

# Programa de restauración neurológica en pacientes con trastorno de la migración neuroblástica

Héctor Vera Cuesta,\* Carlos Maragoto Rizo,\*\* Maritza Alonso Vázquez,\*\*\*  
Idelys Sarduy Sánchez,\*\*\* Nayoy Rodríguez Verde,\*\*\* Marlen Denis Vidal\*\*\*\*

\* Especialista de 1er. grado en Neurología. Especialista de 1er. grado en Medicina General Integral.

\*\* Especialista de 2do. grado en Neurología.

\*\*\* Especialista en Neurorrestauración.

\*\*\*\*Licenciada en Enfermería.

## 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 un programa de restauración neurológica, nos motivó a realizar el siguiente estudio.

**Objetivos.** Caracterizar clínicamente a los pacientes ingresados en nuestro centro con diagnóstico imágénológico de trastorno de la migración neuroblástica y evaluar el efecto del programa de restauración neurológica.

**Material y métodos.** Se estudió una serie de 114 pacientes en edades pediátricas con trastorno de la migración neuroblástica, los cuales realizan un programa de restauración neurológica. Se evaluaron antes y después del programa las secuelas neurológicas mediante las escalas de Gross Motor Function, praxis articulatoria y espasticidad de Ashworth.

**Resultados.** Se diagnosticaron 35 heterotopias, 24 complejo agiria-paquigiria, 28 esquisencefalia, 21 polimicrogiria y seis 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 un 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 difieren de las referidas en otras series y luego de la aplicación del programa se obtienen beneficios, demostrado 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, polimicrogiria, esquisencefalia, hemimegalencefalia.

## *Neurologic Restoration Program of Patients with Neuroblastic Migration Disorders*

## ABSTRACT

**Introduction.** Neuroblastic Migration Disorders constitute a series of malformations of the 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.

**Objectives.** To clinically characterize the hospitalized patients at our center with an imágénologic diagnosis of neuroblastic migration disorders and in this way, evaluate the effects of our Neurologic Restoration Program.

**Material and Methods.** We performed a series of studies on the 114 patients in pediatric ages who underwent the Neurologic Restoration Program, affected with Neuroblastic Migration disorders. The neurologic sequels were evaluated before and after the Program through Gross Motor Functions, Articulatory Praxis and Ashworth Spasticity Scales.

**Results.** 35 heterotopies, 24 complex agiria-paquigiria, 28 squisencenphalia, 21 polymicrogiria and six hemimegalencephalia were diagnosed. After the application of the program we obtained a 7.9% as to Gross Motor Function, a 9.6% of Articulatory Praxis Scale and a diminishing of 0.6 points in the Ashworth Spasticity Scale.

**Conclusions.** Clinic charateristics of our patients do not differ from those referred to 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 paquigiria, polymicrogiria, squisencephalic, hemimegalencephaly.

Correspondencia: Dr. Héctor Vera Cuesta

Centro Internacional de Restauración Neurológica. Ave. 25 No. 15805, Rpto. Cubanacán. Playa. Ciudad Habana.

Correo electrónico: verac@neuro.ciren.cu

## INTRODUCCIÓN

La formación de la corteza cerebral es un proceso complejo y relativamente reciente su comprensión.<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 por 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 alcanza 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 clínica y morfológicamente 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 interferida 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 asociadas a factores de riesgo como infecciones, radiaciones, drogas tóxicas y problemas hipóxico-isquémicos.<sup>6</sup>

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

A decir del Dr. I Pascual-Castroviejo “el tiempo pasa deprisa 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 válida para 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 presentan.

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 el cual la modificación dinámica de sus propiedades, en respuesta a cambios en su ambiente y sus ingresos, constituye 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 publicó una revisión del estado actual de la temática y se definió 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 de que con cuidados y tratamientos 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 para 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 que, por lo tanto, repercute en 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 la 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.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Universo y selección de sujetos

Se estudió 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 del 2005, logrando recopilar 114 pacientes que cumplían los siguientes criterios:

### Criterios de inclusión

1. Diagnóstico por imágenes de resonancia magnética nuclear del trastorno de la migración neuroblástica de ambos sexo y edad mayor de un año.

2. Pacientes que realicen en nuestro centro el programa de restauración neurológica.
3. Autorización expresa por consentimiento informado del familiar.

