

# Programa de Restauración Neurológica en pacientes con trastorno de la migración neuroblástica

Vera Cuesta Héctor,<sup>1</sup> Maragoto Rizo Carlos,<sup>2</sup> Alonso Vázquez Maritza,<sup>3</sup> Sarduy Sanchez Idelys,<sup>3</sup> Rodriguez Verde Nayoy,<sup>3</sup> Denis Vidal Marlen<sup>4</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** Los trastornos de la migración neuroblástica constituyen un conjunto de malformaciones del desarrollo cortical. En las últimas décadas han existido avances en la biología molecular, genética y técnicas de imágenes para el diagnóstico de las mismas, no así en su tratamiento. Estos elementos unidos al desarrollo en nuestro centro de programa de restauración neurológica nos motivó a realizar el siguiente estudio. **Objetivo:** Caracterizar clínicamente los pacientes ingresados en nuestro centro con diagnóstico imagenológico de trastorno de la migración neuroblástica y evaluar el efecto del programa de restauración neurológica. **Pacientes y métodos:** Se estudia una serie de 114 pacientes en edades pediátricas con trastorno de la migración neuroblástica, los que se sometieron a un programa de restauración neurológica. Las secuelas neurológicas se evalúan antes y después del programa mediante las escalas de Gross Motor Function, Praxis Articulatoria y Espasticidad de Ashworth. **Resultados:** Se diagnosticaron 35 heterotopias, 24 casos con complejo agiria-paquigiria, 28 con esquizencefalia, 21 con polimicrogria y seis con hemimegalencefalia. Luego de la aplicación del programa se obtuvo un porcentaje de mejoría del Gross Motor Function de 7.9%, de la escala de Praxis Articulatoria 9.6% y una disminución de 0.6% de puntos de la escala de Espasticidad de Ashworth. **Conclusiones:** Las características clínicas de nuestros pacientes no difirieron de las referidas en otras series y luego de la aplicación del programa se obtuvieron beneficios, demostrados con la mejoría estadísticamente significativa en las tres escalas aplicadas.

**Palabras clave:** Trastorno de la migración neuroblástica, Programa de Restauración Neurológica, heterotopias, complejo agiria-paquigiria, polimicrogria, esquizencefalia, hemimegalencefalia.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(3): 241-249

## Neurologic Restoration Program in Patients with Neuroblastic Migration Disorders

## ABSTRACT

**Introduction:** Neuroblastic Migration Disorders constitute a group of malformations of cortical development. During the last decades, there have been advances in molecular biology, genetics and imaging techniques for its diagnosis but not so for its treatment. These elements, together with the development of a Neurologic Restoration Program at our Center, compelled us to perform the following study. **Objective:** To clinically characterize the hospitalized patients at our center with an imagenologic diagnosis of neuroblastic migration disorders and to evaluate the effects of our Neurologic Restoration Program. **Patients and Methods:** We performed a series of studies on the 114 patients in pediatric ages affected with Neuroblastic Migration disorders who underwent the Neurologic Restoration Program. The neurologic sequels were evaluated before and after the Program through Gross Motor Functions, Articulatory Praxis and Ashworth Spasticity Scales. **Results:** 35 cases with heterotopies, 24 with complex Agiria-paquigiria, 28 with squizencephaly, 21 with polymicrogria and 6 with hemimegalencephaly were diagnosed. After the application of the program we obtained an improvement of 7.9% in the Gross Motor Function scale, a 9.6% in Articulatory Praxis Scale and a diminishing of 0.6 points in the Ashworth Spasticity Scale. **Conclusions:** Clinic characteristics of our patients do not differ from those referred in other series. After the application of the program, benefits were obtained, a fact demonstrated with a significant statistical improvement in the three applied scales.

**Key words:** Neuroblastic migration disorder, neurologic restoration program, heterotopies, complex agiria-paquigria, polymicrogria, squizencephaly, hemimegalencephaly.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(3): 241-249

## INTRODUCCIÓN

La formación de la corteza cerebral es un proceso complejo y relativamente reciente su compren-

sión.<sup>1</sup> Comienza en etapas muy tempranas de la gestación, antes de las cuatro semanas y no termina hasta casi un año después del nacimiento.<sup>2</sup>

En un intento de caracterizar este proceso, el hombre ha clasificado por etapas lo que es en realidad un proceso continuo que abarca desde la formación de la zona marginal ventricular o neuroepitelio, luego del cierre del tubo neural, donde se producen las mitosis de células (fase de proliferación) que una vez separadas de la pared ventricular tienen que emprender una migración fundamentalmente radial y en verdaderas olas, descrito por primera vez por Ramón y Cajal<sup>3</sup> (fase de migración); hasta la superficie pial del tubo neural. Una vez que

1. Especialista de Primer grado en Neurología. Especialista de Primer grado en Medicina General Integral. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).
2. Especialista de Segundo grado en Neurología (CIREN).
3. Especialista en Neurorrestauración (CIREN).
4. Licenciada en Enfermería (CIREN).

Correspondencia:

Dr. Héctor Vera Cuesta

CIREN. Ave. 25 No. 15805 Rpto. Cubanacán. Playa. Ciudad Habana. Correo electrónico: verac@neuro.ciren.cu

alcance esta zona comienza a organizarse dando lugar a la neocorteza (fase de Organización).<sup>4</sup> Cualquier error o alteración en este proceso origina síndromes bien caracterizados clínicamente que en su conjunto son definidos como trastornos de la migración neuroblástica (TMN).

