



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Caracterización clínica de los pacientes con
malformaciones del desarrollo cortical,
atendidos en la consulta de neuropediatria de
la Liga Central contra la Epilepsia de Bogotá y
el Hospital de la Misericordia**

LAURA VICTORIA GUÍO MAHECHA

Código: 597767

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

PROGRAMA DE NEUROPEDIATRÍA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

BOGOTÁ

2011

Caracterización clínica de los pacientes con malformaciones del desarrollo cortical, atendidos en la consulta de Neuropediatría de la Liga Central contra la Epilepsia de Bogotá y el Hospital de la Misericordia

LAURA VICTORIA GUÍO MAHECHA

Trabajo presentado como requisito parcial para optar al título de
Neuropediatra

Directora:

Doctora Angélica Uscátegui

Codirector:

Doctor Álvaro Izquierdo

Coautores:

Doctora Feliza Restrepo

Doctor Carlos Medina-Malo

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

PROGRAMA DE NEUROPEDIATRÍA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

BOGOTÁ

2011

Este trabajo está dedicado a todas las personas que han creído en mí y me han apoyado, brindándome su amistad y sus conocimientos, permitiéndome llegar a donde estoy.

Especialmente lo dedico **a mi familia**, por el apoyo incondicional, por los sacrificios hechos por todos ellos, para que yo lograra hacer las cosas que me he propuesto. Por la convicción existente en mis padres y heredada por mi hermana y por mi, de la importancia de la familia y de que el único bien real que una persona puede adquirir es el conocimiento, porque las cosas materiales se ganan o se pierden con mucha mas facilidad y la satisfacción que te dan, es mucho mas efímera...

...además que las puedes adquirir gracias al conocimiento...

Agradezco a mis directores de trabajo la Dra. Uscategui y el Dr Izquierdo por la paciencia, su confianza, y su apoyo, y a mis coautores los Doctores Carlos Medina-Malo, Neuropediatra y Feliza Restrepo, neurorradióloga por su ayuda.

Agradezco a mis amigos y compañeros de la especialidad tanto los actuales, como los ya graduados por la curiosa, pero acogedora relación de familia disfuncional en la que convivimos.

Doy gracias a La Liga central contra la epilepsia, a Julieta de Castaño figura insigne de la Liga, y a Elsa Colmenares por corregirnos y ayudarnos, cada una a su manera.

Gracias al Dr. Carlos Medina-Malo, porque de no haberlo conocido, seguramente me estaría graduando de Neuróloga y no de Neuropediatra, por la visión particular que tiene de la vida y del oficio que desempeñamos y por las horas de buenas conversaciones, de escuchar, de enseñar y de brindarme su amistad y su afecto. Gracias también a Roberto Amador, profesor y amigo, de los pocos que toleran mis “extrañas” disquisiciones sobre todo lo que se me ocurra y que me ha brindado su apoyo desde los primeros semestres de medicina; a Angélica Uscategui, por su amistad y apoyo, por escuchar y preocuparse por mi y por su dedicación a la enseñanza. A Nancy Carolina Nungo, por su amistad invaluable y por su buen gusto en música y literatura y a Álvaro Izquierdo por la confianza, y el apoyo que me ha brindado en estos últimos años de formación.

Agradezco también a los pacientes y profesores que continuamente me enseñan; nuevamente a mis amigos y a todas las personas que en el día a día, me permiten comprender, entender y aceptar, todas aquellas cosas que me han fascinado desde la infancia, viendo cada vez con mas claridad mi gran ignorancia; y manteniendo en forma continua mi capacidad de maravillarme por la complejidad del ser humano y la naturaleza.

... y por supuesto a Beatriz Cardoso, sin la que estaríamos perdidos...

Contenido

Resumen.....	9
Introducción.....	10
1. Capitulo 1. Metodologia.....	15
2. Capitulo 2. Resultados.....	21
2. 1 Descripción demográfica general.....	21
2.2. Alteración cognoscitiva	22
2.2.1 Características socio-demográficas	23
2.2.2. Características según el tipo de malformación del desarrollo cortical.....	24
2.2.3. Manifestaciones clínicas.....	26
3. Capitulo 3. Discusion.....	27
3.1. Diferencia entre sexos.....	27
3.2 Tipo de malformación y alteración cognoscitiva	27
3.3. Alteraciones comportamentales.....	28
3.4. MDC, epilepsia y alteración cognoscitiva.....	28
3.5. Dificultades para reclutar y seguir los pacientes.....	29
3.6. Calidad de las neuroimágenes	29
4. Conclusiones.....	31
5. Bibliografía	33

Resumen

Las malformaciones del desarrollo cortical son entidades conocidas como causa de epilepsia de difícil control, pero se desconoce su papel en otras alteraciones del neurodesarrollo de los pacientes que las presentan. Este estudio buscó caracterizar una población con este diagnóstico, captados en la consulta de neuropediatría de dos instituciones de referencia de la ciudad de Bogotá. Se confirmó la presencia de MDC por neurorradióloga en 36 pacientes, con edades entre 3 meses y 29 años, 50% hombres, 80% con epilepsia. Fueron comparados los grupos con y sin alteración cognoscitiva, encontrando que el primer grupo presentó MDC más extensas. El control de crisis de quienes presentaban epilepsia fue alrededor del 40% en ambos grupos. El 22% presentaban alteraciones comportamentales, todos con déficit cognitivo.

Palabras clave: Malformación del desarrollo cortical, epilepsia, déficit cognoscitivo, alteración comportamental.

Abstract

The Malformations of the Cerebral Cortex (MCC) are known entities as the cause of epilepsy of difficult control, but its role is unknown in other neurodevelopment problems. This work aims at characterizing a population with this diagnosis, with data collected in the pediatric neurology consultation in two the institutions point of reference in Bogotá city. The presence of MCC was confirmed in 36 patients by neuroradiologist, aged between 3 months and 29 years, 50% male, 80% with epilepsy. The groups with and without cognitive behavioral alteration were compared, finding that the first group presented larger MCC. The crisis management of those with epilepsy was about 40% in both groups. 22% had behavioral alterations, all of them with cognitive deficit.

Keywords: Malformations of the Cerebral Cortex, epilepsy, cognitive deficit, behavioral alteration.

Introducción

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son alteraciones en los patrones normales de conformación estructural y funcional de la corteza cerebral de causas variables (1, 23).

Está descrito que las MDC se encuentran como causa de epilepsia, principalmente asociadas a epilepsia refractaria; hay algunos estudios que describen trastornos del neurodesarrollo e incluso trastornos específicos del aprendizaje (28, 25); sin embargo las descripciones existentes han sido hechas en su mayoría a partir de subgrupos o en reportes de casos, evaluando únicamente alguno de los aspectos clínicos. No hay descripciones de las manifestaciones clínicas de los pacientes que nos permitan tener más claro como las MDC afectan su desempeño a diferentes niveles.

