo J. Why should we keep the cerebellum in mind when thinking about addiction?. *Curr Drug Abuse Rev* 2009 2: 26-40.
9. Carbo-Gas M, Vazquez-Sanroman D, Aguirre-Manzo L, Coria-Avila GA, Manzo J, Sanchis-Segura C, Miquel M. Involving the cerebellum in cocaine-induced memory: pattern of cFos expression in mice trained to acquire conditioned preference for cocaine. *Addict Biol* 2014 19: 61-76.
10. Matilla-Dueñas A, Ashizawa T, Brice A, Magri S, McFarland KN, Pandolfo M, Pulst SM, Riess O, Rubinsztein DC, Schmidt J, Schmidt T, Scoles DR, Stevanin G, Taroni F, Underwood BR, Sánchez I. Consensus paper: pathological mechanisms underlying neurodegeneration in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2014 13: 269-302.
11. Stoodley CJ. Distinct regions of the cerebellum show gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dyslexia. *Front Syst Neurosci* 2014 8: 92.
12. Marzban H, Del Bigio MR, Alizadeh J, Ghavami S, Zachariah RM, Rastegar M. Cellular commitment in the developing cerebellum. *Front Cell Neurosci* 2015 8: 450.
13. Hashimoto K y Kano M. Synapse elimination in the developing cerebellum. *Cell Mol Life Sci* 2013 70: 4667-4680.
14. McKay BE y Turner RW. Physiological and morphological development of the rat cerebellar Purkinje cell. *J Physiol* 2005 567: 829-50.
15. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP. Purkinje cell loss is a characteristic of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 17: 406-409.
16. Passamonti L, Cerasa A, Quattrone A. Neuroimaging of essential tremor: what is the evidence for cerebellar involvement?. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012; 2.
17. Voogd J. A note on the definition and the development of cerebellar Purkinje cell zones. *Cerebellum* 2012 11: 422-425.
18. Sillitoe RV y Joyner AL. Morphology, molecular codes, and circuitry produce the three-dimensional complexity of the cerebellum. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007 23: 549-77.
19. Rochefort C, Lefort JM, Rondi-Reig L. The cerebellum: a new key structure in the navigation system. *Front Neural Circuits* 2013 7: 35.
20. Schilling K, Oberdick J, Rossi F, Baader SL. Besides Purkinje cells and granule neurons: an appraisal of the cell biology of the interneurons of the cerebellar cortex. *Histochem Cell Biol* 2008 130: 601-615.

21. Baker MR, Javid M, Edgley SA. Activation of cerebellar climbing fibres to rat cerebellar posterior lobe from motor cortical output pathways. *J Physiol* 2001 536: 825-839.
22. Herrera-Meza G, Aguirre-Manzo L, Coria-Avila GA, Lopez-Meraz ML, Toledo-Cárdenas R, Manzo J, Garcia LI, Miquel M. Beyond the basal ganglia: cFOS expression in the cerebellum in response to acute and chronic dopaminergic alterations. *Neuroscience* 2014 267: 219-231.
23. Ito M. The modifiable neuronal network of the cerebellum. *Jpn J Physiol* 1984 34: 781-92.
24. Ito M. Cerebellar circuitry as a neuronal machine. *Prog Neurobiol* 2006 78: 272-303.
25. Schutter DJLG y van Honk J. An electrophysiological link between the cerebellum, cognition and emotion: frontal theta EEG activity to single-pulse cerebellar TMS. *Neuroimage*. 2006 33: 1227-1231.
26. Sommer MA. The role of the thalamus in motor control. *Curr Op Neurobiol* 2003 13: 663-70.
27. Voogd J. Cerebellum. En Paxinos G. (Ed.). *The rat nervous system*. Elsevier Academic Press. 2004 pp 205-241.
28. Ramnani N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci* 2006 7: 511-522.
29. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1989 30: 389-399.
30. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006 47: 1558-1568.
31. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010 51: 676-685.
32. Afifi AK y van Allen MW. Cerebellar atrophy in epilepsy. Pneumographic and histological documentation of a case with psychosis. *J Neurol Neurosurg Ps* 1968 31: 169-174.
33. Luef G, Burtsher J, Kresmer C. Magnetic resonance volumetry of the cerebellum in epileptic patients after phenytoin overdoses. *Eur Neurol* 1996 36: 273-277.
34. Sandok EK, O'Brien TJ, Jack CR, So EL. Significance of cerebellar atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Epilepsia* 2000 41: 1315-1320.