Es aceptado actualmente que la formación cortical es dirigida por mecanismos genéticos muy precisos<sup>5</sup> y resulta fácil de entender que puede ser interferido por situaciones genéticamente determinadas o esporádicas, de donde se origina la primera clasificación en grandes síndromes malformativos asociados a una alteración específica de un gen y anomalías valoradas de forma aislada asociada a factores de riesgos como infecciones, radiaciones, drogas tóxicas y problemas hipóxico-isquémicos.<sup>6</sup>

Otras clasificaciones abordan el problema desde el punto de vista clínico y características de las imágenes como la de Barkovich y col.<sup>7</sup> En un artículo publicado en *Neuropediatría* en 1996 este autor clasifica las malformaciones del desarrollo cortical basado en las tres etapas antes mencionadas<sup>1</sup> y en el 2001 la actualiza utilizando iguales etapas, pero amplía los subtipos y los relaciona con las alteraciones genéticas asociadas hasta ese momento.<sup>7</sup> En ese mismo año en *Revista de Neurología*, Sarnat<sup>8</sup> expone una clasificación a nuestro juicio más compleja con las malformaciones del sistema nervioso humano, quedando incluidas las entidades de los trastornos de la migración basadas en la acción de genes específicos.

A decir del Dr. I Pascual-Castroviejo "el tiempo pasa de prisa y los subtipos de las diferentes malformaciones corticales se suceden con la misma rapidez".<sup>9</sup> Sin duda, los últimos 10 años han significado un cambio dramático en la comprensión no sólo de los trastornos de la migración neuroblástica,<sup>10</sup> sino también en la formación de la línea media cerebral y cerebelosa.<sup>11</sup> Los recientes avances en la biología molecular, genética y técnicas de imágenes han permitido la identificación del gen, su cromosoma y la proteína deficiente que da origen a la malformación. Síndromes bien caracterizados clínicamente, imagenológica y molecularmente se adjuntan a las clasificaciones antes mencionadas correlacionando fenotipo con genotipo.

Pero este avance en el diagnóstico y caracterización de viejos y nuevos síndromes no ha ido a la par del desarrollo del tratamiento de estos pacientes. Sin duda es importante comunicar a los padres que tienen un hijo con un TMN de uno u otro tipo, que el cromosoma alterado es el 17 o el X y brindar un consejo genético, pero hace falta más. En nuestra opinión, también es de igual importancia brindar una opción terapéutica científicamente validada que intente que nuestros pacientes alcancen el máximo

de independencia dentro de las limitaciones impuestas por su minusvalía motora y por el resto de las alteraciones que presenta.

Hasta la década de los 70 predominó el pensamiento que un daño neuronal es irrecuperable. Estos conceptos han cambiado radicalmente este dictamen. El rígido esquema de circuitos invariables, tanto en el número de sus unidades como de las conexiones entre ellas, ha sido sustituido progresivamente por un sistema en que la modificación dinámica de sus propiedades, en respuesta a cambios en su ambiente y sus ingresos, constituyen la noción fundamental para comprender sus extraordinarias propiedades. Esta nueva visión se sustenta en el concepto de la neuroplasticidad y de acuerdo con esta concepción, el SNC es un producto nunca terminado, el resultado siempre cambiante y cambiante, de la interacción de factores genéticos y epigenéticos, donde los cambios en su organización se expresan a distintos niveles y de diferentes formas.<sup>12</sup> Estos cambios ocurren casi permanentemente a nivel sináptico y condicionan modificaciones a nivel neuronal, de circuitos o redes, de áreas o mapas y de sistemas, permitiendo asimilar nuevas habilidades o capacidades para responder a las necesidades del entorno (aprendizaje) o modificando las preexistentes cuando se pierden o afectan (recuperación funcional).<sup>13</sup> Los mecanismos de neuroplasticidad son muy diversos y pueden abarcar desde modificaciones morfológicas extensas, como las que se observan en la regeneración de axones y formación de nuevas sinapsis (plasticidad por crecimiento), hasta sutiles cambios moleculares que alteran la respuesta celular a los neurotransmisores a nivel sináptico (plasticidad funcional).<sup>14</sup> En el mes de junio del 2000 se publica una revisión del estado actual de la temática y se define otro elemento significativo en la comprensión de los mecanismos de recuperación, "la recuperación de las secuelas neurológicas recapitula los mecanismos de la ontogenia".<sup>15</sup>

Con todos estos elementos, unidos a las evidencias que con cuidados y tratamiento adecuados, muchos pacientes con parálisis cerebral pueden tener una calidad de vida parecida al resto de la población;<sup>16</sup> el colectivo médico y científico del CIREN ha intentado introducir una estrategia multidisciplinaria de abordaje terapéutico, basada en la estimulación de la neuroplasticidad, para el tratamiento de pacientes con lesiones estáticas del SNC a la que denominamos Programa de Restauración Neurológica (PRN).

Las bases teóricas de la aplicación del método integral, multidisciplinario e individualizado a pacientes con secuelas por lesiones estáticas del SNC se fundamentan en tres principios básicos:

1. Diferenciación individual del perfil clínico.
2. Aplicar una combinación racional de todos los métodos terapéuticos existentes en nuestra institución, por medio de una estrecha coordinación multidisciplinaria, por lo tanto existe un cambio cualitativo en los métodos empleados.
3. Utilizar técnicas de aprendizaje y entrenamiento deportivo especializado que estimulen los mecanismos neuroplásticos de recuperación.