En nuestra población no existe ningún estudio que nos permita comprender la gama de manifestaciones clínicas que se pueden presentar en pacientes con MDC. Existe solamente un estudio en el cual se realizó la caracterización fenotípica de 35 pacientes con un tipo específico de las MDC, la esquizencefalia (11).

Las MDC son alteraciones que afectan las etapas de proliferación, migración, laminación y diferenciación neuronal, generando alteraciones en los patrones normales de conformación estructural y funcional de la corteza cerebral; el espectro de la alteración anatómica varía dependiendo de una serie de factores como son: la etiología, la localización de la alteración y la edad gestacional en la que se presenta un evento que afecta el proceso normal de formación (6,18, 15).

Estas causas, asociadas a la gran variabilidad macro y microscópica, determinan la magnitud global, funcionalidad y grado de epileptogenicidad de la lesión (14).

Durante mucho tiempo este tipo de alteraciones fueron consideradas raras, pero la mejora tecnológica en neuroimágenes ha facilitado su reconocimiento; las anomalías estructurales de la corteza cerebral, cuyo conocimiento se basa en los hallazgos anatomopatológicos, están siendo reconocidas cada vez con más frecuencia como causa de epilepsia, retraso psicomotor, retardo mental y diferentes déficit neurológicos (4).

Durante el desarrollo del SNC, diferentes patologías pueden ocasionar alteraciones en el proceso normal y producir las MDC; estas alteraciones se pueden presentar en diversas etapas de la formación; cambios en el periodo de proliferación celular pueden causar microcefalia o megalencefalia, las alteraciones de la migración inicial producen heterotopias, los más tardíos y su interrupción producen alteraciones en la conformación básica de las capas corticales como en la lisencefalia clásica y las bandas heterotópicas subcorticales, la alteración en la organización genera cambios en la conformación cortical como en el fenómeno de paquigiria. Estas etapas en las que se divide el desarrollo del SNC facilitan la comprensión, pero existe una superposición significativa entre ellas en los procesos de conformación y se puede presentar disfunción en más de un nivel (15,19).

Barcovich et al, en 1996 (1) propusieron una clasificación racional de las MDC sobre la base de aspectos genéticos, embriológicos, neuro-radiológicos y anatomopatológicos, dividiendo las MDC en tres grandes grupos que no están separados temporalmente, sino que son procesos que se superponen:

- Trastornos de la proliferación glial y neuroblastos
- Trastornos de la migración neuronal
- Trastornos de la organización cortical

Más recientemente Barcovich et al en 2001(2), propusieron otra clasificación basada en la inicial.

Clasificación de las malformaciones del desarrollo cortical:

1. Malformaciones secundarias a proliferación neuronal y glial o apoptosis
 - a. Disminución de la proliferación o incremento de la apoptosis: microcefalias
 - Microcefalia con corteza normal o engrosada
 - b. Proliferación aumentada o apoptosis disminuida (células normales): megalencefalias
 - c. Proliferación anormal

- No neoplásicas:
 - Hamartomas corticales (esclerosis tuberosa, mutación TSC1, crom 9, mutación TSC2, crom 16)
 - Displasias corticales con balloon cells
 - Hemimegalencefalia (aislada o asociada con síndromes neurocutáneos)
- Neoplásicas: Tumor disembrionárico (DNT), ganglioglioma, gangliocitoma

2. Malformaciones secundarias a trastornos de la migración neuronal

a. Espectro lisencefalia/heterotopia subcortical en banda

- Lisencefalia clásica (agiria-paquigiria) y HSB
- Lisencefalia con agenesia del cuerpo caloso (LACC)
- Lisencefalia con hipoplasia cerebelosa (LHC)
- Lisencefalia - otras

b. Complejo “cobblestone”

- Síndromes de distrofias musculares congénitas (Síndrome de Walker-Warburg, enfermedad músculo ojo–cerebro (MOC), de Fukuyama)
- Síndromes sin compromiso muscular

c. Heterotopias

- Subependimaria (periventricular)
- Subcortical (otras diferentes de heterotopia en banda)
- Marginal glioneuronal

3. Malformaciones secundarias a organización cortical anormal (incluida migración neuronal tardía)

a. Polimicrogria y esquizefalia

- Síndromes con polimicrogria bilateral
- Esquizefalia (polimicrogria con hendidura)

- Polimicrogiria con otras malformaciones cerebrales o anomalías
 - Polimicrogiria o esquizencefalia como parte de anomalías congénitas múltiples o síndromes con retardo mental
- b. Displasias corticales sin balloon cells
 - c. Microdisgenesias
4. Otras malformaciones del desarrollo cortical.
- a. Malformaciones secundarias a errores congénitos del metabolismo
 - Trastornos del metabolismo mitocondrial y piruvato
 - Trastornos peroxisomales
 - b. Otras malformaciones no clasificadas
 - Displasia sublobar

La mayoría de pacientes con MDC se han identificado a través de programas de epilepsia; dependiendo de las series se ha encontrado que hasta 50% de los pacientes con epilepsias refractarias tienen una MDC (3). Las malformaciones focales se encuentran en el 25% de niños con epilepsias focales (9).

Para comprender mejor las MDC, es necesario realizar evaluaciones sistemáticas de los pacientes, teniendo en cuenta varios de los aspectos funcionales del SNC y no únicamente la epilepsia, que como entidad patológica llamativa ha sido la manifestación más frecuentemente asociada a estas anomalías anatómicas cerebrales; con el presente estudio se busca evaluar otros aspectos clínicos de los pacientes con MDC que permitan comprender mejor la gama de afectación funcional del SNC.

Los objetivos del trabajo son:

Objetivo general

Realizar una caracterización clínica de los pacientes con malformaciones del desarrollo cortical, captados en la consulta de Neuropediatria de la Liga Central contra la Epilepsia de Bogotá y el Hospital de la Misericordia, en el periodo comprendido entre 1 de noviembre de 2010 y 30 de junio de 2011.

Objetivos específicos

- Realizar una caracterización demográfica de los pacientes con malformaciones del desarrollo cortical captados en el estudio.
- Establecer las diferencias clínicas y demográficas entre los pacientes con MDC con alteración cognoscitiva y aquellos que no.
- Identificar la presencia de alteraciones del desarrollo neurológico como retardo del desarrollo psicomotor, retardo mental, trastornos del comportamiento y trastornos específicos del aprendizaje.
- Explorar la relación entre las manifestaciones clínicas identificadas y el tipo de malformaciones del desarrollo cortical que presente el paciente.
- Evaluar en este grupo de pacientes cuáles presentan epilepsia y de ellos cuáles presentan una epilepsia refractaria.
- Describir la evolución de los pacientes que presentan diferentes tipos de malformaciones del desarrollo cortical que sean identificados.

