

Factores antenatales de riesgo de parálisis cerebral

Prenatal risk factors of cerebral palsy

Gerardo Rogelio Robaina Castellanos

Especialista de II Grado en Neonatología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital Ginecoobstétrico Docente Provincial de Matanzas "Julio Alfonso Medina". Matanzas, Cuba.

RESUMEN

Se ha considerado que las causas antenatales constituyen la gran mayoría de las causas de parálisis cerebral (PC) en países industrializados. Realizar una actualización sobre los factores antenatales de riesgo de PC fue el objetivo de este trabajo. En la etiología de la PC se debe partir de la diferenciación entre factores de riesgo causales e indicadores tempranos de enfermedad. A su vez, existen causas conocidas, factores de riesgo y patrones causales de PC, estos últimos no bien conocidos aún. Dentro de las causas antenatales de PC se encuentran las infecciones, malformaciones, accidentes cerebrovasculares isquémicos, enfermedades genéticas y trastornos metabólicos. Muchos patrones causales de PC tienen un origen prenatal, sin embargo, no se debe sobrevalorar el papel de las causas antenatales, puesto que análisis actuales a partir de estudios neuroimagingológicos y epidemiológicos muestran que el momento causal antenatal está presente solo en aproximadamente un tercio de los casos con PC congénita. La determinación de factores de riesgo de PC constituye únicamente un acercamiento inicial en la creación y/o confirmación de hipótesis causales, y su utilidad es limitada cuando lo que se persigue es la prevención a nivel poblacional. Si bien han sido determinados múltiples factores de riesgo causales de PC, todavía queda un gran camino por recorrer en el estudio de su etiopatogenia.

Palabras clave: Epidemiología, etiología, parálisis cerebral.

ABSTRACT

It has been considered that the prenatal causes are the main provoking cerebral palsy (CP) in industrial countries. The aim of present paper was to update the prenatal risk factors of CP. The etiology of this entity came from the differentiation among the causal and early indicators risk factors of disease. At the same time, there are known causes, risk factors and causal patterns of CP, these latter are even so not known. Included in prenatal causes of CP are the infections, malformations, ischemic strokes, genetic diseases and metabolic disorders. Many causal patterns of CP have as prenatal origin; however, we must not to overestimate the role of prenatal causes since the current analyses from neuro-imaging and epidemiological studies show that the prenatal causal moment is present in only a third of cases presenting with congenital CP. The determination of CP risk factors is solely a initial approach in creation and/or confirmation of causal hypotheses and its usefulness is limited when the aim is the prevention at population scale. Although many causal risk factors of CP have been determined, still there is a long way for covering in study of its pathogeny.

Key words: Epidemiology, etiology, cerebral palsy.

INTRODUCCIÓN

"La parálisis cerebral (PC) describe un grupo de trastornos del desarrollo del movimiento y la postura, causantes de limitación de la actividad, que se atribuyen a trastornos no progresivos que ocurrieron en el cerebro fetal o infantil en desarrollo. Los trastornos motores de la parálisis cerebral se acompañan a menudo de trastornos sensoriales, cognitivos, de la comunicación, perceptivos, y/o de conducta, y/o por un trastorno convulsivo".¹

Es esta una discapacidad seria, con excepción de sus formas ligeras, la cual demanda cuantiosos recursos a la sociedad. Su prevalencia se encuentra entre 1,5 y 3 por cada 1000 nacidos vivos según estudios realizados en las últimas cuatro décadas.²⁻⁵ Se clasifica en congénita o adquirida, de acuerdo al momento de ocurrencia del daño cerebral. La congénita es aquella en la que la lesión ocurre en el período antenatal, natal o neonatal; mientras que la adquirida o posneonatal es la que se origina por afecciones que dañan el cerebro inmaduro después del primer mes y durante los primeros años de edad posnatal.^{2,3,6}

Los estudios epidemiológicos han permitido determinar asociaciones de variables prenatales, perinatales y neonatales con PC congénita, pero es importante diferenciar las causas conocidas de los factores de riesgo. Estos estudios se han abordado principalmente en forma retrospectiva a través de la comparación de las historias obstétricas y perinatales de niños con PC con respecto a controles normales, ya que los estudios prospectivos son difíciles y costosos en afecciones como esta, relativamente poco frecuentes.

Por norma, en los estudios de factores de riesgo se excluyen los niños nacidos de partos gemelares o múltiples, los niños con defectos del tubo neural,^{7,8} algunas anomalías cromosómicas como las trisomías 13 y 18, y determinados síndromes

genéticos.^{8,9} Las enfermedades neurológicas progresivas son excluidas por definición, así como los pacientes con diagnóstico de PC de causa adquirida o posneonatal.^{7,8,10}

A partir de los datos obtenidos en investigaciones epidemiológicas sobre factores de riesgo de PC y de estudios experimentales en animales de laboratorio se han construido diferentes modelos teóricos sobre la etiopatogenia de la PC.^{6,11-13} En ello han jugado un papel importante los estudios de prevalencia de este grupo de trastornos y de sus tendencias a través de los años. Sin embargo, estos estudios han confrontado serias dificultades, dentro de las que se destacan las imprecisiones en las definiciones y clasificaciones de PC² y lo arduo que resulta la obtención de datos a nivel poblacional para el cálculo de tasas en el transcurso de años, particularmente en países subdesarrollados.⁴