Aunque no existe un consenso general sobre las herramientas ideales para la evaluación clínica de la recuperación de las secuelas por lesiones del SNC, existen múltiples evidencias sobre la efectividad de la rehabilitación intensiva y multidisciplinaria como la opción terapéutica ideal.<sup>17</sup>

Son todas estas razones por las cuales realizamos el siguiente estudio que tiene como objetivos la caracterización clínica de los pacientes ingresados en nuestro centro con diagnóstico de TMN y la evaluación del efecto del programa de restauración neurológica.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Universo y selección de sujetos

Se realizó una serie consecutiva de pacientes con trastorno de la migración neuroblástica que acudieron a la Clínica de Neurología Infantil del Centro Internacional de Restauración Neurológica entre enero del 2003 y septiembre de 2005, logrando recopilar 114 pacientes que cumplían los siguientes criterios:

### Criterios de inclusión

- Diagnóstico por imágenes de resonancia magnética nuclear de trastorno de la migración neuroblástica de ambos sexos y edad mayor de un año.
- Pacientes que realicen en nuestro centro el programa de restauración neurológica.
- Autorización expresa por consentimiento informado del familiar.

### Criterios de exclusión

- Antecedentes perinatales o posnatales de importancia que justifiquen el estado físico y cognitivo del paciente.
- La presencia del trastorno de la migración neuroblástica asociado a cualquier otra condición neurológica malformativa cerebral o enfermedad progresiva del sistema nervioso.
- Cualquier otra enfermedad neurológica que pudiera producir deterioro físico y cognitivo determinado por historia clínica, exploración neurológica y por neuroimagen.

- Presencia de manifestaciones psiquiátricas en el momento del estudio.
- Desnutrición proteico-calórica severa, presencia de enfermedad cardiovascular, renal, hepática, diabetes, que descalifiquen al paciente para realizar el programa terapéutico.
- Limitaciones osteoarticulares que tengan criterios quirúrgicos.
- Presencia de accidentes u otras enfermedades durante el periodo terapéutico que descalifiquen al paciente para continuar bajo tratamiento en nuestra institución.
- Negativa del familiar o del paciente a continuar en el estudio.

### Diseño del estudio

- **Tipo de estudio.** Se realiza un ensayo clínico, monocéntrico, prospectivo y abierto.
- **Procedimiento de selección de la muestra.** Una vez ingresado el paciente en nuestra clínica, en el marco de la semana de evaluación del programa de restauración neurológica, es entrevistado y examinado por el autor del trabajo con el objetivo de aplicar los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. Si el paciente acudía a nuestro centro con estudios imagenológicos recientes y la alteración anatómica era indudable no se repetía el estudio. En casos de duda y en los que acudían a nosotros por primera vez con la sospecha de TMN se realizaban estudios de imágenes con resonancia magnética nuclear con un equipo Magnetom Symphony de la SIEMENS de 1.5 tesla. A cada familiar se le explicaron los objetivos del estudio, el no uso de métodos invasivos y se le solicitó su consentimiento.
- **Procedimiento evaluativo.** Conceptualmente definido como universo de estudio, y también en el marco de la semana de evaluación se somete a los pacientes a un nuevo examen en un Laboratorio de Evaluación Psicomotriz donde se cuantifica la secuela neurológica. Se utiliza la Escala Gross Motor Function Measure (GMF),<sup>18</sup> Es-cala de Espasticidad Ashworth<sup>19</sup> y la escala de Praxis Articulatoria (PA), esta última usada en nuestro centro (Tabla 1). También es evaluada por la neuropsicóloga de la clínica que define la presencia de déficit cognitivo. Luego se incorpora el paciente al programa de restauración neurológica y al término del mismo se somete nuevamente al paciente a la evaluación mediante dichas escalas. Ambas evaluaciones (inicio y final) son realizadas por un evaluador externo que no interviene en el programa de tratamiento.

**Tabla 1**  
**Escala de Praxis Articulatoria**

Praxis articulatorias	Puntos
Protrusión labial	4
Extensión labial	4
Prensión labial	4
Desplazamiento de la lengua a las comisuras labiales	4
Desplazamiento de la lengua al labio superior	4
Desplazamiento de la lengua al labio inferior	4
Desplazamiento de la lengua a los alvéolos superiores	4
Vibración lingual	4
Protrusión lingual	4
Alisamiento de los labios	4
Elevación del dorso de la lengua a la zona velar	4
Reflejo nauseoso	4
Elevación del velo	4
Sialorrea	4
Masticación	4
Deglución	4
Total	64