35. McDonald CR, Hagler DJ Jr, Ahmadi ME, Tecoma E, Iragui V, Dale AM, Halgren E. Subcortical and cerebellar atrophy in mesial temporal lobe epilepsy revealed by automatic segmentation. *Epilepsy Res* 2008 79: 130-138.
36. Crooks R, Mitchell T, Thom M. Patterns of cerebellar atrophy in patients with chronic epilepsy: a quantitative neuropathological study. *Epilepsy Res* 2000 41: 63-73.
37. Hermann BP, Bayless K, Hansen R, Parrish J, Seidenberg M. Cerebellar atrophy in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005 7: 279-287.
38. Oyegbile TO, Bayless K, Dabbs K, Jones J, Rutecki P, Pierson R, Seidenberg M, Hermann B. The nature and extent of cerebellar atrophy in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011 52: 698-706.

- 39.Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996 26: 141-150.
- 40.Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin?. *Epilepsy Behav* 2009 14: 32-37.
- 41.Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuropathology of pediatric epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2013 111: 399-416.
- 42.Lawson JA, Vogrin S, Bleasel AF, Cook MJ, Burns L, McAnally L, Pereira J, Bye AM. Predictors of hippocampal, cerebral, and cerebellar volume reduction in childhood epilepsy. *Epilepsia* 2000 41: 1540-1545.
- 43.Hagemann G, Lemieux L, Free SL, Krakow K, Everitt AD, Kendall BE, Stevens JM, Shorvon SD. Cerebellar volumes in newly diagnosed and chronic epilepsy. *J Neurol* 2002 249: 1651-1658.
- 44.Szabo CA, Lancaster JL, Lee S, Xiong JH, Cook C, Mayes BN, Fox PT. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 27: 2155-2160.
- 45.Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: A voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008 71: 419-425.
- 46.Li Y, Du H, Xie B, Wu N, Wang J, Wu G, Feng H, Jiang T. Cerebellum abnormalities in idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures revealed by diffusion tensor imaging. *PLoS One* 2010 5: e15219.
- 47.Bohnen NI, O'Brien TJ, Mullan BP, So EL. Cerebellar changes in partial seizures: clinical correlations of quantitative SPECT and MRI analysis. *Epilepsia* 1998 39: 640-650.
- 48.Selhorst JB, Kaufman B, Horwitz SJ. Diphenylhydantoin-induced cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1972; 27: 453-455.
- 49.McLain LW Jr, Martin JT, Allen JH. Cerebellar degeneration due to chronic phenytoin therapy. *Ann Neurol* 1980 7: 18-23.
- 50.Kuruville T y Bharucha NE. Cerebellar atrophy after acute phenytoin intoxication. *Epilepsia* 1997 38: 500-502.
- 51.Guirao-Bringas P y Díaz-Pérez G. Cerebellar atrophy and long-term phenytoin therapy. Literature review and case presentation *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2012 50: 42-50.
- 52.Ney GC, Lantos G, Barr WB, Schaul N. Cerebellar atrophy in patients with long-term phenytoin exposure and epilepsy. *Arch Neurol* 1994 51: 767-71.
- 53.Wasterlain CG y Chen J. Definition and classification of status epilepticus. En: Wasterlain CG, Treiman DM, (Ed.). *Status epilepticus: Mechanisms and management.* The MIT Press. 2006 pp 13.
- 54.Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993 34: S37-53.
- 55.Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, Shinmei SS. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia* 2000 41: 981-991.
- 56.Leifer D, Cole DG, Kowall NW. Neuropathologic asymmetries in the brain of a patient with a unilateral status epilepticus. *J Neurol Sci* 1991 103: 127-135.
- 57.Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP. Purkinje cell loss is a characteristic of essential tremor. *Parkinsonism Relat D* 2011 17: 406-409.
- 58.Ma K, Babij R, Cortés E, Vonsattel JP, Louis ED. Cerebellar pathology of a dual clinical

- diagnosis: Patients with essential tremor and dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012 2.
59. Ganos C, Kassavetis P, Erro R, Edwards MJ, Rothwell J, Bhatia KP. The role of the cerebellum in the pathogenesis of cortical myoclonus. *Mov Disord* 2014 29: 437-443.
  60. Chae JHI, Kim SK, Wang KC, Kim KJ, Hwang YS, Cho BK. Hemifacial seizure of cerebellar ganglioglioma origin: seizure control by tumor resection. *Epilepsia*. 2001 42:1204-1207.