Capítulo 1. Metodología

Se hizo una revisión de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de malformación del desarrollo cortical (MDC), atendidos en la consulta de Neuropediatría de la Liga Central contra la Epilepsia de Bogotá y el Hospital de la Misericordia en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2011 y 30 de junio de 2011

Del total de historias clínicas con este diagnóstico se incluyeron los pacientes que cumplieron con los siguientes requisitos:

- Diagnóstico de malformación del desarrollo cortical confirmado por hallazgos en neuroimágenes. Las neuroimágenes fueron valoradas por una neuro-radióloga, que definió si las imágenes eran compatibles con el diagnóstico.
- Se citó a los pacientes para poder completar los datos necesarios para la adecuada caracterización clínica

Se excluyeron del presente estudio aquellos pacientes que:

- No tuvieran confirmación por medio de imágenes compatibles de malformación del desarrollo cortical, o no tuvieran las neuroimágenes disponibles para su evaluación por neuro-radiología.
- Imposibilidad de entrevistar a las familias para obtener datos suficientes que completaran la información necesaria para la adecuada caracterización.
- Pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa.

Empleando los datos recolectados en las historias clínicas y por medio de una entrevista directa a los pacientes y familiares, se hizo la recolección de datos.

Las variables consideradas en el trabajo, se encuentran descritas a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Definición operacional de Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	VALORES DE LA VARIABLE
Edad actual	Años , meses del paciente al momento de la evaluación	Cualitativa nominal	Años, meses (llenar datos)
Sexo	Definido de acuerdo a las características fenotípicas que corresponden a cada sexo.	Cualitativa nominal	1.Masculino 2.Femenino
Procedencia	Región dentro del ámbito urbano o en el ámbito rural del país	Cualitativa nominal	1.Urbano 2. Rural
Natural	Nombre de la ciudad o pueblo en donde nació	Cualitativa nominal	_____ (llenar datos)
Escolaridad	Está o no escolarizado el paciente	Cualitativa Ordinal	1. Si 2. No
Tipo de escolaridad	Definido por el tipo de institución en que esta escolarizado y si tiene o no adaptación en caso de estar en educación regular	Cualitativa Ordinal	1. Educación regular 2. Educación especial 3. Adaptación
Tipo de MDC	Tipo de MDC anotada en la Historia clínica por el Neuropediatra tratante	Cualitativa nominal	_____ (llenar datos)
Tipo de MDC final	Tipo de MDC definida por la Neuro-Radiologa según la clasificación de Barkovich y cols en 2001.	Cualitativa nominal	_____ (llenar datos)
Otras malformaciones	Si tienen otras malformaciones diferentes a las del SNC	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Epilepsia	Tiene epilepsia el paciente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Tipo (de epilepsia)	Tipo de epilepsia según la clasificación de la ILAE	Cualitativa nominal	1. Generalizada idiopática 2. Focal idiopática 3. Focal sintomática 4. Focal posiblemente sintomática 5. Encefalopatía epiléptica
Cirugía	El paciente ha sido sometido a cirugía de epilepsia	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Tratamiento farmacológico	Tiene tratamiento farmacológico	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Fármaco antiepiléptico (FAE) 1	FAE que le es administrado	Cualitativa nominal	1.Valproico 2. Carbamazepina 3. Fenobarbital 4. Fenitoína 5. Vigabatrin 6. Topiramato 7. Levetiracetam 8. Lamotrigina 9. Oxcarbazepina 10. Clobazam 11. Clonazepam
FAE 2	FAE que le es administrado	Cualitativa nominal	1.Valproico 2. Carbamazepina 3. Fenobarbital 4. Fenitofina 5. Vigabatrin 6. Topiramato 7. Levetiracetam 8. Lamotrigina 9. Oxcarbazepina 10. Clobazam 11. Clonazepam
FAE 3	FAE que le es administrado	Cualitativa nominal	1.Valproico 2. Carbamazepina 3. Fenobarbital 4. Fenitofina 5. Vigabatrin 6. Topiramato 7. Levetiracetam

			8. Lamotrigina 9. Oxcarbazepina 10. Clobazam 11. Clonazepam
FAE 4	FAE que le es administrado	Cualitativa nominal	1. Valproico 2. Carbamazepina 3. Fenobarbital 4. Fenitofina 5. Vigabatrin 6. Topiramato 7. Levetiracetam 8. Lamotrigina 9. Oxcarbazepina 10. Clobazam 11. Clonazepam.
Otros tratamientos	Tiene otros tratamientos especiales	Cualitativa nominal	1. ACTH 2. Piridoxina 3. Dieta cetogénica 4. Inmunoglobulinas
Control de crisis	Control de crisis que tiene el paciente al momento de la evaluación	Cualitativa nominal	1. <50% 2. > 50% 3. 100%
Tipo de crisis 1	Tipo de crisis que con más frecuencia hace el paciente	Cualitativa nominal	1. focales motoras 2. focales no motoras 3. TCG 4. generalizadas tónicas 5. atónicas 6. mioclónicas 7. astáticas 8. espasmos 9. gelásticas 10. focal compleja 11. focal que generaliza
Tipo de crisis 1	Segundo tipo de crisis que por frecuencia hace el paciente	Cualitativa nominal	1. focales motoras 2. focales no motoras 3. TCG 4. generalizadas tónicas 5. atónicas 6. mioclónicas 7. astáticas 8. espasmos 9. gelásticas 10. focal compleja 11. focal que generaliza
Otras crisis	Otro tipo de crisis que hace el paciente	Cualitativa nominal	1. focales motoras 2. focales no motoras 3. TCG 4. generalizadas tónicas 5. atónicas 6. mioclónicas 7. astáticas 8. espasmos 9. gelásticas 10. focal compleja 11. focal que generaliza
Frecuencia de crisis	Promedio de frecuencia de crisis del paciente (crisis predominantes)	Cualitativa nominal	_____ (llenar datos)
Problemas de aprendizaje	Definido como presente en los pacientes que han presentado dificultades en su proceso de aprendizaje por los que hayan perdido años escolares o requerido tratamiento médico o terapéutico	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. No aplica
Retardo mental (RM)	Es el funcionamiento intelectual significativamente inferior al promedio. Asociado a conductas adaptativas deficientes en niños mayores de 7 años.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. No aplica
Tipo de RM	Clasificación del déficit cognitivo, según una valoración hecha por psicología, de lo contrario se considera no estadificado	Cualitativa ordinal	1. Leve 2. Moderado 3. Severo 4. Profundo 5. No estadificado
Retardo del desarrollo psicomotor (RDPM)	Definido por el retardo en la adquisición de los ítems de desarrollo a nivel global, evaluados según la escala de desarrollo de Gessel	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

