

## Asociación entre factores perinatales y neonatales de riesgo y parálisis cerebral

### Association between the perinatal and neonatal risk factors and cerebral palsy

**Gerardo Rogelio Robaina Castellanos**

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neonatología. Profesor Auxiliar e Investigador Agregado. Hospital Ginecoobstétrico Docente Provincial de Matanzas «Julio Alfonso Medina». Matanzas, Cuba.

---

#### RESUMEN

Se presenta una actualización sobre los factores perinatales y neonatales de riesgo de parálisis cerebral congénita, cuyas causas perinatales no deben ser minimizadas, si se tienen en cuenta los hallazgos de los estudios imaginológicos recientes. De cualquier manera, la contribución relativa de las diferentes causas y factores de riesgo que intervienen en la ocurrencia de parálisis cerebral puede variar en dependencia de condiciones contextuales específicas, pues es ésta un síndrome de etiología múltiple.

**Palabras clave:** Parálisis cerebral, factores perinatales de riesgo, factores neonatales de riesgo.

---

#### ABSTRACT

Present paper is an updating on the perinatal and neonatal risk factors related to the congenital cerebral palsy whose perinatal causes not must to be minimized, if we take into account the recent imaging studies' findings. Anyhow, the relative contribution of the different causes and risk factors involved in the occurrence of

cerebral palsy may change depending on the specific contextual conditions, because it is a multiple etiology syndrome.

**Key words:** Cerebral palsy, risk perinatal factors, risk neonatal factors.

---

## INTRODUCCIÓN

Las investigaciones etiológicas sobre parálisis cerebral (PC) en los últimos 20 años han tenido como objetivos esenciales, la determinación de la relación causal entre asfixia intraparto y PC, y la determinación de la contribución que pueda haber tenido a la prevalencia de PC, el aumento de la sobrevivencia de niños extremadamente prematuros o de muy bajo peso al nacer.

El hecho de que la mejoría continua de los cuidados perinatales no haya tenido el impacto esperado en la reducción de la incidencia de la PC en países desarrollados ha llevado a la hipótesis de que ésta es un fenómeno del desarrollo, por lo que en las condiciones de desarrollo tecnológico actual difícilmente pueda reducirse su incidencia.<sup>1,2</sup>

Sin embargo, partiendo de las evidencias acumuladas a partir del enfoque multicausal en el análisis etiológico de la PC y de los hallazgos de estudios neuroimagingológicos y epidemiológicos recientes<sup>3-7</sup> surge la interrogante de hasta qué punto los fenómenos del período perinatal y neonatal podrían constituir el último eslabón de una cadena de acontecimientos de inicio en el período preconcepcional o prenatal que resulten en daño cerebral, el cual se manifieste posteriormente como PC, o hasta qué punto los eventos perinatales-neonatales *per se* (excluyendo la asfixia aguda intraparto) pudieran constituir elementos de mayor importancia al analizar su contribución en la incidencia de este tipo de parálisis.

De igual manera, en el análisis de la relación causal entre la prematuridad y la ocurrencia de PC se plantean varias posibilidades, la primera de estas es que, como consecuencia de una serie de eventos adversos del desarrollo, se produzca el trabajo de parto pretérmino y el daño cerebral en estos niños; la segunda, que el daño cerebral sea, en esencia, una consecuencia de la inmadurez, debido al nacimiento pretérmino; y la tercera, que el daño cerebral se produzca por una combinación de los dos mecanismos anteriores.<sup>8</sup>

Con la presente revisión se pretende realizar una actualización acerca de los factores perinatales y neonatales de riesgo de PC congénita.

## ANTECEDENTES

En las dos últimas décadas se ha estimado que la asfixia fetal intraparto constituye solo una pequeña parte de las causas de PC en países desarrollados, como Estados Unidos, donde la asfixia intraparto y otras complicaciones del parto se estima contribuyen solo al 6 % de los casos con PC.<sup>9</sup>

En épocas anteriores se sobreestimó el papel de la asfixia intraparto como causa de PC, debido a varios factores, entre los que descuellan:

1. La idea existente de que una puntuación baja en el conteo de Apgar al nacer era sinónimo de asfixia perinatal.
2. La ausencia de un consenso en la definición operacional de asfixia perinatal en la práctica clínica y en estudios donde se evaluaba su incidencia y la de sus secuelas.<sup>10,11</sup>
3. La mala interpretación del reporte inicial de PC de Little,<sup>12</sup> en el cual se hacía referencia a que alguna circunstancia anormal había ocurrido en el momento del parto en los niños con PC estudiados por él, a pesar del reconocimiento por el propio Little de que «la mayoría de los niños que presentan asfixia al nacer no están afectados».<sup>13</sup>
4. La alta proporción de PC atribuida a asfixia en los trabajos iniciales de Hagberg<sup>14</sup> donde se incluían las hemorragias intracraneales y no existía grupo control.
5. El desconocimiento del papel de factores genéticos, infecciosos, inflamatorios, inmunológicos, vasculares, de la coagulación, metabólicos y hormonales en la patogenia del daño cerebral.