A partir de la segunda mitad del siglo XX se han llevado a cabo múltiples estudios epidemiológicos sobre PC en países desarrollados, que han destacado la importancia de las causas prenatales en su etiología, lo que ha llevado a algunos a considerar que estas causas, unidas a las desconocidas, estén presentes en 80 % de los casos con PC,¹⁴ aunque las evidencias de estudios epidemiológicos y neuroimagenológicos recientes muestren una incidencia menor que la anteriormente señalada para ellas.^{5,15} Como sería imposible poder abordar todos los aspectos novedosos acerca de la epidemiología de la PC en un solo artículo, la intención de este es realizar una actualización acerca de cuáles constituyen sus principales factores antenatales de riesgo.

DESARROLLO

Uno de los pilares de la Epidemiología moderna es el concepto de causalidad múltiple, el cual establece que el origen de un evento dañino a la salud está determinado por diferentes factores causales y que no existe como causa un factor único o aislado.¹⁶

La atribución de una única causa no es un modo apropiado de encontrar la causa de una enfermedad, sino un método utilizado en la práctica clínica para la búsqueda entre las historias clínicas de los individuos con determinada enfermedad que se investiga, y de las cuales se extrae un aspecto considerado como causa suficiente para la enfermedad en cuestión.¹²

En las investigaciones causales de enfermedades, las aproximaciones probabilísticas para llevar a cabo inferencias causales son más apropiadas que las deterministas, pero esto no quiere decir que sean suficientes las evidencias estadísticas.

Sir Bradford Hill enunció nueve aspectos a tener en cuenta para examinar si la asociación entre dos variables implica una relación de causalidad, aunque en la propia opinión de Hill ninguno de sus puntos de vista constituía una evidencia absoluta a favor o en contra de una relación causal, como ninguno por separado podía ser considerado indispensable. Estos criterios han sido explicados en otros trabajos.^{12,16} De ellos, el criterio de temporalidad sí debe ser considerado como indispensable.¹² Algunos de los criterios de Hill han sido considerados más importantes que otros, así por ejemplo, *Riegelman* y *Hirsch* en su libro¹⁷ definen empíricamente el concepto de causa contribuyente basado en tres aspectos:

- Que la característica esté asociada con la enfermedad.
- Que la posible causa preceda al efecto.
- Que la modificación de la causa modifique al efecto.

Aún cuando se cumplan estos criterios, no podemos asumir con confianza que la asociación estudiada sea de tipo causal, porque las evidencias podrían ser el resultado de la coincidencia. Sin embargo, la posibilidad de coincidencia puede disminuir en la medida en que se acumulen más evidencias.¹²

En el estudio de las causas de PC hay que partir del hecho de que esta no es una entidad nosológica única, sino un síndrome heterogéneo que agrupa a su vez a otros síndromes neurológicos motores, cada uno de ellos con múltiples causas, las cuales no son mutuamente excluyentes ni específicas para cada síndrome motor, por lo que el enfoque multicausal como guía para la investigación etiológica de la PC ha demostrado ser el método de aproximación más idóneo. Sin embargo, resulta conveniente apuntar que los análisis multivariados de riesgo de PC presentan un poder limitado debido a los tamaños muestrales que se requieren, además de que sus resultados son controvertidos a veces con relación a los de otras publicaciones y, en forma individual, no pueden satisfacer todas las expectativas, tanto de investigadores como de directivos de salud, con respecto al diseño de programas de prevención a nivel poblacional.¹⁸

Para el estudio de las causas de PC se ha tratado de desmenuzar este grupo de trastornos de acuerdo a diferentes aspectos. Probablemente en estudios epidemiológicos poblacionales analíticos la forma más frecuente de abordar este tipo de estudio ha sido separando a los pacientes en dos grandes grupos de acuerdo a su edad gestacional: niños nacidos a término y niños pretérminos, considerando que la **menor duración de la gestación** es el principal factor de riesgo de PC,¹⁸ además del hecho de que los patrones causales en uno y otro grupo de niños parecen tener diferencias condicionadas por el diferente grado de maduración del cerebro en el momento de ocurrencia de las noxas causantes de la PC.