RDPM a nivel Motor	Definido por el retardo en la adquisición de los ítems de desarrollo a nivel Motor, evaluados según la escala de desarrollo de Gesell	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
RDPM a nivel Lenguaje	Definido por el retardo en la adquisición de los ítems de desarrollo a nivel de lenguaje, evaluados según la escala de desarrollo de Gesell	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
RDPM a nivel social	Definido por el retardo en la adquisición de los ítems de desarrollo a nivel social, evaluados según la escala de desarrollo de Gesell	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Grado de RDPM	En la entrevista se interrogan los ítems de desarrollo principales en los primeros 3 años de vida, evaluados según la escala de desarrollo de Gesell y se clasificó en leve, moderado o severo según el cociente de desarrollo: $\left(\frac{\text{edad neurologica}}{\text{edad cronologica}}\right) \times 100 = CD$	Cualitativa Ordinal	1. Leve 65 – 85% 2. Moderado 51 - 65% 3. Severo < 50
Alteración sensorial	Definida como la alteración de la visión o la audición	Cualitativa nominal	1 Si 2. No
Tipo	Tipo de alteración	Cuantitativa nominal	1. Visual 2. Auditiva 3. mixto
Alteración Motora	Alteración de las funciones motrices del individuo	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Parálisis cerebral (PC)	Déficit motor crónico no progresivo	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Tipo de PC	Clases de déficit motor	Cualitativa nominal	1 Espástica 2 Distónica 3 Atáxica
Otras Alteraciones motoras	Otras alteraciones motoras que no son PC	Cualitativa nominal	1. Hipotonía 2. Dispraxias 3. Ataxia
Factores de riesgo Prenatales (FR)	Enfermedades sufridas por el binomio (madre-hijo) durante el periodo gestacional	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
FR perinatales	Dificultades durante el trabajo de parto, parto o periodo neonatal.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Cuales FR	Tanto pre como perinatales	Cualitativa nominal	_____ (llenar datos)
Antecedentes familiares neurológicos	Antecedentes en la familia de enfermedades neurológicas o psiquiátricas	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Cuáles	Descripción de los antecedentes familiares de enfermedades neurológicas y psiquiátricas	Cualitativa nominal	_____ (llenar datos)
Problemas comportamentales	Definido como alteración en el comportamiento que se presenta en forma constante en diferentes ambientes, que han requerido intervención médica o terapéutica.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Síndrome genético	Conjunto o patrón de síntomas y signos en un individuo. Su origen es debido a una alteración genética identificada o sospechada.	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Cuál Síndrome Genético	Nombre del diagnóstico genético dado por genetista de cada institución	Cualitativa nominal	_____ (llenar datos)

Las neuroimágenes fueron grabadas en medio magnético o fotografiadas con una cámara de 14 megapíxeles, y fueron enviadas a la neuro-radióloga para la respectiva evaluación y clasificación de acuerdo con los parámetros de la clasificación de Barkovich y cols en 2001 (2).

Tamaño de muestra.

Es un estudio exploratorio; la falta de datos de prevalencia en la literatura, no permite calcular el tamaño de muestra formalmente. Los datos hallados en este estudio permitirán identificar las principales diferencias entre los pacientes con MDC que desarrollen deterioro cognoscitivo.

Análisis estadístico.

Dicha información fue ingresada a una base de datos, que se procesó dentro del programa estadístico SPSS. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: pacientes con alteración cognoscitiva (definida como: aquellos pacientes que presentaron tanto retardo en el desarrollo psicomotor como retardo mental, en cualquier grado de severidad) y pacientes sin alteración cognoscitiva (definida como: aquellos pacientes que no presentaron retardo en el desarrollo psicomotor ni retardo mental). En el caso de variables continuas, los datos se expresaron a través de medianas y rangos intercuartiles y en el caso de variables dicotómicas mediante proporciones y desviaciones estándar. La significancia estadística de las diferencias entre ambos grupos se establecieron mediante la prueba de Mann-Whitney en las variables continuas y mediante la prueba exacta de Fisher las variables dicotómicas. Debido al bajo tamaño de muestra no se realizaron análisis multivariados. Para todos los análisis, valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

Consideraciones éticas

Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993, en el presente estudio prevaleció el criterio de respeto a la dignidad y protección de los derechos y bienestar de las personas, garantizando la total reserva de los datos de identificación de los pacientes.

Siendo un estudio descriptivo, sin intervención sobre el diagnóstico, ni tratamiento del paciente, es un estudio sin riesgo alguno para los pacientes de las instituciones.

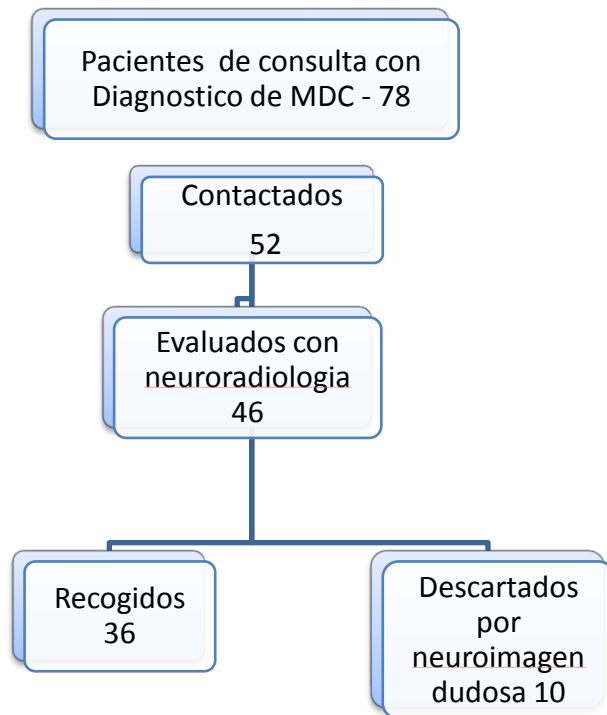
Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Liga Central contra la Epilepsia de Bogotá.

Capítulo 2. Resultados

Se identificaron en la consulta un total de 78 pacientes con malformaciones del desarrollo cortical, a los cuales se intentó localizar a través de los números telefónicos consignados en las historias clínicas. Se pudo contactar a 52 pacientes, se obtuvo copia de las imágenes en medio magnético o se tomaron fotografías de las neuroimágenes en 46 de los casos y mediante entrevista telefónica o personal se completaron los datos clínicos requeridos.

De los 46 pacientes en 10 de los casos, la calidad de las neuroimágenes no permitió una confirmación y clasificación adecuada de la malformación cortical.