### Criterios de exclusión

1. Antecedentes perinatales o postnatales de importancia que justifiquen el estado físico y cognitivo del paciente.
2. La presencia del trastorno de la migración neuroblástica asociado a cualquier otra condición neurológica malformativa cerebral o enfermedad progresiva del sistema nervioso.
3. Cualquier otra enfermedad neurológica que pudiera producir deterioro físico y cognitivo determinado por historia clínica, exploración neurológica y neuroimagen.
4. Presencia de manifestaciones psiquiátricas en el momento del estudio.
5. Desnutrición proteico-calórica severa, presencia de enfermedad cardiovascular, renal, hepática, diabetes, que descalifiquen al paciente para realizar el programa terapéutico.
6. Limitaciones osteoarticulares que tengan criterios quirúrgicos.
7. Presencia de accidentes u otras enfermedades durante el periodo terapéutico que descalifiquen al paciente para continuar bajo tratamiento en nuestra institución.
8. Negativa del familiar o del paciente a continuar en el estudio.

### Diseño del estudio

#### Tipo de estudio

Se realizó 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, fue 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 sometió a los pacientes a un nuevo examen en un Laboratorio de Evaluación Psicomotriz donde se cuantificó la secuela neurológica. Se utilizó la escala Gross Motor Function Measure (GMF),<sup>18</sup> escala de espasticidad Ashworth<sup>19</sup> y la escala de praxis articulatoria (PA), esta última usada en nuestro centro (Cuadro 1). También fue evaluada por la neuropsicóloga de la clínica que definía la presencia de déficit cognitivo. Luego se incorporó el paciente al programa de restauración neurológica y al término del mismo se sometió nuevamente al paciente a la evaluación mediante dichas escalas. Ambas evaluaciones (inicio y final) fueron realizadas por un evaluador externo que no intervino en el programa de tratamiento.

### **Programa de restauración neurológica**

Después de la semana de evaluación y analizado en el colectivo de la clínica, a cada paciente se le realizó un programa de tratamiento que tiene las características de ser personalizado, porque se ajusta a las necesidades individuales y 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 fue multi e interdisciplinario porque participaron e interrelacionaron bajo la coordinación del neuropediatra, especialistas de pediatría, de rehabilitación, de ortopedia, licenciados en educación especial, logopedas, terapistas físicos, neuropsicólogos, etc.

### **Variables**

Las variables para medir el efecto del programa fueron:

**Cuadro 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
Al labio superior	4
Al labio inferior	4
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

1. Cambios en la escala de espasticidad Ashworth (medida en porcentaje de mejoría global entre cada evaluación).
2. Cambios en la escala de praxis articulatoria (PA) (medida en porcentaje de mejoría global entre cada evaluación).
3. Cambios en la escala de Gross Motor Function (medida en porcentaje de mejoría de la actividad motora general en cada evaluación).

Las variables de control fueron:

1. Edad cronológica: teniendo en cuenta la fecha de nacimiento, registrada en el pasaporte. Se recoge en años.
2. Sexo: según características fenotípicas. Masculino o femenino.
3. Tipo de trastorno de la migración neuroblástica: Se definió si era complejo agiria-paquigiria, esquisecefalia, polimicrogiria, heterotopias o megalencefalia por estudios imagenológicos.
4. Localización del TMN: Se definió el lugar anatómico donde se localizaba la malformación cortical.
5. Déficit motor: Se definió como hemiparesia, diparesia, cuadriparesia o monoparesia.
6. Alteración cognitiva: Se definió como con y sin alteración cognitiva. Evaluada por la neuropsicóloga de la clínica.
7. Alteración del lenguaje: Teniendo en cuenta sus dos componentes (impresivo y expresivo), se definió como con y sin alteración del lenguaje.
8. Crisis epilépticas asociadas: Se constató si el paciente ha presentado algún tipo de crisis epiléptica definida y clasificada por la Liga Internacional Contra la Epilepsia en 1981.<sup>20</sup>

### **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 SPSS y se calcularon porcentajes, medias y desviaciones estándar como medidas de resumen descriptivo.

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

**Cuadro 2.** Distribución de los TMN por edad y sexo.

TMN	No.	Edad media	Desviación Std.	Sexo Fem.	Mas.
Heterotopias	35	4	3.41	12	23
C.Agiria-Paquigiria	24	2.5	3.12	13	11
Esquisencefalía	28	4	1.92	17	11
Polimicrogiria	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.