Resulta importante saber discernir entre factores de riesgo como factores causales potenciales o como predictores de ocurrencia de PC. Existen factores que son causales y predictores, pero la mayoría de los mejores predictores no constituyen factores de riesgo causales sino signos tempranos de enfermedad.¹⁸

Para su estudio, los factores de riesgo de PC congénita se han agrupado, de acuerdo al momento en que se presentan, en factores prenatales o antenatales (antes y durante el embarazo), perinatales (durante el trabajo de parto y nacimiento) y neonatales (durante el primer mes de vida).³

Factores de riesgo antes del embarazo

El **desarrollo socioeconómico** ha sido un factor sociodemográfico estudiado como factor de riesgo de PC. Se ha planteado que la prevalencia de PC en los países subdesarrollados es más alta debido a una mayor incidencia de asfixia perinatal.⁶ La primera parte de esta afirmación ha sido negada por *Clark y Hankins* al encontrar que la prevalencia de PC en algunos países subdesarrollados es similar o algo inferior en algunos casos a la reportada en países desarrollados, lo que ha servido de apoyo a la hipótesis de que la PC es un evento del desarrollo y que no está influenciada significativamente por los cuidados perinatales.⁴ Pero tal análisis debe apoyarse no solo en el comportamiento estadístico de los indicadores de

frecuencia de PC, sino también en el análisis cualitativo y cuantitativo de las causas probables en uno y otro medio, ya que existen causas que han sido controladas en países desarrollados a través de medidas de salud pública y que, sin embargo, continúan estando presentes en países del tercer mundo. Así mismo, otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo tecnológico constituyen un problema como causa de PC en países desarrollados pero no en los subdesarrollados. Por otra parte, las tasas de incidencia y supervivencia en niños pretérminos son diferentes en los países desarrollados con respecto a los subdesarrollados, son mayores las tasas de mortalidad perinatal, neonatal y durante el primer año de vida en estos últimos, lo cual influye en la prevalencia de PC.¹⁸

El **bajo nivel socioeconómico de la familia** es otro factor que ha sido mencionado como de riesgo de PC,⁶ pero esta relación no ha podido ser demostrada consistentemente; es más evidente, aunque en forma no muy significativa, en los recién nacidos pretérminos.¹⁹

Dentro de los factores maternos de riesgo antes del embarazo se citan **el retardo en el comienzo de la menstruación, las irregularidades menstruales y los intervalos intermenstruales prolongados**, así como **los períodos intergenésicos cortos o prolongados y la paridad de tres o más**, en el caso de los niños pretérminos. El **antecedente de muertes fetales** antes del embarazo de un niño con PC también ha sido un factor de riesgo, al igual que la presencia de determinadas **condiciones maternas** como las discapacidades cognitivas, convulsiones y enfermedades del tiroides.^{3,7}

Aunque se ha sugerido que las **causas genéticas** constituyen aproximadamente entre el 1 y 2 % de los casos con PC⁶ y que la genética de la PC puede estar relacionada en parte con la genética de la coagulación o de los componentes de la respuesta inflamatoria,⁷ se ha reportado la presencia de múltiples casos en una misma familia y una mayor incidencia de PC en los descendientes de matrimonios consanguíneos.⁶ Otros autores han estimado que el 40 % de los casos de PC congénita idiopática son de causa genética.²⁰

La contribución de los factores genéticos varía en los distintos tipos de PC: en la ataxia congénita asociada a retardo mental se estiman en 30-50 % de los casos, mientras que en las PC espásticas bilaterales sin factores etiopatogénicos aparentes perinatales o posnatales el riesgo de recurrencia es de aproximadamente un 10, y en algunos casos de PC coreoatetoides el riesgo de recurrencia es del 1 %.⁶ La **edad paterna elevada** ha sido considerada un factor de riesgo en este tipo de PC,⁶ mientras que la **edad materna avanzada** (mayor de 35 años) se ha visto asociada a un riesgo incrementado de PC, particularmente en recién nacidos a término.^{21,22}

En los niños nacidos a término o casi al término, **la raza negra** se ha asociado a un riesgo incrementado de PC, mientras en la asiática el riesgo ha sido menor, al comparar ambas con la raza blanca, pero en uno y otro caso la significación estadística ha sido limitada.²² Algunos **polimorfismos genéticos** que intervienen en accidentes cerebrovasculares y en la respuesta inflamatoria y de coagulación se han relacionado con la presencia de PC en niños pretérminos, se han encontrado diferencias entre los sujetos blancos estudiados según su origen hispánico o no, en cuanto a asociaciones entre algunos polimorfismos genéticos y PC.²³

Factores de riesgo durante el embarazo

Se ha estimado que aproximadamente la mitad de las PC en niños con peso normal al nacer se relacionan con factores prenatales tales como **malformaciones, accidentes cerebrovasculares prenatales e infecciones congénitas por**

TORCH, aunque en los niños pretérminos con PC estos factores son menos frecuentes.⁷

Las malformaciones cerebrales incluyen la holoprosencefalia, la agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, las malformaciones de la fosa posterior y diversos tipos de displasias corticales, dentro de las que se destacan la liencefalia y la paquigiria.^{24,25} Las **displasias corticales** cada vez son diagnosticadas con mayor frecuencia, con el desarrollo de las modernas técnicas de neuroimagenología. Hoy se sabe que en su génesis intervienen factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores genéticos se encuentran las mutaciones LIS1 y la doblecortina, asociadas a la liencefalia; y dentro de los ambientales, las infecciones por citomegalovirus, las cuales se han asociado a diversas malformaciones cerebrales.²⁴ El hallazgo de asociación entre infección prenatal y desórdenes de la migración neuronal ilustra el hecho de que aún en los casos con malformaciones cerebrales puede haber otras causas subyacentes,¹³ lo que apoya el principio de multicausalidad. Estas malformaciones cerebrales se asocian a complicaciones intraparto, por lo que con frecuencia se han interpretado como asfixia al nacer.²⁵