Gráfico 1.



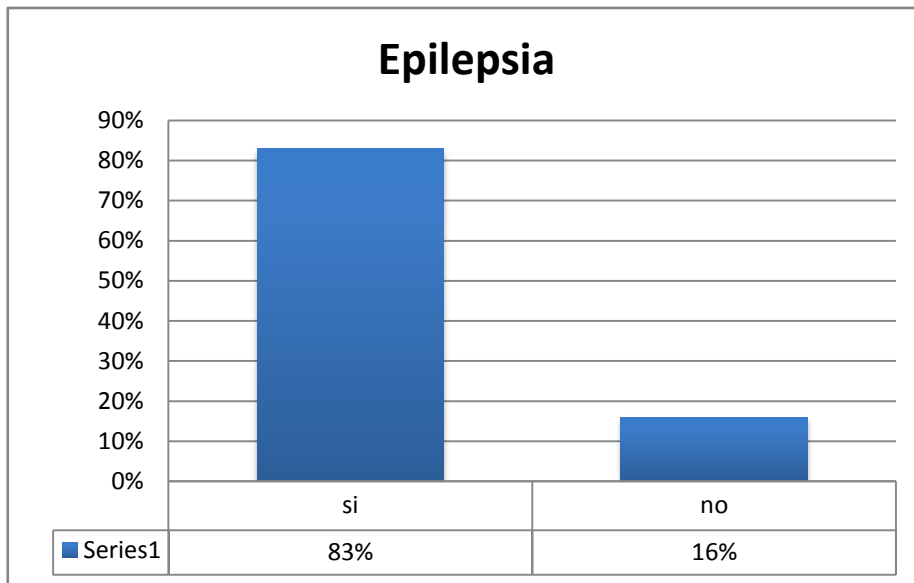
Del total de los pacientes iniciales, se completó la recolección de datos y se logró confirmar y clasificar la malformación en conjunto con la neuro-radióloga en 36 casos.

2.1 Descripción demográfica general

Se evaluaron 36 pacientes con edades entre los 3 meses y 29 años, hombres 18 (50%), habitantes de zona urbana 34 (94%).

Del total de los pacientes, 30 (83%) tienen epilepsia (Grafico 2) y de ellos 13 (43%) se encuentran actualmente con control total de crisis, lo que implica que 18 (50%) pacientes presentan epilepsia refractaria, uno de ellos tratado con éxito con cirugía de epilepsia.

Gráfico 2.

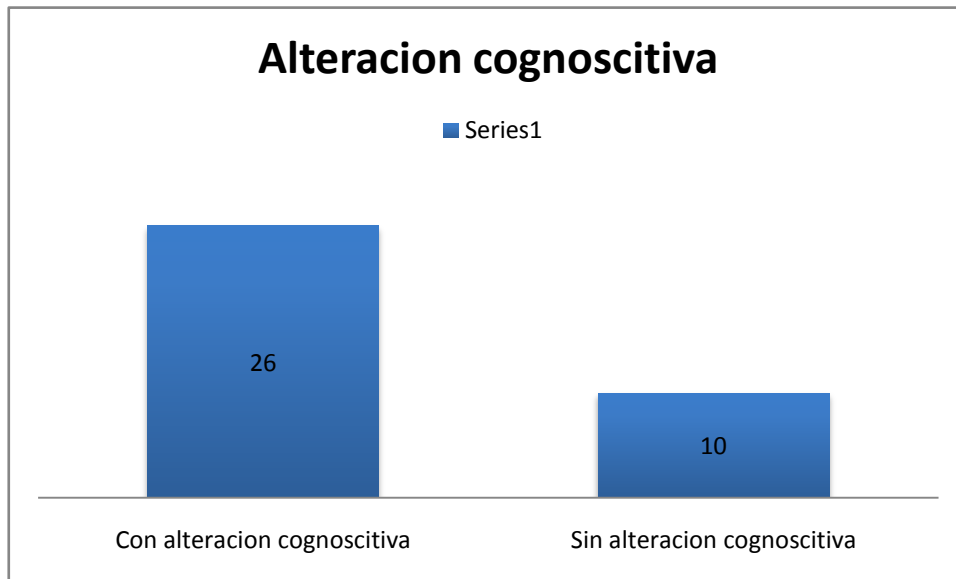


2.2. Alteración cognoscitiva

Se consideraron pacientes con alteración cognoscitiva, a aquellos que presentaron tanto retardo en el desarrollo psicomotor como retardo mental, en cualquier grado de severidad.

Con esta definición, se encontraron 26 (72%) pacientes con alteración cognoscitiva (Grafico 3).

Gráfico 3.



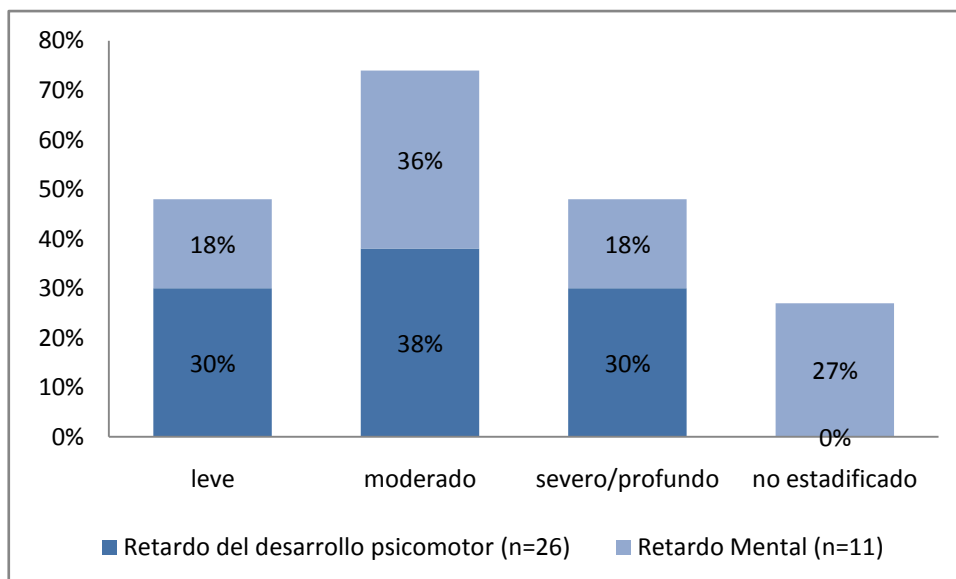
Del total de los pacientes, presentaron retardo del desarrollo psicomotor (RDPM) 26 (72%), de los cuales 14 (53%) son actualmente mayores de 7 años, y de estos 11 (78%) tenían retardo mental.