- **Programa de Restauración Neurológica.** Después de la semana de evaluación y analizado en el colectivo de la clínica, a cada paciente se le realiza un programa de tratamiento que tiene las características de ser personalizado porque se ajusta a las necesidades individuales, es intensivo porque tiene una duración máxima de siete horas diarias, en dos sesiones (mañana y tarde), con dos horas de descanso entre ellas, para un total de 38.5 horas semanales, por cuatro semanas. También es multi e interdisciplinario porque participan e interrelacionan bajo la coordinación del neuropediatra, especialistas de pediatría, de rehabilitación, de ortopedia, licenciados en educación especial, logopedas, terapeutas físicos, neuropsicólogos, etc.
  - **Variables.** Las variables para medir el efecto del Programa son:
    - Cambios en la escala de Espasticidad Ashworth: medida en por ciento de mejoría global entre cada evaluación.
    - Cambios en la escala de Praxis Articulatoria (PA): medida en por ciento de mejoría global entre cada evaluación.
    - Cambios en la escala de Gross Motor Function: medida en por ciento de mejoría de la actividad motora general en cada evaluación.
    - Sexo: según características fenotípicas. Masculino o femenino.
    - Tipo Trastorno de la Migración Neuroblástica: se define si es complejo agiria-paquigiria, esquisencefalia, polimicrogiria, heterotopias o megalencefalia por estudios imagenológicos.
    - Localización del TMN: se define el lugar anatómico donde se localiza la malformación cortical.
    - Déficit motor: se define como: hemiparesia, diparesia, cuadriparesia o monoparesia.
    - Alteración cognitiva: se define como: con alteración cognitiva y sin alteración cognitiva. Evaluada por la neuropsicóloga de la clínica.
    - Alteración del lenguaje: teniendo en cuenta sus dos componentes (impresivo y expresivo), se define como: con alteración del lenguaje y sin alteración del lenguaje.
    - Crisis epilépticas asociadas: se recoge si el paciente ha presentado algún tipo de crisis epilépticas definidas y clasificadas por la Liga Internacional Contra la Epilepsia en 1981.<sup>20</sup>
- Las variables de control son:
- Edad cronológica: teniendo en cuenta la fecha de nacimiento, registrada en el pasaporte. Se recoge en años.

#### **Obtención, almacenamiento y procesamiento de la información**

Los datos para la ejecución del presente trabajo se transfirieron a un modelo adecuado para introducirlo en una computadora y conformar una base de datos.

Para el procesamiento de la información se creó una base de datos utilizando Microsoft Excel. Los datos se procesaron mediante el paquete estadístico SP. SS, y se calcularon porcentajes, medias y des-

viaciones estándar como medidas de resumen descriptivo.

Para evaluar el efecto del Programa de Restauración Neurológica sobre la condición neurológica y la capacidad funcional de pacientes estimamos el porcentaje de mejoría y la significación estadística del cambio medido por test de muestras pareadas (Wilcoxon matched pairs test) para un nivel de significación estadística ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

### Datos generales

Se logró una serie de 114 pacientes, de ellos 65 masculinos (57.0%) y 49 femeninos (42.9%). La edad estuvo entre un mínimo de un año y máximo de 13 años con una media de 4, con una moda también de 4 y una desviación estándar de 2.8.

De los trastornos de la migración neuroblástica diagnosticados, fueron las heterotopias las más frecuentes con 35 pacientes para 30.7%, seguidos de la esquisencefalia y el complejo agiria-paquigiria con 28 y 24 pacientes para 24.5 y 21.0%. La de menor frecuencia fue la megalencefalia con seis pacientes para 5.2% (Tabla 2).

### Datos clínicos

- **Heterotopias.** En nuestra serie de 35 pacientes, predominó el sexo masculino con 23 pacientes. La edad promedio fue de 5.3 años con una media y moda de 4 y desviación estándar de 3.4. En relación con la localización de la malformación, 82.8% fue periventricular y 17.1% córtico-subcortical. El déficit motor predominante fue la diparesia con 25 pacientes para 71.4%. El resto fue cuadriparesia y no se encontró pacientes con hemi o monoparesia. Todos los pacientes mostraron aumento del tono tipo espasticidad puntuando en la escala de Ashworth entre 1 y 3 puntos. La cognición se observó con algún grado de deterioro solamente en siete pacientes para 20% y con alteraciones del lenguaje

10 pacientes, todos con afectación del componente expresivo y de ellos tres con compromiso del impresivo. Se presentó epilepsia en 58% de los pacientes.

- **Complejo agiria-paquigiria.** De los 24 pacientes diagnosticados con esta malformación 13 fueron femeninos y el resto masculino. La edad promedio fue de 3.7 con media y moda de 2 y desviación estándar de 3.1. La localización más frecuente fue la frontal bilateral con siete pacientes para 29.1%, seguido de la fronto-parieto-temporal bilateral y fronto-parietal con seis y cinco pacientes, respectivamente. Generalizada observamos tres pacientes. El déficit motor en todos los pacientes fue la cuadriparesia con espasticidad, excepto en los tres pacientes con agiria generalizada que observamos hipotonía. Igualmente la cognición en todos los pacientes mostraba algún grado de deterioro y el lenguaje estaba comprometido en 21 pacientes para 87.5%. La epilepsia se presentó en 22 pacientes para 88%.
- **Esquisencefalia.** Se observó en 28 pacientes, de los cuales 17 eran femeninos y 11 masculinos. La edad promedio fue de 4.2 años con media y moda de 4 y desviación estándar de 1.9. La localización más frecuente fue la parietal con 26 pacientes, de ellos 23 unilateral (13 derechas y 10 izquierdas) y tres bilateral. Los otros dos pacientes restantes tenían una localización frontal unilateral derecha. El déficit motor más frecuente fue la hemiparesia con 19 pacientes para 67.8% seguido de la cuadriparesia con siete pacientes para 25%. Los otros dos pacientes presentaron diparesia. Es importante señalar la presencia de lesiones unilaterales con compromiso motor bilateral en seis pacientes. En todos los pacientes se presentó algún grado de espasticidad. La cognición se observó alterada en 11 pacientes para 39.2% y el lenguaje en 22 pacientes para 78.5%, de ellos 12 con compromiso tanto expresivo como impresivo. La epilepsia se presentó en 13 pacientes para 46.4%.