## RESULTADOS

### Datos generales

Se obtuvo 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 cuatro, con una moda también de cuatro 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 un 30.7%, seguidos de la esquisencefalía y el complejo agiria-paquigiria con 28 y 24 pacientes para un 24.5% y 21.0% respectivamente. La de menor frecuencia fue la megalencefalia con seis pacientes para un 5.2% (Cuadro 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. Con relación a la localización de la malformación, el 82.8% fue periventricular y el 17.1% córtico-subcortical. El déficit motor predominante fue la diparesia con 25 pacientes para un 71.4%. El resto fue cuadriparesia y no se encontraron pacientes con hemi o monoparesia. Todos los pacientes mostraron aumento del tono tipo espasticidad puntuando en la escala de Ashworth entre uno y tres puntos. La cognición se observó con algún grado de deterioro solamente en siete pacientes para un 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 el 58% de los pacientes.

#### **Complejo agiria-paquigiria**

De los 24 pacientes diagnosticados con esta malformación 13 fueron femeninas y el resto masculinos. La edad promedio fue de 3.7 con media y moda de dos y desviación estándar de 3.1. La loca-

lización más frecuente fue la frontal bilateral en siete pacientes para un 29.1%, seguido de la fronto-parieto-temporal bilateral y fronto-parietal con seis y cinco pacientes respectivamente. Generalizada observamos en 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 un 87.5%. La epilepsia se presentó en 22 pacientes para un 88%.

#### **Esquisencefalía**

Se observó en 28 pacientes de los cuales 17 eran femeninas y 11 masculinos. La edad promedio fue de 4.2 años con media y moda de cuatro 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 bilaterales. Los otros dos pacientes restantes tenían una localización frontal unilateral derecha. El déficit motor más frecuente fue la hemiparesia con 19 pacientes para un 67.8%, seguido de la cuadriparesia con siete pacientes para un 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 un 39.2% y el lenguaje en 22 pacientes para un 78.5%, de ellos 12 con compromiso tanto expresivo como impresivo. La epilepsia se presentó en 13 pacientes para un 46.4%.

#### **Polimicrogiria**

Se obtuvo una serie de 21 pacientes de ellos 16 masculinos y cinco femeninas. La edad promedio fue de cinco años con media de cinco y moda de seis con desviación estándar de 2.4. La localización más frecuente fue la fronto-parietal bilateral con 10 pacientes para un 47.6% seguido de la frontal bilateral en cinco pacientes. El resto fueron de localización diversa con una generalizada, una parietal derecha, una frontal izquierda y una 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 un 42.8%.

### Megalencefalia

Fue la serie que menos pacientes obtuvimos con seis, de ellos cuatro masculinos y dos femeninas. La edad promedio fue de 7.8 años con media de 7.5 y moda de siete. 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 un 83.3%.

### Datos sobre la aplicación del PRN

Los 114 pacientes lograron terminar las cuatro semanas del PRN, por lo cual todos tuvieron 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 una 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, lo cual equivale a una ganancia promedio de 20.2 puntos en dicha escala para un porcentaje de mejoría promedio de 7.9% (Figura 1). Al aplicar el Wicoxon matched pairs test entre los valores iniciales y finales observamos que la mejoría es estadísticamente significativa con  $p = 0.000$ .

Con relación al tono muscular solamente en cuatro pacientes por presentar hipotonía 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 dos y luego de aplicar el PRN observamos que el promedio de la escala disminuyó a 1.3 puntos con una media de uno (Figura 2). Esta disminución también fue estadísticamente significativa con  $p = 0.000$ .

Por último evaluamos la escala de praxis articulatoria 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 una 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 porcentaje de mejoría de 9.6 (Figura 3). Al aplicar el Wicoxon 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 mostró que son las heterotopias las que mayor promedio de puntos alcanza en el GMF con 34.8 equivalentes a un porcentaje de mejoría promedio de

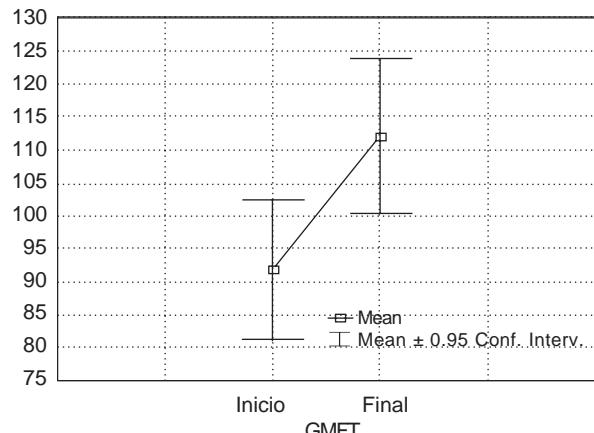


Figura 1. GMF al inicio y final del PRN.