Estudios recientes han demostrado que los trastornos de la migración neuronal no ocurren exclusivamente durante la primera mitad del embarazo, pudiendo no ser específicos del período prenatal.¹⁵

La presencia de **anomalías congénitas** de cualquier tipo se asocia a un riesgo 5 veces mayor de PC entre niños de cualquier grupo de peso nacidos por parto simple, el riesgo es aún mayor entre aquellos con anomalías estructurales del Sistema Nervioso Central (SNC). Sin embargo, los resultados de estudios sobre la asociación entre malformaciones fuera del SNC y PC son controvertidos.²⁶

Las malformaciones del SNC, como causa de PC, se presentan en el 10-14 % de los casos con PC, según los resultados de estudios basados en los hallazgos neuroimagenológicos,^{15,22} hecho que pone en duda las especulaciones de que los eventos del período antenatal puedan estar presentes como causa de la PC en una proporción tan alta como la del 80 % de los casos.¹⁴

Los **accidentes cerebrovasculares isquémicos fetales y neonatales** son causa de convulsiones neonatales y PC del tipo de la hemiparesia espástica, aunque también pueden ocasionar una cuadriparesia espástica. En su génesis se han implicado factores maternos, placentarios, hematológicos, metabólicos, infecciosos, cardiopatías congénitas y traumatismos; pero en los últimos años ha cobrado interés el estudio de los trastornos de la coagulación, tanto congénitos como adquiridos.²⁷ Dentro de los primeros se encuentran la mutación del factor V de Leiden, la mutación G202 10A del gen del factor de coagulación II o protrombina y deficiencias de la proteína S, la proteína C y el factor VIII de la coagulación; mientras que dentro de los segundos se encuentran los debidos a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante de lupus, etc.) en la sangre materna o del niño, los cuales pueden ser indicadores de enfermedades autoinmunes o de exposición a drogas.^{6,7,27,28}

La **infección y/o inflamación** intrauterina, de las membranas fetales y del propio feto han estado asociadas con la ocurrencia de PC en niños nacidos a término y pretérmino,¹⁸ lo que ha sido ampliamente estudiado en estos últimos. Las infecciones intrauterinas pueden afectar al feto por dos mecanismos principales que son:

- 1) Infección materna que invade por vía placentaria, vaginal o sanguínea al feto.

2) Infección materna que afecta al feto de manera indirecta.

En el primer caso, la lesión depende del momento de la gestación en que ocurre la infección. Las infecciones por TORCH son el ejemplo más característico. La mayoría causa malformaciones mayores cuando la infección ocurre durante el primer trimestre del embarazo, sin embargo cuando la infección se produce al final del embarazo puede ocurrir una infección del SNC dejando daño secuelar como una PC. Determinados virus neurotrópicos se han asociado con la PC y el nacimiento pretérmino, lo cual se ha determinado a través de la presencia de sus ácidos nucleicos en la sangre de recién nacidos.²⁹

Las infecciones sin invasión fetal pueden causar daño al cerebro a través de la respuesta inflamatoria que generan, cuyo estudio se ha centrado en las infecciones intrauterinas. La infección intrauterina es causa de nacimiento pretérmino, a menudo es crónica y usualmente es asintomática hasta el momento en que comienza el trabajo de parto pretérmino u ocurre la ruptura de membranas.^{30,31} Las infecciones intrauterinas pueden originar una corioamnionitis, una funisitis o una vasculitis fetal. La corioamnionitis, a su vez, puede ser clínica o histológica.¹²

Hoy en día no se considera que las bacterias tengan necesariamente que llegar hasta el cerebro fetal para producir daño a la sustancia blanca, prevaleciendo el concepto de infección remota en la etiología de la PC y el daño a la sustancia blanca.^{31,32}

La corioamnionitis ha sido aceptada como factor de riesgo de daño a la sustancia blanca y discapacidad neurológica,³² sin embargo, los estudios que evalúan la contribución de la corioamnionitis en la evolución neurológica difieren ampliamente, debido a que unos evalúan la corioamnionitis clínica mientras otros, la corioamnionitis histológica.³³ Wu y cols,^{34,35} demostraron que la corioamnionitis clínica se asocia significativamente a PC y leucomalacia quística periventricular en pretérminos, mientras que la corioamnionitis histológica se asocia con leucomalacia quística periventricular pero no significativamente con la ocurrencia de PC.