**Tabla 2**  
**Distribución de los TMN por edad y sexo**

TMN	No.	Edad media	Desviación estándar	Sexo	
				femenino	masculino
Heterotopias	35	4	3.41	12	23
C. agiria-paquigiria	24	2.5	3.12	13	11
Esquisencefalia	28	4	1.92	17	11
Polimicrogria	21	5	2.40	5	16
Megalencefalia	6	7.5	1.40	2	4
Total	114	4.8	2.82	49	65

Fuente: Encuesta realizada.

- **Polimicrogria.** Se obtuvo una serie de 21 pacientes, de ellos 16 masculinos y cinco femeninos. La edad promedio fue de cinco años con media de 5 y moda de 6 con desviación estándar de 2.4. La localización más frecuente fue la frontoparietal bilateral con 10 pacientes para 47.6% seguido de la frontal bilateral con cinco pacientes. El resto fueron de localización diversa con uno generalizada, uno parietal derecha, uno frontal izquierda y uno parietal temporal bilateral. El déficit motor predominante fue la diparesia con 11 pacientes para 52.3%, en ocho pacientes se observó cuadriparesia y en dos hemiparesia. En todos los pacientes se presentó algún grado de espasticidad. Solamente la cognición se observó alterada en un paciente y con alteraciones del lenguaje en 13 pacientes, de ellos 12 con algún compromiso del componente expresivo y sólo uno con alteración del impresivo y el expresivo. La epilepsia se presentó en nueve pacientes para 42.8%.
- **Megalencefalia.** Fue la serie que menos pacientes obtuvimos con seis, de ellos cuatro masculinos y dos femeninos. La edad promedio fue de 7.8 años con media de 7.5 y moda de 7. La desviación estándar fue de 1.4. En todos los pacientes se observó hemimegalencefalia y el déficit motor fue la hemiparesia contralateral a la malformación con espasticidad. Los seis pacientes presentaron alteración cognitiva y trastorno del lenguaje. En cinco pacientes se presentó epilepsia para 83.3%.

#### Datos sobre la aplicación del PRN

Los 114 pacientes lograron terminar las cuatro semanas del PRN, por lo cual todos tienen evaluaciones antes y después del programa.

Analizando la Escala Gross Motor Function antes del PRN observamos que el promedio de puntos era de 91.8 con una media de 98 y desviación estándar de 56.9. Al concluir el programa obtuvimos que el promedio de puntos ascendió a 112.0 con media de 121 y desviación estándar de 62.9, esto equivale a una ganancia promedio de 20.2 puntos en dicha escala para un por ciento de mejoría promedio de 7.9% (Figura 1). Al aplicar el Wilcoxon Matched Pairs Test entre los valores iniciales y finales observamos que la mejoría fue estadísticamente significativa con  $p = 0.000$ .

En relación con el tono muscular, sólo hubo cuatro pacientes que presentaron hipotonía y a los cuales no se les aplicó la escala de Espasticidad Ashworth. En los 110 restantes el promedio de la escala fue de 2.0 puntos con una media de 2 y luego de aplicar el PRN observamos que el promedio de la escala disminuyó a 1.3 puntos con una media de 1 (Figura 2). Esta disminución también fue estadísticamente significativa con  $p = 0.000$ .

Por último, evaluamos la Escala de Praxis Articulativa que en la evaluación inicial 10 pacientes obtuvieron el máximo de puntos (64). Los otros 104 pacientes obtuvieron un promedio de 37.2 puntos con media de 39 y desviación estándar de 16.9. Luego del PRN el promedio de puntos aumentó a 43.4 con media de 45 que significa un promedio de seis puntos ganados y un promedio del por ciento de mejoría de 9.6 (Figura 3). Al aplicar el Wilcoxon Matched Pairs Test entre los valores iniciales y finales observamos que la mejoría es estadísticamente significativa con  $p = 0.000$ .

Este mismo análisis realizado de forma independiente por cada síndrome de los TMN nos muestra que son las heterotopias las que mayor promedio de puntos alcanzan en el GMF con 34.8 equivalente a un porcentaje de mejoría promedio de 13.7. En la Escala de Praxis Articulativa son la polimicrogria con 7.6 puntos seguidos de las heterotopias con 7.1 las que alcanzan mayor puntuación y en cuanto al tono, las que disminuyen los puntos y por ende mejoran la espasticidad son la esquisencefalia con 0.82 y la polimicrogria con 0.71 puntos promedio. Esto puede ser observado en la tabla 3.