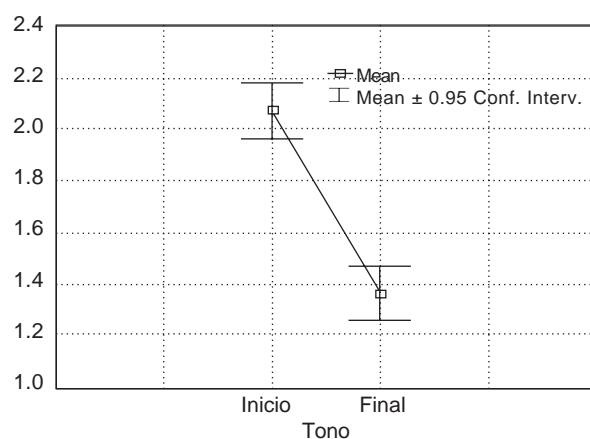


Figura 2. Tono según Escala de Espasticidad Ashworth al inicio y final del PRN.

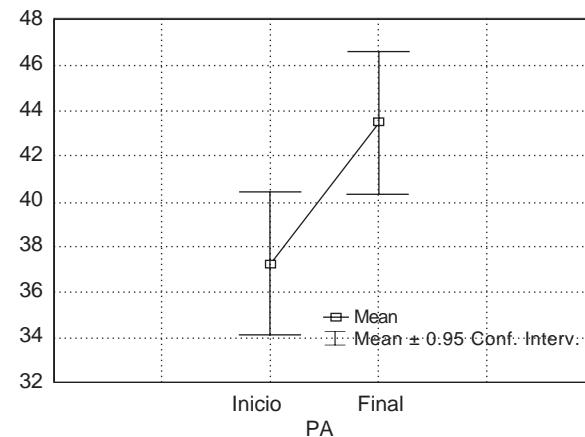


Figura 3. Praxis Articulatoria (PA) al inicio y final del PRN.

13.7. En la escala de praxis articulatoria es la polimicrogiria con 7.6 puntos seguida 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 esquiasencfalía con 0.82 y la polimicrogiria con 0.71 puntos promedio. Esto puede ser observado en el cuadro 3.

**Cuadro 3.** Promedio de las escalas antes y después del PRN con el promedio de puntos alcanzados.

TMN	GMF			Praxis Articulatoria			Tono		
	Inicio	Final	Punt.	Inicio	Final	Punt.	Inicio	Final	Punt.
Heterotopias	119	153	34.8	49.9	57	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
Esquiseñcefalia	89	106	17.3	31.8	36.6	4.7	2.10	1.28	0.82
Polimicrogiria	119.6	14.8	14.5	44.9	53	7.6	1.95	1.23	0.71
Megalencefalia	104	115	11	48.1	53.6	5	2.00	1.33	0.6
Total	91.8	112	20.2	37.2	43.4	6.1	2.0	1.3	0.6

Fuente: Encuesta realizada.

## 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 perinatales que pudieran justificar el estado físico o cognitivo de nuestros pacientes. De esta forma, pretendimos que todas las secuelas neurológicas evaluadas en nuestra serie obedecieran 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 esquiseñcefalia y el complejo agiria-paquigiria. Solamente se diagnosticaron seis pacientes con hemimegalencefalia, frecuencia similar a la encontrada en otras series.<sup>9</sup> Con relación a la edad debemos señalar que en nuestra clínica de Neurología Infantil sólo ingresan pacientes entre uno y 15 años, de ahí el promedio de edad en nuestra serie. Respecto a la relación por sexo, predominó ligeramente en el masculino con el 57%. Actualmente no existe criterio sobre 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 un 82.8% coincidiendo con el criterio de que esta localización es la más frecuente de las heterotopias.<sup>21</sup> El déficit motor de tipo diparesia espástica fue el más observado y se relaciona evidentemente con la localización de las heterotopias. Con relación a la cognición incluyendo el lenguaje fueron afectados el 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 te-

nemos 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 cuadriparese espástica con compromiso cognitivo y trastorno del lenguaje, ratificando el criterio que de las entidades de los TMN, éste es el más grave.<sup>23</sup> La epilepsia se presentó en el 88% de los pacientes coincidiendo con lo reportado en la literatura.<sup>27</sup>