Los tres pacientes con antecedente de RDPM, que son mayores de 7 años y no tienen RM, presentaron RDPM leve en una o varias áreas del desarrollo, en todos los casos incluyeron el área del desarrollo de lenguaje.

La severidad de los cuadros de alteración cognoscitiva, muestran tanto en RDPM, como en el RM un mayor porcentaje de pacientes dentro del grupo de déficit moderado (36% y 38% respectivamente).

Más de la cuarta parte de los pacientes no tiene estadificación de su déficit cognitivo (Gráfico 4).

Gráfico 4.



2.2.1 Características socio-demográficas

Características socio-demográficas de los subgrupos de pacientes con MDC y con o sin alteración cognoscitiva (Tabla 2).

Tabla 2. Características socio-demográficas

Característica	Con alteración cognoscitiva n = 26	Sin alteración cognoscitiva n = 10	OR (IC 95%)	Valor de p
Edad [mediana (Rango intercuartil)]*	8.4 (5 – 14)	13.4 (6 – 20)		0.16
Género masculino	12 (46)	6 (60)	0.6 (1 – 3.1)	0.45
Residencia Urbana	25 (96)	9 (90)	2.7 (0.1– 226)	0.47
Pacientes escolarizados	19 (90)	7 (87)	1.3 (0.1– 29.7)	0.82
Tipo de escolarización				
Regular ¹	8 (42)	8 (100)	0	<0.001
Especial ¹	6 (31)	0	0	0.07
Adaptación ¹	5 (26)	0	0	0.1

*Prueba de Mann-Whitney

1. Comparado con los otros grupos

2.2.2. Se evaluaron las características de la malformación del desarrollo cortical, según el tipo de malformación y lateralidad, asociado a la presencia o no de alteración cognoscitiva (Tabla 3).

Tabla 3. Características de las malformaciones del desarrollo cortical

Característica	Con alteración cognoscitiva n = 26	Sin alteración cognoscitiva n = 10	OR (IC 95%)	Valor de p
Tipo de malformación				
Displasia focal no especificada ¹	13 (50)	7 (70)	0.4 (0.1 – 2.4)	0.24
Displasia focal especificada ¹	3 (16)	1 (10)	1.1 (0.1 – 68)	0.69
Esquizencefalia ¹	5 (19)	0	0	0.72
Hemimegalencefalia ¹	1 (4)	0	0	0.72
Heterotopia ¹	1 (4)	0	0	0.72
Polimicrogiria ¹	1 (4)	0	0	0.72
Doble corteza ¹	1 (4)	0	0	0.72
Lisencefalia ¹	1 (4)	0	0	0.72
Lateralidad				
Izquierda ¹	6 (24)	4 (40)	0.5 (0.1 – 3.1)	0.34
Derecha ¹	8 (32)	4 (40)	0.7 (0.1 – 4.4)	0.65
Bilateral ¹	11 (44)	2 (20)	3.1 (0.5 – 35)	0.18
Extensión				
Un lóbulo cerebral ¹	8 (30)	3 (30)	1 (0.1 – 7.8)	0.96
Dos lóbulos cerebrales ¹	3 (11)	4 (40)	0.2 (0.1 – 1.6)	0.06
Hemisférico ¹	15 (58)	3 (30)	3.1 (0.5 – 22.7)	0.13

¹ Comparado con los otros grupos

Los pacientes con malformaciones bilaterales o extensas, predominan en el grupo de pacientes con alteración cognoscitiva, y no se encuentra ningún paciente con malformación extensa y tan severa como la lisencefalia o la doble corteza, en el grupo de pacientes sin alteración cognoscitiva.

Una paciente con esquizencefalia de labio abierto unilateral, presentó únicamente retardo leve del desarrollo del lenguaje en los primeros años de vida, con demás desarrollo psicomotor e intelectual normal.

2.2.3. Se muestran a continuación (Tabla 4), las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes evaluados, divididos en con y sin alteración cognoscitiva, mostrando la presencia o no de epilepsia, tipo de epilepsia, tratamiento farmacológico en monoterapia o politerapia, el control de crisis, la presencia de problemas de aprendizaje y de comportamiento.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas

Manifestación	Con alteración cognoscitiva	Sin alteración cognoscitiva	OR 95%)	(IC	Valor de p
	n = 26	n = 10			
<u>Epilepsia</u>	<u>24 (92)</u>	<u>6 (60)</u>	<u>8</u>	<u>(0.8 –</u>	<u>0.01</u>
<u>100)</u>					
Tipo de epilepsia					
Síndrome de West	1 (4)	0	0		0.6
Focal Sintomática	22 (91)	5 (83)	2.2	(0.1- 49.2)	0.54
Tratamiento farmacológico					
Monoterapia	8 (33)	1 (20)	2	(0.1 – 110)	0.55
Politerapia	16 (66)	4 (80)	0.5	(0.1– 6.4)	0.55
Control de crisis	10 (41)	2 (40)	1	(0.1 – 15)	0.94
Problemas de aprendizaje	21 (95)	0	0		<0.001
Trastornos del comportamiento	8 (33)	0	0		0.04

Capítulo 3. Discusión

3.1. En el presente trabajo no se encontró diferencia entre sexos en cuanto a las MDC en general. Si bien, hay algunas malformaciones como la lisencefalia, que es una condición hereditaria ligada al cromosoma X mucho más frecuente en niñas que en niños, no se evidenció impacto de este tipo de MDC en la distribución por sexos de la población estudiada y no se puede olvidar los reportes de mutaciones del gen LIS1 en pacientes masculinos con alteraciones menores como heterotopias en banda extensas asociadas a la mutación (5,6,21), aunque en ninguno de los pacientes fue realizado estudio genético específico.

Es posible que por el tamaño de muestra del presente trabajo, no se evidencie la diferencia entre sexos o que en el total de las MDC, no exista una clara diferencia por sexos. Es necesario hacer estudios más amplios para aclararlo.

3.2 Tipo de malformación y alteración cognoscitiva

En este trabajo encontramos que hay un menor porcentaje de aparición de alteración cognoscitiva en las malformaciones focales, que en las malformaciones más extensas y severas como son las malformaciones hemisféricas, bilaterales, lisencefalia, o esquizecefalias y aunque no es estadísticamente significativo, puede insinuar que la extensión de la MDC, podría ser un factor de riesgo para la presencia de alteración cognoscitiva, que debería ser evaluado en futuros estudios sobre el tema.

Llama la atención una de las pacientes con esquizecefalia de labio abierto unilateral, que presentó en los primeros años de vida un leve retardo en el desarrollo del lenguaje, fue tratada con terapia de lenguaje, pero que posteriormente se desarrolló normalmente (11, 28).