#### DISCUSIÓN

En nuestro estudio con los criterios de inclusión y exclusión antes expuestos logramos una serie de 114 pacientes con TMN de forma aislada, es decir, fueron eliminados por diseño de la investigación aquellos pacientes que, además de los TMN, tenían otras malformaciones, enfermedades o antecedentes peri o posnatales que pudieran justificar el estado físico o cognitivo de nuestros pacientes. De esta

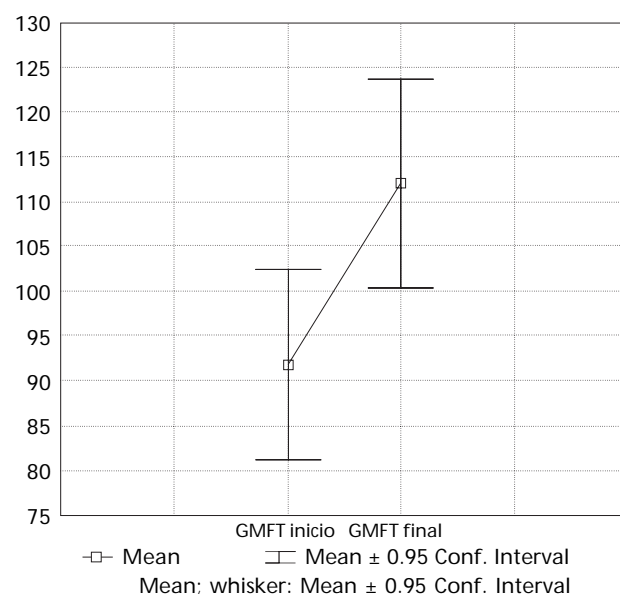
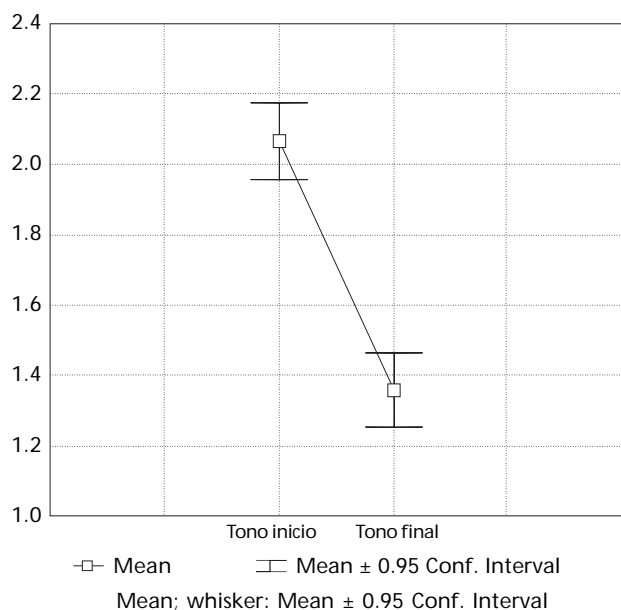
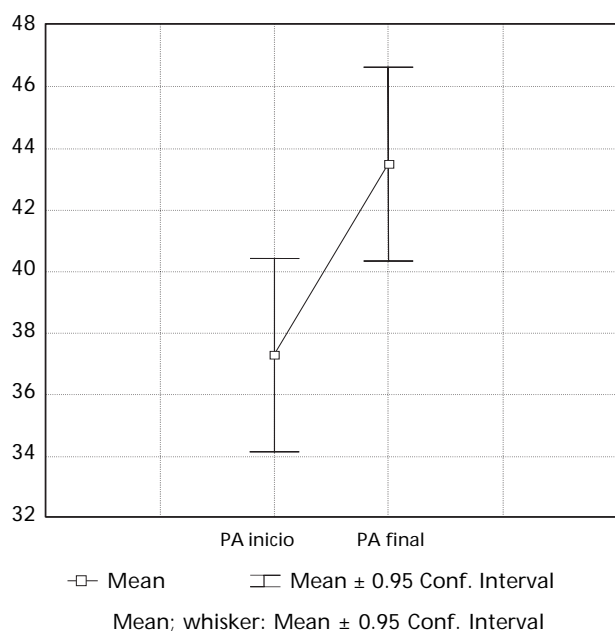


Figura 1. GMF al inicio y final del PRN.



**Figura 2.** Tono según Escala de Espasticidad Ashworth al inicio y final del PRN.



**Figura 3.** Praxis Articulatoria (PA) al inicio y final del PRN.

forma, pretendemos que todas las secuelas neurológicas evaluadas en nuestra serie obedezcan a la malformación cortical.

En estas condiciones observamos que el mayor número de pacientes correspondió con las heterotopias, entidad considerada hasta hace poco tiempo infrecuente, pero coincidiendo con otros autores su incidencia ha aumentado hasta convertirse junto con las displasias corticales en el trastorno congénito más común en la epilepsia.<sup>21</sup> Le siguen en frecuencia la esquisencefalia y el complejo agiria-paquigi-

ria. Solamente se diagnosticó a seis pacientes con hemimegalencefalia, frecuencia similar a la encontrada en otras series.<sup>9</sup> En relación con la edad debemos señalar que en nuestra clínica de Neurología Infantil sólo ingresan pacientes entre uno y 15 años, por ello es de esperar el promedio de edad en nuestra serie. La relación por sexo predominó ligeramente en el masculino con 57%. Actualmente no existe criterio de cuál sexo es mayormente afectado cuando se analizan en conjuntos sin especificar el tipo de TMN.<sup>22</sup>

Analizando las características clínicas por tipo de malformación observamos que en las heterotopias predominó la localización periventricular con 82.8% coincidiendo con el criterio que esta localización es la más frecuente de las heterotopias.<sup>21</sup> El déficit motor de tipo disparecia espástica fue el más observado y se relaciona evidentemente con la localización de las heterotopias. En relación con la cognición incluyendo el lenguaje fueron afectados 20% de los pacientes. Estas características también han sido señaladas por otros autores.<sup>23,24</sup> La epilepsia se presentó en 58% de los pacientes y según la literatura esta proporción suele ser más alta,<sup>25</sup> pero tenemos que tener en cuenta que en nuestra serie sólo tenemos pacientes menores de 15 años y la epilepsia en esta entidad puede iniciar en cualquier edad.