## VIGILANCIA FETAL DURANTE EL PARTO

La sobrevaloración de la asfixia fetal intraparto como causa de PC permitió el desarrollo de métodos de vigilancia fetal durante el parto, dentro de los cuales se destacan la puntuación de riesgo clínico, la monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal y la valoración de los gases y el estado ácido-base fetal. Sin embargo, con el tiempo se demostró que la puntuación de riesgo clínico tenía un valor pronóstico positivo escaso para asfixia fetal anteparto e intraparto, y el índice de falsos positivos para asfixia intraparto era elevado.<sup>15</sup> La monitorización electrónica fetal durante el parto tampoco ha constituido un indicador confiable de asfixia fetal intraparto,<sup>11,15</sup> así como tampoco se ha asociado a disminución de la PC, según metaanálisis.<sup>16,17</sup>

Nelson y cols.<sup>18</sup> examinaron la asociación entre alteraciones en la monitorización electrónica fetal durante el trabajo de parto y el desarrollo posterior de PC, en niños de peso mayor o igual a 2 500 g al nacer, y demostraron que aún cuando las alteraciones de la monitorización electrónica fetal eran más frecuentes en niños que luego fueron diagnosticados como PC,  $\frac{3}{4}$  de estos no tenían esas alteraciones.

De las alteraciones de la monitorización electrónica fetal estudiadas, solo se asociaron a PC las desaceleraciones tardías múltiples y la disminución de la variabilidad latido-latido en la frecuencia cardíaca fetal, pero la frecuencia de falsos positivos fue del 99,8 %.

De esta manera, se observa que la monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal intraparto tiene un valor predictivo limitado para la PC, lo cual se sustenta en el hecho de que no son los eventos asfícticos intraparto la principal causa de esta.<sup>2,9,10,19</sup>

Por otra parte, existen eventos súbitos que pueden tener lugar en el parto y en los que, a pesar de que puedan manifestar alteraciones en la monitorización electrónica o la auscultación de la frecuencia cardíaca fetal, las medidas de intervención disponibles en la actualidad para la prevención del daño cerebral y la PC no pueden cumplir su objetivo.<sup>2</sup> Entre estos eventos se encuentran el prolapso del cordón y las hemorragias masivas intraparto producto de desprendimiento agudo placentario, ruptura del cordón u otras causas, las cuales se han identificado como factores de riesgo de PC.

## **FACTORES POTENCIALMENTE ASFIXIANTE DURANTE EL PARTO**

Otros factores durante el parto, como el parto prolongado o traumático debido a desproporción cefalopélvica o presentación anormal, la distocia de hombro y el *shock* materno, se han identificado como factores de riesgo también.<sup>20</sup>

Nelson y Grether<sup>21</sup> a partir de los datos obtenidos en un estudio poblacional estimaron que las condiciones potencialmente asfixiantes durante el parto podrían contribuir al 6 % de las PC espásticas en niños de peso normal al nacer y se asociaban a cuadriplejía espástica inexplicada, pero no a hemiplejía ni diplejía espásticas.

La cesárea urgente se considera un factor de riesgo de PC reportado, al igual que las posiciones fetales anómalas;<sup>20</sup> sin embargo, hay que tener en cuenta que, al igual que en otros factores, en estos casos el evento en sí pudiera no ser el factor causal, sino que él está asociado a otros factores causales. Por otra parte, la operación cesárea no parece prevenir la PC. Clark y Hankins<sup>1</sup> encontraron un incremento en cinco veces en las cesáreas en los EE.UU., en las tres últimas décadas, indicadas en parte por el diagnóstico de sufrimiento fetal, debido a alteraciones en la monitorización electrónica fetal, lo cual no se ha acompañado de una reducción en la prevalencia de PC en países desarrollados.

## **PUNTUACIÓN DE APGAR**

El resultado de la puntuación de Apgar está influenciado por factores no asfícticos, además de que describe, de manera puntual, un hecho, pero no refleja el tiempo de asfixia intraparto.