  61. Courtemanche R, Robinson JC, Aponte DI. Linking oscillations in cerebellar circuits. *Front Neural Circuits*. 2013 7:125.
  62. Fatemi SH, Halt AR, Realmuto G, Earle J, Kist DA, Thuras P, Merz A. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cell Mol Neurobiol* 2002 2: 171-175.
  63. Skefos J, Cummings C, Enzer K, Holiday J, Weed K. Regional alterations in purkinje cell density in patients with autism. *PLoS One* 2014 9: 1255-1255.
  64. Dam M, Bolwig T, Hertz M, Bajorec J, Lomax P, Dam AM. Does seizure activity produce Purkinje cell loss?. *Epilepsia* 1984 25: 747-751.
  65. Nitecka L, Tremblay E, Charton G, Bouillot JP, Berger ML, Ben-Ari Y. Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat. II. Histopathological sequelae. *Neuroscience* 1984 13: 1073-1094.
  66. Sankar R, Shin DH, Liu H, Mazarati A, Pereira de Vasconcelos A, Wasterlain CG. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci* 1998 18: 8382-8393.
  67. Kubová H y Mareš P. Are morphologic and functional consequences of status epilepticus in infant rats progressive?. *Neuroscience* 2013 235: 232-249.
  68. De Vera N, Camón L, Martínez E. Cerebral distribution of polyamines in kainic acid-induced models of status epilepticus and ataxia in rats. Overproduction of putrescine and histological damage. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002 12: 397-405.
  69. Wasterlain CG. Effects of neonatal status epilepticus on rat brain development. *Neurology* 1976 26: 975-986.
  70. Lomoio S, Necchi D, Mares V, Scherini E. A single episode of neonatal seizures alters the cerebellum of immature rats. *Epilepsy Res* 2011 93: 17-24.
  71. Ortega-Rosado JC. Efecto del status epilepticus en la muerte neuronal y en la neurotransmisión GABAérgica en el vermis cerebelar de la rata de catorce días de edad. Tesis de Doctorado. Doctorado en Neuroetología, Universidad Veracruzana. 2015
  72. López-Meraz ML, Rocha LL, Miquel M, Ortega JC, Pérez-Estudillo CA, García LI, Hernández ME, Manzo J. Amino acid tissue levels and GABA<sub>A</sub> receptor binding in the developing rat cerebellum following status epilepticus. *Brain Res* 2012 1439: 82-87.
  73. Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973 98: 192-196.
  74. Cooper IS, Amin I, Riklan M, Waltz JM, Poon TP. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. Clinical and anatomical studies. *Arch Neurol* 1976 33: 559-570.
  75. Davis R y Emmonds SE. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year

- study. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992 58: 200-208.
76. Davis R. Cerebellar stimulation for cerebral palsy spasticity, function, and seizures. *Arch Med Res* 2000 31: 290–299.
77. Minks E, Mareček R, Pavlík T, Ovesná P, Bareš M. Is the cerebellum a potential target for stimulation in Parkinson's disease? Results of 1-Hz rTMS on upper limb motor tasks. *Cerebellum* 2011 10: 804-811.
78. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969 25: 295-330.
79. Dow RS, Fernandez-Guardiola A, Mannie E. The influence of the cerebellum on experimental epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1962 14: 383-398.
80. Gartside I. The effects of cerebectomy on a penicillin epileptogenic focus in the cerebral cortex of the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978 44: 373-379.
81. Paz C, Reygadas E, Fernández-Guardiola A. Amygdala kindling in totally cerebellectomized cats. *Exp Neurol* 1985 88: 418-424.
82. Miller JWI, Gray BC, Turner GM. Role of the fastigial nucleus in generalized seizures as demonstrated by GABA agonist microinjections. *Epilepsia* 1993 34: 973-978.
83. Rubio C, Custodio V, González E, Retana-Márquez S, López M, Paz C. Effects of kainic acid lesions of the cerebellar interpositus and dentate nuclei on amygdaloid kindling in rats. *Brain Res Bull* 2011 85: 64-67.
84. Rubio C, Custodio V, Juárez F, Paz C. Stimulation of the superior cerebellar peduncle during the development of amygdaloid kindling in rats. *Brain Res* 2004 1010: 151-155.
85. Wang S, Wu DC, Ding MP, Li Q, Zhuge ZB, Zhang SH, Chen Z. Low-frequency stimulation of cerebellar fastigial nucleus inhibits amygdaloid kindling acquisition in Sprague-Dawley rats. *Neurobiol Dis* 2008 29: 52-58.