En la corioamnionitis histológica el elemento discriminante más importante no parece ser la inflamación de las membranas, sino la inflamación del cordón y su origen en la placa coriónica.¹² Se ha visto que la corioamnionitis con funisitis se asocia a mayor riesgo de daño a la sustancia blanca en recién nacidos de muy bajo peso, mientras que la corioamnionitis sin funisitis no.³⁶ La asociación entre vasculitis fetal y daño a la sustancia blanca o PC es más fuerte que la asociación entre corioamnionitis y daño a la sustancia blanca o PC.¹² Indicadores de la respuesta inflamatoria fetal se asocian con un incremento de 3-6 veces en el riesgo de daño neurológico y más 10 veces en el daño focal a la sustancia blanca en el subgrupo de niños pretérminos con corioamnionitis histológica y tiempo de ruptura de membranas menor de una hora,³⁶ en los que se supone que la respuesta inflamatoria sistémica fetal no haya sido por infección ascendente a través de las membranas rotas, sino secundaria a la propia corioamnionitis, lo que ha llevado a postular que la exposición prolongada a la respuesta inflamatoria fetal sea particularmente peligrosa.¹² El riesgo de incremento prominente del daño a la sustancia blanca en niños pretérminos con elevadas concentraciones sistémicas de citocinas provee un apoyo adicional a la hipótesis de que la respuesta inflamatoria fetal pudiera ser más dañina al cerebro fetal que la inflamación materna.³²

En niños a término o cercanos al término los marcadores de infección se asociaron con un incremento estimado de 9 veces en el riesgo de PC espástica. La mayoría de los niños afectados no tenían un tiempo de ruptura de membranas prolongado ni infecciones aparentes durante el período neonatal. La temperatura materna mayor

de 38 °C y el diagnóstico clínico de corioamnionitis se asociaron a un riesgo incrementado de PC idiopática.⁷ *Nelson* y otros determinaron las concentraciones de citocinas en muestras de sangre almacenadas desde el período neonatal encontrando concentraciones más elevadas en niños con PC, la mayoría nacidos a término, con respecto a los controles normales.²⁸

Con vistas a esclarecer si las citocinas actúan realmente como factores de riesgo de PC o como indicadores tempranos de daño cerebral sería importante medir estas moléculas en el período de tiempo "correcto". La falta de la evidencia temporal de que la elevación de estos marcadores de respuesta inflamatoria haya ocurrido antes del resultado neurológico constituye la limitante de la validez de la teoría de la infección-inflamación como causa de daño cerebral y PC.^{12,30} Por último debemos recordar que las citocinas inflamatorias pueden ser inducidas no solo por infección, sino también por enfermedades autoinmunes, isquemia y otros procesos patológicos.⁷

La **preeclampsia** ha sido otro factor asociado a PC, fundamentalmente en los niños a término.^{3,37} Para la explicación de este fenómeno existen varios modelos. Uno de ellos es el isquémico, en el que se asume que la disminución de la perfusión útero-placentaria es el eslabón primario y el lugar de convergencia de diversos procesos patogénicos involucrados en la génesis de la preeclampsia.³⁸ La hipótesis inflamatoria se basa en el hecho de que la preeclampsia en sí es un evento inflamatorio, durante el cual se encuentran aumentadas las respuestas inflamatorias del feto y de la madre.³⁷

Sin embargo, paradójicamente la preeclampsia parece disminuir el riesgo de PC en recién nacidos pretérminos. En la explicación de este fenómeno se ha implicado el uso de sulfato de magnesio,^{37,38} el cual no ha sido una causa suficiente. La explicación más plausible a nuestro entender, ha sido la de *Greenwood* y otros,³⁷ quienes llegan a la conclusión de que el aparente riesgo reducido de PC asociado con la preeclampsia en niños muy pretérminos se debe a las características del grupo control pareado según edad gestacional. Los controles pretérminos seleccionados son por sí mismos un grupo de la población general de neonatos que presentan un riesgo incrementado de PC, debido a que los efectos adversos antenatales y perinatales son más comunes entre estos que entre los controles a términos, por lo que no cumplen su papel de controles en este tipo de estudio, pudiendo dar la apariencia de que la preeclampsia es un factor protector de PC en este grupo de edad gestacional.

La **restricción en el crecimiento fetal** es una complicación del embarazo que a menudo resulta en un neonato pequeño o bajo peso para la edad gestacional. El bajo peso para la edad gestacional se asocia a un riesgo incrementado de PC en niños nacidos a término, pero en los pretérminos moderados o de muy bajo peso esta asociación no ha podido constatararse de igual manera.^{3,18,21,22} Dentro de las hipótesis planteadas para explicar la asociación entre restricción del crecimiento intrauterino y PC se encuentra aquella que plantea que la restricción del crecimiento intrauterino hace más vulnerable al feto al estrés hipóxico-isquémico intraparto y la que plantea la relación inversa, es decir, que la restricción en el crecimiento intrauterino pudiera ser el resultado fundamentalmente de una hipoxia crónica. *Wu* y otros han comprobado que la restricción en el crecimiento intrauterino, especialmente cuando es severa se asocia de forma significativa con PC en niños a término y casi al término. En este estudio la restricción del crecimiento intrauterino se asoció principalmente a hallazgos neuroimagingológicos de daño a la sustancia blanca periventricular, pero en ningún caso a hallazgos sugestivos de daño hipóxico-isquémico global, lo que apoya la tesis de que la mayoría de los casos con restricción del crecimiento intrauterino no se deben a injuria hipóxico-isquémica, sino a otras causas.²²

Greenwood y otros³⁷ han encontrado también un efecto "protector" del bajo peso para la edad gestacional con respecto a la ocurrencia de PC en los niños nacidos con menos de 32 sem, el cual sugieren que, al igual que en la preeclampsia, se deba a los criterios de selección del grupo control.