Del complejo agiria-paquigiria observamos que la localización frontal bilateral y la fronto-parieto temporal fueron las más frecuentes. Generalizada se encontró en tres pacientes coincidiendo el tipo agiria en ellas con presencia de hipotonía. Similar característica ha sido reportada por otros autores.<sup>26</sup> En todos nuestros pacientes se observó un déficit motor tipo cuadriparesia espástica con compromiso cognitivo y trastorno del lenguaje, ratificando el criterio que de todas las entidades de los TMN, éste constituye el más grave.<sup>23</sup> La epilepsia se presentó en 88% de los pacientes coincidiendo con lo reportado en la literatura.<sup>27</sup>

La esquisencefalia fue la segunda en frecuencia en nuestra serie y la forma unilateral fue más frecuente que la bilateral. Los lóbulos más afectados fueron los parietales. Ambas características coinciden con lo reportado por otros autores.<sup>28</sup> El déficit motor predominante fue la hemiparesia espástica e interesante fue el hallazgo de déficit motores bilaterales en pacientes con malformaciones unilaterales que sin una explicación aún definida, también ha sido descrito en la literatura.<sup>9</sup> La cognición estaba alterada en menos de la mitad de los pacientes y el lenguaje en más de 70%. Estos síntomas se han relacionado con la localización y la bilateralidad de la lesión. El por ciento de pacientes epilépticos no difiere de lo reportado en la literatura.<sup>29</sup>



**Tabla 3**  
**Promedio de la escala antes y después del PRN con el promedio de puntos alcanzados**

TMN	GMF		Punt.	Praxis Articulatoria			Tono		
	Inicio	Final		Inicio	Final	Punt.	Inicio	Final	Punt.
Heterotopias	119.0	153.0	34.8	49.9	57.0	7.1	2.17	1.42	0.54
C. agiria-paquigiria	27.5	36.8	9.2	15.8	21.1	5.3	2.00	1.45	0.54
Esquisencefalia	89.0	106.0	17.3	31.8	36.6	4.7	2.10	1.28	0.82
Polimicrogria	119.6	14.8	14.5	44.9	53.0	7.6	1.95	1.23	0.71
Megalencefalia	104.0	115.0	11.0	48.1	53.6	5.0	2.00	1.33	0.60
Total	91.8	112.0	20.2	37.2	43.4	6.1	2.00	1.30	0.60

Fuente: Encuesta realizada.

La polimicrogria diagnosticada en nuestra serie presentó una localización bilateral fundamentalmente con sólo dos pacientes unilaterales y los lóbulos más afectados fueron los frontales y parietales. Esta malformación suele diagnosticarse más unilateral,<sup>9</sup> esta diferencia con nuestra serie quizá responda al hecho que pacientes con afectación unilateral presentarían síntomas más leves y no acudirían a una clínica de rehabilitación como la nuestra. Los déficit motores observados corresponden con la localización de las lesiones y solamente se reportó un paciente con alteración cognitiva. Estas características unidas a la proporción de pacientes epilépticos coinciden con lo observado por otros autores.<sup>30</sup>

Solamente se observaron seis pacientes con hemimegalencefalia y las características clínicas no difieren de lo reportado en otras series.

En relación con la aplicación del PRN debemos señalar que según las tres escalas aplicadas existieron mejorías que fueron estadísticamente significativas. Esto puede traducirse en que nuestros pacientes mejoraron el tono muscular, que unido a una mejor función motora gruesa influye de manera positiva en la calidad de vida. Otro aspecto es la praxis articularia que permitiría no sólo mejorar la expresión oral, sino también los procesos tales como la masticación y deglución. Estos resultados obtenidos a través de un programa intensivo y multidisciplinario lo validan como una opción terapéutica eficaz.<sup>17</sup> El análisis de forma individual de los síndromes confirma que son las heterotopias las que más posibilidades de recuperación tienen, siendo el complejo agiria-paquigiria el que mostró resultados más discretos. Estos resultados pueden estar en relación con las características clínicas de los síndromes. Teniendo mayores posibilidades de recuperación los pacientes que menor afectación cognitiva presenten con menor déficit motor.

## CONCLUSIONES

Los trastornos de la migración neuroblástica han adquirido cada vez mayor interés en el campo de la

neurología infantil. Los últimos años han sido una verdadera explosión de publicaciones referentes al tema, pero adolecemos aún de un tratamiento eficaz.

Nuestra serie presentó características clínicas muy similares a otras descritas en la literatura, coincidiendo en los déficit motores, las alteraciones cognitivas y del lenguaje. También la proporción de pacientes epilépticos fue la esperada según la entidad y en relación con la edad de nuestros pacientes. Todas estas características hacen de nuestra serie comparable con cualquier otra sin atipicidades.