La esquiseñcefalia 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 del 70%. Estos síntomas se han relacionado con la localización y la bilateralidad de la lesión. El porcentaje de pacientes epilépticos no difiere de lo reportado en la literatura.<sup>29</sup>

La polimicrogiria diagnosticada en nuestra serie presentó una localización bilateral fundamentalmente en 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 quizás responda al hecho de 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 hemimegalencefalía y las características clínicas no difieren de lo reportado en otras series.

En relación a 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 articulatoria que permitiría no sólo mejorar la expresión oral, sino 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 relacionados 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. Pese a que en los últimos años ha habido un auge de las publicaciones referentes al tema, aún carecemos 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 edad y en relación con la edad de nuestros pacientes. Todas estas características hacen que nuestra serie sea comparable con cualquier otra sin atipicidades.

La aplicación del PRN fue beneficiosa para nuestros pacientes, demostrado con la mejoría estadísticamente significativa en las tres escalas aplicadas. Basta citar el porcentaje de mejoría alcanzado en el GMF de 7.9% y en la praxis articulatoria 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 a 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

- 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.
- Sarnat HB. Cerebral dysgenesis. Embryology and clinical expression. New York: Oxford University Press; 1992.
- Ramón y Cajal S. Histologie du système nerveux de homme et des vertébrés. Vol. 2. Paris: Maloine; 1911, p. 847-61.
- Barkovich AJ, Gressens P, Evrad P. Formation, maturation and disorders of brain neocortex. *AJNR* 1992; 13: 423-46.
- Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics and epileptogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20(4): 287-99.
- 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.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development. *Neurology* 2001; 57: 2168-78.
- Sarnat HB. Propuesta para una clasificación genética molecular de las malformaciones del sistema nervioso. *Rev Neurol* 2001; 33: 68-75.
- 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.
- McManus MF, Golden JA. Neuronal migration in developmental disorders. *J Child Neurol* 2005; 20: 280-6.
- Sarnat HB. Molecular genetic classification of central nervous system malformations. *J Child Neurol* 2000; 15: 675-87.
- Sinyaya MS, Pinchuk DI, Shelyakin AM, Tobias TV, Bogdanov OV. Compensatory plasticity of the brain under conditions of its injury. *Neurosci Behav Physiol* 1992; 22(6): 543-9.
- Sinyaya MS, Pinchuk DI, Shelyakin 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.
- Cramer SC, Chopp M. Recovery recapitulates ontogeny. *Trends Neurosci* 2000; 23(6): 265-71.
- Gómez-Fernández L. Plasticidad cortical y restauración de funciones neurológicas: una actualización sobre el tema. *Rev Neurol* 2000; 31: 749-56.
- Burke L, Richardson R, Fowler V, Jackson L. Therapeutic methods for cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1995; 31(6): 567.
- Rice-Oxley M, Turner-Stokes L. Effectiveness of brain injury rehabilitation. *Clin Rehabil* 1999; 13(Suppl. 1): 7-24.
- Russell DJ, Rosenbaum, 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.
- Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a Modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy* 1978b; 67: 206-7.
- Commission 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.
- Navarro CE, Piña-Leita JI, Lasierra DR. Heterotopia como causa de crisis. A propósito de un caso de heterotopia periependimaria familiar. *Rev Neurol* 2005; 41: 86-90.
- 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.
- Flores DI. Cuadro clínico de los Trastornos de la Migración Neuroblástica. *Rev Neurol* 1999; 28: 990-6.
- 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.
- Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord* 2003; 5(Suppl. 2): 9-26.
- Kurul S, Cakmakci H, Dirik E. Agyria-pachygryria 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-pachygryia 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: 313-8.
29. Pascual-Castroviejo I, Viaño J, Roche C, Martínez-Bermejo A, Martínez FV, Arcas J, et al. 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.

**Recibido: Noviembre 9, 2006.**  
**Aceptado: Abril 27, 2007.**