No solo la restricción del crecimiento intrauterino se ha asociado a mayor riesgo de PC, sino también las desviaciones del crecimiento intrauterino por encima o por debajo del peso esperado para la edad gestacional. Como la severidad de la PC varía con el peso al nacer y los niños del sexo masculino parecen tener un riesgo mayor de PC que los femeninos el equipo del estudio colaborativo europeo "Surveillance of Cerebral Palsy in Europe" (SCPE) ha investigado estas asociaciones, llegando a la conclusión de que entre niños de nacimientos simples con PC el **tamaño intrauterino anormal**, ya sea grande o pequeño, se asocia a discapacidad motora e intelectual más severa y al sexo masculino.³⁹

El **embarazo múltiple** es otro factor de riesgo de PC. La prevalencia de PC se incrementa con la pluralidad. *Pharoah* y *Cooke*⁴⁰ reportaron una prevalencia de PC de 44,8 vs. 12,6 vs. 2,3 por cada 1000 sobrevivientes en triples, gemelos y simples, respectivamente. El riesgo de PC entre múltiples es 20 veces mayor en pretérminos con edad gestacional menor que 32 sem que en mayores o iguales a 36 sem, aunque se ha visto que el riesgo de PC se incrementa también en gemelares después de las 36-37 sem de gestación.⁴¹

El riesgo incrementado de PC entre embarazos múltiples se explica por varios factores. El primero es su asociación con nacimiento muy prematuro y la ocurrencia de daño cerebral por hemorragia periintraventricular o leucomalacia. Pero aún al realizar ajustes para las variables prematuridad y restricción en el crecimiento intrauterino, el riesgo de PC continúa siendo mayor en los niños nacidos por partos múltiples. La placentación monocoriónica comporta un riesgo incrementado de PC en el gemelo sobreviviente después de la muerte fetal de su cogemelo, lo que ha sido explicado por varias teorías, dentro de las cuales la más aceptada en la actualidad es la que plantea que, debido a la presencia de anastomosis vasculares placentarias en estos embarazos, al producirse la muerte de un feto ocurre un desequilibrio hemodinámico debido al paso de sangre desde el feto vivo al feto moribundo, en cuyo circuito circulatorio hay en esos momentos menor resistencia vascular, ocasionando hipotensión arterial y daño cerebral en el feto sobreviviente. El mayor riesgo de PC se mantiene en el gemelo sobreviviente incluso en la etapa infantil, luego de la muerte de su cogemelo.^{41,42}

En las últimas décadas se ha visto un aumento en la frecuencia de embarazos múltiples, lo que ha sido atribuido fundamentalmente a los tratamientos por infertilidad, como el tratamiento con inductores de la ovulación y las tecnologías de reproducción asistida.⁴¹ La asociación de la fertilización *in vitro* con PC, ha sido estudiada en años recientes. Mientras algunos autores han encontrado mayor riesgo de PC en niños nacidos con esta tecnología, al parecer, debido a que ella aumenta el riesgo de nacimiento pretérmino,⁴³ otros no han encontrado que la misma se asocie a mayor riesgo de PC.⁴⁴

Existen causas poco frecuentes de PC como la **ingestión de toxinas por la madre, algunos desórdenes metabólicos** y una extensa lista de **síndromes genéticos** raros.³ Estas dos últimas causas han sido revisadas en detalle en otros lugares.^{6,9} El **hipertiroidismo materno** antes del embarazo y el tratamiento con hormonas tiroideas durante el mismo se han asociado a PC en niños de muy bajo peso.¹⁰

La **asfixia anteparto** ha sido expuesta como una causa importante de PC, aunque resulta difícil de demostrar debido a la ausencia de métodos no invasivos en la práctica clínica para su confirmación bioquímica, la cual requiere de la valoración del estado ácido-base con evidencia de hipoxemia y acidosis. La cordocentesis ha confirmado la ocurrencia de la misma en poblaciones específicas como la de fetos con restricción del crecimiento intrauterino y la de fetos inmaduros.

Momento de la lesión o daño cerebral

Volpe, a partir de su propia experiencia y de reportes de otros investigadores, consideró que los insultos primarios anteparto constituían aproximadamente el 20 % de los casos de las causas de encefalopatía neonatal,⁴⁵ mientras que *Badawi* y otros encontraron que los factores de riesgo únicamente del período antenatal estuvieron presentes en el 69 % de los casos con encefalopatía neonatal.⁴⁶ Como vemos, los resultados de este último estudio muestran una mayor contribución de los eventos anteparto en el daño cerebral en niños a término.

No obstante, estudios epidemiológicos recientes^{5,22,47} han mostrado una mayor contribución de los eventos perinatales dentro de las causas de encefalopatía neonatal y PC, lo que pudiera depender de diferencias en la distribución de las diferentes causas y patrones causales de PC en las diferentes poblaciones (condicionadas por el hecho de que la PC es un síndrome multietiológico) o también por la diferencia de criterios entre los diversos estudios en la asignación del momento de la lesión causal. ([Tabla](#)).