La aplicación del PRN fue beneficiosa en nuestros pacientes, demostrado con la mejoría estadísticamente significativa en las tres escalas aplicadas. Basta citar el por ciento de mejoría alcanzado en el GMF de 7.9% y en la praxis articularia de 9.6%.

De forma individual es importante señalar que la heterotopia constituyó la malformación que más se benefició con el PRN y que el complejo agiria-paquigiria mostró resultados más discretos.

Nuestros resultados nos comprometen en futuros estudios, ampliar el universo y las herramientas de evaluación, así como la identificación de factores pronósticos en la recuperación de las secuelas neurológicas por TMN.

## REFERENCIAS

1. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996; 27: 59-63.
2. Sarnat HB. *Cerebral dysgenesis. Embryology and clinical expression*. New York: Oxford University Press; 1992.
3. Ramón y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Vol. 2. Paris: Maloine; 1911, p. 847-61.
4. Barkovich AJ, Gressens P, Evrard P. Formation, maturation and disorders of brain neocortex. *AJNR* 1992; 13: 423-46.
5. Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics and epileptogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20(4): 287-99.
6. Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopez-Cendes I, Guerreiro CA, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 2002; 59(7): 1147-53.
7. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development. *Neurology* 2001; 57: 2168-78.



8. Sarnat HB. Propuesta para una clasificación genética molecular de las malformaciones del sistema nervioso. *Rev Neurol* 2001; 33: 68-75.
9. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual IS, Víaño J, Martínez V, Palencia R. Malformaciones del desarrollo cortical y su repercusión clínica en una serie de 144 casos. *Rev Neurol* 2003; 37: 327-44.
10. McManus MF, Golden JA. Neuronal migration in developmental disorders. *J Child Neurol* 2005; 20: 280-6.
11. Sarnat HB. Molecular genetic classification of central nervous system malformations. *J Child Neurol* 2000; 15: 675-87.
12. Sinyaya MS, Pinchuk DYU, Shelyakin AM, Tobias TV, Bogdanov OV. Compensatory plasticity of the brain under conditions of its injury. *Neurosci Behav Physiol* 1992; 22(6): 543-9.
13. Siniaya MS, Pinchuk DI, Sheliakin AM, Tobias TV, Bogdanov OV. The compensatory plasticity of the brain when it is damaged. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova* 1991; 77(8): 24-32.
14. Cramer SC, Chopp M. Recovery recapitulates ontogeny. *Trends Neurosci* 2000; 23(6): 265-71.
15. Gómez-Fernández L. Plasticidad cortical y restauración de funciones neurológicas: una actualización sobre el tema. *Rev Neurol* 2000; 31: 749-56.
16. Burke L, Richardson R, Fowler V, Jackson L. Therapeutic methods for cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1995; 31(6): 567.
17. Rice-Oxley M, Turner-Stokes L. Effectiveness of brain injury rehabilitation. *Clin Rehabil* 1999; 13 (Suppl. 1): 7-24.
18. Russell DJ, Rosenbaim, Dadman DT, Hardy S, Jarvis S. The Gross Motor Function Means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 341-52.
19. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a Modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy* 1978; 67: 206-7.
20. Comisión On Classification and Terminology of The International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsy* 1981; 22: 489-501.
21. Navarro CE, Piña-Leita JI, Laserra DR. Heterotopia como causa de crisis. A propósito de un caso de heterotopia peripendimaria familiar. *Rev Neurol* 2005; 41: 86-90.
22. Chen CH, Jin Z, Wu HS, Xiao J, Zou LP. Clinical characteristics and diagnosis of neuronal migration disorders. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005; 43: 248-51.
23. Flores DI. Cuadro clínico de los trastornos de la migración neuroblástica. *Rev Neurol* 1999; 28: 990-6.
24. d'Orsi G, Tinuper P, Bisulli F, Zaniboni A, Bernardi B, Rubboli G, et al. Clinical features and long term outcome of epilepsy in periventricular nodular heterotopia. Simple compared with plus forms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 873-8.
25. Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord.* 2003; 5(Suppl. 2): 9-26.
26. Kurul S, Cakmakei H, Dirik E. Agyria-pachygyria complex: MR findings and correlation with clinical features. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 16-23.
27. Caraballo RH, Cersosimo RO, Espeche A, Fejerman N. Bilateral posterior agyria-pachygyria and epilepsy. *Brain Dev* 2003; 25: 122-6.
28. Granata T, Freri F, Caccia C, Setola V, Taroni F, Battaglia G. Schizencephaly: clinical spectrum, epilepsy and pathogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20: 313-18.
29. Pascual-Castroviejo I, Víaño J, Roche C, Martínez-Bermejo A, Martínez Fernández V, Arcas J y cols. Valor de la imagen en el diagnóstico de los trastornos de la Migración Neuronal. *Rev Neurol* 1998; 27: 246-58.
30. Jansen A, Andermann E. Genetics of the polymicrogyria syndromes. *J Med Genet* 2005; 42: 369-78.



*Durante 20 años he sido cirujano general y vascular muy activo  
y vislumbro un escenario que nunca pensé que llegaría a presentarse.*

*Nuestra profesión noble, respetada, confiable y orgullosa,  
ha sido puesta de rodillas por gente ajena al arte y ciencia de la medicina,  
y de ella la única motivación es el lucro.*

**Robert De Groote, M.D.,  
Bull Amer Coll Surgeons 2007; 92: 28**