La dificultad que se presentó con la calidad de las neuroimágenes, no permitió confirmar varios casos de posibles malformaciones focales del desarrollo cortical; esto generó un sesgo en la recolección de datos, que nos llevó a tener una mayor cantidad de pacientes con MDC extensas, excluyendo a los pacientes con MDC sutiles o de pequeña extensión.

3.3. Alteraciones comportamentales

En esta muestra, se encontraron alteraciones comportamentales que fueran significativas en la vida del paciente y que requirieran tratamiento, en 8 pacientes, todos con alteración cognoscitiva; por lo que un factor asociado a las alteraciones comportamentales es la presencia de déficit cognitivo.

Las alteraciones comportamentales pueden ser una manifestación clínica mas de la MDC; en este trabajo, la muestra es heterogénea con respecto al tipo de MDC de los pacientes. Los 8 pacientes que presentaron problemas comportamentales muestran variedad en el tipo de malformación, encontrando 5 pacientes con MDC focales de los cuales había una temporal derecha, una temporal izquierda, dos insulares izquierdas y una parieto-occipital derecha, además de una heterotopia en banda parietal derecha una esquizencefalia bilateral con displasia septo-óptica y una displasia extensa del hemisferio derecho. Posiblemente con una muestra mas grande, que incluya varios pacientes con los mismos tipos de malformación, se podría encontrar la correlación entre el tipo de MDC o su extensión, con la presencia de alteraciones comportamentales, y la asociación a su vez con uno o varios de otros factores asociados, que son también manifestaciones clínicas derivadas de la MDC, como son la presencia de epilepsia, RM y alteraciones sensoriales entre otras.

3.4. MDC, epilepsia y alteración cognoscitiva

En el actual trabajo se encontró que los pacientes con MDC y alteración cognoscitiva tienen mayor porcentaje de epilepsia 92% que los pacientes con MDC sin alteración cognoscitiva (60%), diferencia que no es estadísticamente significativa por el tamaño de la muestra, pero que podría estar de acuerdo con las hipótesis teóricas, al tener pacientes con MDC mas focales y menos extensas entre los pacientes sin alteración cognoscitiva. También podría significar que la epilepsia es un factor de riesgo asociado a la MCD para presentar una alteración cognoscitiva. Sin embargo, es llamativo que haya un porcentaje tan alto de pacientes con MDC y epilepsia no controlada (60%), que no presentan alteración cognoscitiva. Los efectos de las crisis y efectos secundarios de las medicaciones, en estos casos en particular no representan una interferencia significativa en su desempeño; lo que podría estar influido por los tipos de crisis, su frecuencia y duración, la edad de aparición de la epilepsia y la

severidad del síndrome epiléptico que presenten, además de que la MDC puede constituir un área de corteza cerebral que puede o no ser funcional o funcional en forma parcial, lo que en los procesos de plasticidad cerebral de los pacientes, pudo influir en una mejor organización funcional en estos casos en particular(6,7,10).

En los dos subgrupos la gran mayoría de las epilepsias se encuentran dentro de las epilepsias focales sintomáticas, a excepción de un paciente con un síndrome de West, pero no podemos olvidar, que los pacientes cambian de síndrome epiléptico según la edad.

El porcentaje de control de crisis en los pacientes con MDC y epilepsia con tratamiento farmacológico no difiere entre el grupo con alteración cognoscitiva 41% y sin alteración cognoscitiva 40%, lo que está acorde con las teorías de epileptogénesis en las MDC, en donde no solo depende de la alteración macroscópica sino de la alteración en los procesos de laminación de la corteza cerebral, lo que implica que el hecho de que la malformación cortical sea focal, no confiere un menor potencial epileptogénico (14, 26).

3.5. Dificultades para reclutar y seguir los pacientes

Durante la realización de este trabajo se presentaron dificultades para localizar a los pacientes; en nuestro medio los datos de teléfono de contacto de nuestros pacientes registrados en la historia clínica, fueron fiables en tan solo el 63% de los casos.

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de MDC durante el estudio de epilepsia, pero los pacientes con alteraciones de neurodesarrollo o trastornos de aprendizaje, en general no son estudiados en forma tan exhaustiva, y no siempre se les realizan neuroimágenes, lo que genera un sesgo en el estudio, ya que la mayoría de pacientes son captados a través de la consulta de epilepsia.

3.6. Calidad de las neuroimágenes

La calidad de las neuroimágenes que se toman en nuestro medio es inadecuada e implica dificultades diagnósticas. Aún se emplean equipos de 0.5 T y 1 T, y aunque se utilizan también equipos de 1.5T, están subutilizados, porque las neuroimágenes son tomadas con un protocolo único, con cortes en el plano coronal que no abarcan la parte más anterior

del frontal, ni la región occipital, con secuencias incompletas y con cortes muy gruesos en general de 5 mm, protocolo que es adecuado para ver lesiones extensas o muy evidentes, tipo neoplasias, malformaciones vasculares, accidentes cerebro-vasculares agudos o crónicos, pero que no permiten aclarar la existencia o no de malformaciones corticales, especialmente las de tipo focal, que por ser pequeñas requieren cortes finos, y el uso de ventanas diferentes a las del protocolo estándar (20, 22, 24, 27, 29).

Las resonancias magnéticas de los niños menores de siete años, o de pacientes con RM, en los que no se puede garantizar la quietud durante el estudio, es necesario que sean tomadas bajo sedación, para garantizar el mínimo de artefactos en el estudio.

Varias de las neuroimágenes revisadas durante este estudio, no cumplen con las condiciones necesarias para los estudios de epilepsia, donde con cortes de 1 mm y secuencias adecuadas se pueden observar las MDC incluidas las focales, lo que dificulta el diagnóstico y las estrategias de tratamiento de los pacientes.

Conclusiones

Todas las conclusiones a continuación anotadas, deben ser analizadas tomando en cuenta que el tamaño de la muestra, no permite concluir que esta observación sea estadísticamente significativa, ni es extrapolable a otros grupos.

- En este trabajo no se encontró una diferencia en la presentación de las MDC entre los sexos.
- Posiblemente existe diferencia entre el tipo de malformación cortical asociada a la presencia o no de alteración cognoscitiva y a su severidad. El trabajo sugiere que la diferencia radica principalmente en la extensión de la MDC; encontrando que entre más extensa es la malformación, hay mayor compromiso del desarrollo cognitivo del individuo.
- La aparición de epilepsia como manifestación de las MDC, es más frecuente, en las MDC muy extensas como la hemimegalencefalia y lisencefalia, que en las MDC focales.
- El control de crisis logrado en pacientes con MDC, no varía mucho en porcentaje entre los diferentes tipos de MDC o entre la extensión de los mismos; siendo este porcentaje en nuestra muestra de alrededor del 40%.
- Las neuroimágenes para lograr diagnosticar este tipo de trastornos deben ser tomadas con equipos de resonancia magnética de mínimo 1.5 teslas e idealmente de 3 teslas, y es indispensable que los estudios se tomen con protocolos adecuados y en el caso de los niños menores de 7 años, bajo sedación, para optimizar los resultados obtenidos por esta prueba diagnóstica.