El mayor aporte para la determinación del momento causal lo han ofrecido los estudios de resonancia magnética, los cuales proveen información detallada acerca de las lesiones cerebrales en un elevado porcentaje de casos. En una revisión sistemática reciente, basada en hallazgos obtenidos por neuroimagen, *Korzeniewski* y otros¹⁵ encuentran que las causas antenatales están presentes en el 34 % de las PC, lo cual parece estar más cercano a la realidad. En Cuba, se ha encontrado un predominio de las causas perinatales-neonatales en los niños nacidos a término, y de las mixtas (antenatales-perinatales y neonatales) en los pretérminos.⁵⁰

CONCLUSIONES

En conclusión, los aportes de estudios epidemiológicos, neuroimagenológicos y de la biología celular y molecular han evidenciado que las causas antenatales de PC tienen una contribución importante en su ocurrencia, y a menudo a estos factores se superponen otros eventos del período perinatal y neonatal, debido a las mayores probabilidades de estos niños de presentar complicaciones durante esta etapa del desarrollo. Pero la afirmación de que la inmensa mayoría de los casos de PC se debe a causas prenatales carece de fundamento científico.

No obstante, la contribución relativa de las diferentes causas y factores de riesgo en la ocurrencia de PC depende de condiciones contextuales específicas, por lo que varía de una población a otra.

Aunque han sido determinados múltiples factores de riesgo causales de PC, a partir de los cuales se ha avanzado algo en el entendimiento de algunos de sus patrones causales, lo cierto es que todavía queda un gran camino por recorrer en el estudio de su etiopatogenia. Los conceptos de predisposición genética, vulnerabilidad del

cerebro en desarrollo, multicausalidad y neuroplasticidad resultan esenciales en el descubrimiento de sus diversos patrones causales.

Por otra parte, la falta de la necesaria evidencia temporal constituye una limitación de la mayoría de los estudios etiológicos sobre la PC congénita. Los estudios neuroimagingológicos a edades tempranas en poblaciones extensas (período fetal y neonatal) pudieran aportar muchos más datos, pero sus limitaciones están en los costos económicos, además de otras dificultades que se presentan aún en el orden gnoseológico, sin embargo, ellos parecen ser los más prometedores en el futuro más próximo en el campo de la investigación de la etiopatogenia de la PC congénita.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(8):571-6.
2. Robaina-Castellanos GR, Riesgo-Rodríguez S, Robaina-Castellanos MS. Definición y clasificación de la parálisis cerebral: ¿un problema ya resuelto? *Rev Neurol.* 2007;45(2):110-7.
3. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother.* 2003;49(1):7-12.
4. Clark SL, Hankins GD. Temporal and demographic trends in cerebral palsy-Fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;18(3):628-33.
5. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr.* 2005;94(3):287-94.
6. Legido A, Katsetos CD. Parálisis cerebral: nuevos conceptos etiopatogénicos. *Rev Neurol.* 2003;36(2):157-65.
7. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr.* 1999;11(6):487-91.
8. Robertson ChMT, Svenson LW, Joffres MR. Prevalence of Cerebral Palsy in Alberta. *Can J Neurol Sci.* 1998;25(2):117-22.
9. Badawi N, Watson L, Petterson B, Blair E, Slee J, Haan E, et al. What constitutes cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol.* 1998;40(8):520-7.
10. Nelson KB, Grether JK. Cerebral Palsy in Low-birthweight Infants: Etiology and Strategies for Prevention. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1997;3:112-7.
11. Johnston MV, Ferriero DM, Vannuci SJ, Hagberg H. Models of cerebral palsy: which ones are best? *J Child Neurol.* 2005;20(12):984-7.
12. Dammann O, Leviton A. Inflammatory brain damage in preterm newborns— dry numbers, wet lab, and causal inferences. *Early Hum Dev.* 2004;79(1):1-15.

13. O'Shea TM. Cerebral Palsy in Very Preterm Infants: New Epidemiological Insights. *Ment Retard Disabil Res Rev.* 2002;8(3):135-45.
14. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician.* 2006;73(1):91-100.
15. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, Potchen MJ, Paneth N. A Systematic Review of Neuroimaging for Cerebral Palsy. *J Child Neurol* (online). 2008;23:216-27 [citado 15 May 2008]. Disponible en: <http://jcn.sagepub.com/cgi/content/abstract/23/2/216>
16. Batista Moliner R, Feal Cañizares P. Epidemiología en la atención primaria de salud. En: Alvarez Sintés R, editor. *Temas de Medicina General Integral. Vol I.* 1ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 287-323.
17. Riegelman RK, Hirsch RP. Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica. 2ª ed. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1991;111(2):152-74.
18. Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(2):117-25.
19. Sundrum R, Logan S, Wallace A, Spencer N. Cerebral palsy and socioeconomic status: a retrospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):15-8.
20. Costeff H. Estimated frequency of genetic and non genetic causes of congenital idiopathic cerebral palsy in west Sweden. *Ann Hum Genet.* 2004;68(Pt5):515-20.
21. Stanley FJ, Blair E, Alberman E. *Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways.* Clinics in Developmental Medicine. No 151. London: Mac Keith Press; 2000.
22. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral Palsy in a Term Population: Risk Factors and Neuroimaging Findings. *Pediatrics.* 2006;118(2):690-7.
23. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether J, Lammer E. Genetic Polymorphisms and Cerebral Palsy in Very Preterm Infants. *Pediatr Res.* 2005;57:494-99.
24. Hoon AH Jr. Neuroimaging in cerebral palsy: Patterns of brain dysgenesis and injury. *J Child Neurol.* 2005;20(12):936-9.
25. Montenegro MA, Cendes F, Saito H, Serra JG, Lopes CF, Piovesana AM, et al. Intrapartum complications associated with malformations of cortical development. *J Child Neurol.* 2005;20(8):675-8.
26. Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr.* 2001;138(6):804-10.
27. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol.* 2004;3(3):150-8.

28. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Philips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol.* 1998;44(4):665-75.
29. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA. South Australian Cerebral Palsy Research Group. Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. *BMJ.* 2006;332(7533):76-80.
30. Arpino C, D'Argenzio L, Ticconi C, Di Paolo A, Stellin V, Lopez L, et al. Brain damage in preterm infants: etiological pathways. *Ann Inst Super Sanità.* 2005;41(2):229-37.
31. Yoon BH, Park CW, Chaiwurapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG.* 2003;110 Supl20:124-7.
32. Dammann O, Leviton A, Bartels D, Dammann ChE. Lung and Brain Damage in Preterm Newborns. Are they related? How? Why? *Biol Neonate.* 2004;85(4):305-13.
33. Willoughby RE Jr, Nelson KB. Chorioamnionitis and brain injury. *Clin Perinatol.* 2002;29:603-21.
34. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta analysis. *JAMA.* 2000;284:1417-24.
35. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(1):25-9.
36. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann ChEl. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/ inflammation and long term outcome. *BJOG: an international Journal of Obstetric and Gynaecology.* 2005;112(Sup 1):4-9.
37. Greenwood C, Yudkin P, Impey L, Doyle P. Why is there a modifying effect of gestational age on risk factors for cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F141-6.
38. Xiong X, Duncan L, Wang F, Davidge ST, Buekens P. Preeclampsia and cerebral palsy in low-birth-weight and preterm infants: implications for the current "ischemic model" of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1):1-13.
39. Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C, Fauconnier J, Johnson A, McManus V, et al. Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth. *Arch Dis Child.* 2005;90(5):474-9.
40. Pharoah POD, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F174-7.
41. Blickstein I. Do multiple gestation raise the risk of cerebral palsy? *Clin Perinatol.* 2004;31(3):395-408.
42. Pharoah POD. Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin Perinatol.* 2006;33(2):301-13.

43. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel DE, Vaeth M, Ernst E, Nielsen LF, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery—a population-based, cohort study. *Pediatrics*. 2006;118(2):475-82.
44. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008;14(3):219-31.
45. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4th edition. Philadelphia: Saunders Company; 2001. p. 217-331.
46. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998;317(7172):1554-8.
47. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(3):F257-61.
48. Serdaroglu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(6):413-6.
49. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr*. 2001;90(3):271-7.
50. Robaina Castellanos GR, Riesgo Rodríguez S. Prevalencia y tendencias de la parálisis cerebral en Matanzas, Cuba (1996-2002). *Saludarte*. Noviembre 2008-Febrero 2009; 6(2):59 [abstract].

Recibido: 3 de febrero de 2010.

Aprobado: 18 de febrero de 2010.

Dr. *Gerardo Rogelio Robaina Castellanos*. Hospital Ginecoobstétrico Docente Provincial de Matanzas "Julio Alfonso Medina". Santa Cristina entre Unión y Santa Cecilia. Versalles. Matanzas, Cuba. CP 40100. Correo electrónico: grcastellanos.mtz@infomed.sld.cu

Tabla. Frecuencia relativa del momento causal del daño cerebral según diversos estudios en niños con parálisis cerebral o encefalopatía neonatal

Autor (Ref Bibliográfica)	Parálisis Cerebral	Encefalopatía Neonatal	Momento del daño cerebral (%)		
			Antenatal	Perinatal	Posneonatal
Volpe (45)	-	X	20	35	10
Badawi y cols (46)	-	X	69	Hipoxia 4 %	-
Pierrat y cols (47)	-	X	13	56	2
Serdaroglu y cols (48)	X	-	26,6	18,5	5,9
Hagberg et al (49) *	X	-	51	36	2,9
Himmelman y cols (5) *	X	-	38	35	4,7
Wu y cols (22) **	X	-	-	32	-
Korzeniewski y cols (15) **	X	-	34	43	6

Leyenda:

* Niños nacidos a término solamente.

**Basado solamente en hallazgos obtenidos por neuroimagen.