- Encontramos en este trabajo una asociación entre las alteraciones comportamentales, y la alteración cognoscitiva, sugiriendo que la alteración cognoscitiva en pacientes con MDC podría ser un factor de riesgo para las alteraciones comportamentales.
- No se descarta que exista una asociación directa entre el tipo de MDC y la presencia o no de alteraciones comportamentales, lo que es teóricamente esperable; sin embargo, sería necesaria la realización de estudios con mayor número de pacientes para poder aclarar esta posible asociación.
- Existe en nuestro trabajo un sesgo que impidió recolectar pacientes con MDC focales de pequeña extensión, dada la calidad inapropiada de las imágenes en muchos de los casos.
- En la practica clínica los pacientes con alteraciones del neurodesarrollo y de trastornos del aprendizaje, no son estudiados con resonancia magnética cerebral en forma rutinaria, lo que genera un sesgo que impide detectar e incluir la mayoría de pacientes con MDC sin epilepsia.
- Es necesario realizar estudios más extensos sobre los pacientes con MDC, incluyendo todo tipo, para aclarar mejor el espectro clínico de esta patología, que demuestra ser muy heterogénea.

BIBLIOGRAFIA

1. Barcovich, A. J. 1996. Normal Development of the neonatal and Infant Brain, skull and spine. In: Pediatric Neuroimaging. Raven Press. Pp 9-54
2. Barkovich, A.J; Kuzniecky, R, I; Jackson, G.D; Guerrini, R; Dobyns, W.B. Classification system for malformations of cortical development. Update 2001. Neurology, 2001; 57: 2168-78
3. Cepeda C, Andre´ V, Levine M, Salamon N, Miyata H, Vinters H, Mathern, G. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: The dysmature cerebral developmental hypothesis. Epilepsy & Behavior. 2006. 9: 219–235
4. Cersósimo R. Malformaciones del desarrollo cortical. En: Fejerman N, Fernández E, editores. Neurología pediátrica. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 2007. P. 271 – 284.
5. Clark G. The classification of cortical displasias through molecular genetics. Brain and Development. 2004. 26: 351-362.
6. Flores-Dinorin, L. Cuadro clínico de los trastornos de la migración neuroblástica. REV NEUROL 1999; 28 (10): 990-996
7. Guerrini R, Dobyns W, Barkovich A. Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. Trends in neurosciences. 2007. Vol 31 No3: 154-161
8. Guerrini, R; Sicca, F; Parmeggiani, L. Epilepsy and Malformations of the Cerebral Cortex in Epileptic Disorder, 2003; 5 (suppl 2): s9 – s26
9. Kuzniecky R, Barcovich J. Malformations of cortical development and epilepsy. Brain Dev. 2001; 23: 2 – 11.
10. Lortie A, Plouin P, Chiron C, Delalande O, Dulac O. Characteristics of epilepsy in focal cortical displasia in infancy. Epilesy Research. 2002; (51): 133-145.
11. Mejia L, Gomez J, Carrizosa J, Cornejo J. Caracterización fenotípica de 35 niños colombianos con diagnóstico imagenológico de esquizecefalia. REV NEUROL 2008; 47 (2): 71-76
12. Nadarajah B, Alifragis P, Wong R, Parnavelas J. Neuronal migration in the developing cerebral cortex: Observations based on real-time imaging. Cerebral Cortex. 2003; 13: 607-611.
13. Palmi A, Najm I, Avanzini G et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. Neurology 2004; 62: S2- S8

14. Palmi A. Epilepsia y malformaciones del desarrollo cortical. En: Campos M, Kanner A, editores. Epilepsias diagnóstico y tratamiento. Editorial Mediterraneo. 2004.
15. Pang T, Atefy R, Sheen V. Malformations of Cortical Development. *The Neurologist* . 2008; 14 (3): 181 – 191.
16. Prats-Viñas J, Garaizar-Axpe M, Martínez-González M, García-Ribes A. Trastornos de la migración neuroblástica y amniocentesis. ¿Un problema infradiagnosticado?. *REV NEUROL* 2003; 36: 33-36
17. Sarnat H, Flores-Sarnat L. Molecular Genetic and morphologic integration in malformations of the nervous system for etiologic classification. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2002. Vol 9, No4: 335-344.
18. Sarnat HB. La migración neuroblástica: aspectos embriológicos y mecanismos. *Rev Neurol* 1998; 27: 2426.
19. Sun X, Takahashi S, Fukui Y, Hisano S, Kuboda Y, Sato H, Inouye M. Different patterns of abnormal neuronal migration in the cerebral cortex of mice prenatally exposed to irradiation. *Developmental Brain Research*. 1999. 114: 99–108
20. Colombo N, Salamon N, Raybaud Ch, Özkara C, Barkovich J. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord* 2009; 11 (3): 194-205
21. Guerrini R, Carrozo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *American Journal of Medical Genetics*. 2001 160:173
22. Colliot O, Antel S, Naessens V, Bernasconi N, Bernasconi A. In vivo profiling of focal cortical dysplasia on high-resolution MRI with computational models. *Epilepsia*. 2006. 47(1):134–142.
23. Blümcke I, Vinters H, Armstrong D, Aronica E, Thom M, Spreafico R. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2009; 11 (3): 181-93
24. Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger C, Huppertz H. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia tipe II. *Brain*. 2011. 134; 2844–2854 .
25. Spreafico R, Blümcke I. Focal cortical dysplasias: clinical implication of neuropathological classification Systems. *Acta Neuropathol* (2010) 120:359–367

26. Thom M, Martinian L, Sen A, Cross J, Harding B, Sisodiya S. Cortical neuronal densities and lamination in focal cortical dysplasia. *Acta Neuropathol* (2005) 110: 383–392.
27. Mühlebner A, Coras R, Kobow K, Feucht M, Czech T, Stefan H, Weigel D, Buchfelder M. et al. Neuropathologic measurements in focal cortical dysplasias: validation of the ILAE 2011 classification system and diagnostic implications for MRI. *Acta neuropathol*. Published online: 27 November 2011.
28. Galaburda A, Sherman G, Rosen G, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical anomalies. *Annals of Neurology*. 1985. Vol 18 (2) :222 – 233.
29. Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S, Kassubek J, Mader I, Hochmuth A, Spreer J, Schulze-Bonhage A. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res*. 2005; 67 (1) :35-50.