La puntuación de Apgar al minuto y a los 5 min de vida, constituye un pobre predictor de pronóstico neurológico a largo plazo en pacientes individuales. De hecho, hasta un 75 % de los niños con PC tienen una puntuación normal en la prueba de Apgar al nacer. Sin embargo, las bajas puntuaciones más allá de los 10 min de nacido se asocian a mayor mortalidad y a mayor frecuencia de PC,<sup>22</sup> lo cual puede deberse a que se trate de pacientes más severamente dañados, o más deprimidos y resistentes a las maniobras de resucitación, o al daño que se le sobreañade durante la asfixia neonatal y la reanimación.<sup>23</sup>

## ACIDOSIS FETO-NEONATAL

La valoración de los gases y del estado ácido-base capilar fetal, durante el trabajo de parto, y de la sangre arterial o venosa umbilical durante el parto, ha permitido llevar a cabo estudios clínicos prospectivos de asfixia fetal bioquímicamente determinada, que han establecido que el feto humano puede compensar la asfixia sin presentar morbilidad, hasta un umbral particular en el cual puede ocurrir la descompensación con morbilidad y mortalidad.

A medida que aumenta la severidad de la acidosis metabólica, ocurre un incremento en la frecuencia de complicaciones moderadas o severas en el recién nacido. El umbral de acidosis metabólica fetal en el parto, a partir del cual las complicaciones neonatales moderadas y severas pueden ocurrir con mayor probabilidad es de un déficit de base de 12 mmol/L o más en la arteria umbilical.

El pH en la arteria umbilical menor que 7,0 se asocia a mayor morbilidad y mortalidad a corto plazo y a peor pronóstico neurológico, específicamente en los casos de acidosis metabólica.<sup>23,24</sup> La presencia de acidosis metabólica en la práctica clínica provee una evidencia de la ocurrencia de una exposición asfíctica, así como de la severidad de esta en el momento en que se obtiene la muestra; pero no se puede determinar si la exposición fue continua o intermitente, ni la duración de esta, la cual puede haber comenzado antes del trabajo de parto; además, no es específica de asfixia, y puede obedecer a otras causas como las infecciones.<sup>25</sup>

Los estudios prospectivos de seguimiento que tienen como meta la predicción de secuelas mayores como la PC deben ser extensos debido a la baja incidencia de asfixia intraparto moderada y severa confirmada bioquímicamente (3 por cada 1 000 nacidos vivos), así como de las secuelas mayores en los niños sobrevivientes.<sup>25</sup>

## ENCEFALOPATÍA NEONATAL

La presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica, en neonatos de 34 semanas o más de edad gestacional, fue el mejor predictor de secuelas neurológicas, principalmente PC, entre neonatos sobrevivientes a asfixia perinatal,<sup>23</sup> sobre todo en sus grados más severos; sin embargo, la contribución de la asfixia intraparto en la ocurrencia de encefalopatía neonatal también se ha sobreestimado.

Badawi y cols., en dos estudios de caso-control en los que analizaron las causas anteparto o intraparto de encefalopatía neonatal,<sup>26,27</sup> observaron que estas son heterogéneas, y muchos patrones causales comienzan preconceptionalmente o en el período anteparto. Ellos determinaron que en el 69 % de los casos de encefalopatía neonatal no existía evidencia de hipoxia intraparto, y que la hipoxia intraparto sin otros factores de riesgo anteparto constituyó solo el 4 % de las encefalopatías neonatales.<sup>27</sup>

La encefalopatía neonatal no debe verse como un factor de riesgo causal de PC, sino como su indicador pronóstico aislado más confiable en niños nacidos a término y casi al término, por lo que se ha tomado como punto de partida para estudios etiológicos en este grupo de niños.<sup>26-28</sup>

La asfixia perinatal causante de daño cerebral y de secuelas posteriores se plantea que invariablemente ocasiona una encefalopatía aguda, durante los primeros días de vida, y por el contrario, si el recién nacido no presenta encefalopatía aguda,

pero presenta posteriormente alguna discapacidad, esta no debe haber sido causada por asfixia.<sup>29</sup> Con respecto al pronóstico, este se ha basado en el grado de severidad de la encefalopatía hipóxico-isquémica, para lo cual se ha usado la clasificación de Sarnat y Sarnat y sus modificaciones.<sup>30</sup> Así, la encefalopatía hipóxico-isquémica ligera (estadio I) se asocia a un pronóstico favorable, la moderada (estadio II) se asocia a secuelas entre el 20 y el 25 % de los casos, y la severa (estadio III) comporta el peor pronóstico, pues se asocia a una elevada mortalidad y se acompaña de secuelas en la mayoría de los sobrevivientes.<sup>23</sup>

## **CRITERIOS ACTUALES SOBRE ASFIXIA PRIMARIA DURANTE EL PARTO Y PARÁLISIS CEREBRAL**

La asfixia intraparto primaria debe distinguirse de la secundaria a otras afecciones que, de manera potencial, pudieran ser causa de asfixia perinatal, principalmente por las implicaciones médico-legales de la primera, la cual ha sido motivo de litigios.

La asfixia aguda intraparto se asocia significativamente a PC del tipo de la cuadriplejía espástica y, en menor grado, a la discinética; pero no a las formas espásticas hemipléjica ni dipléjica, ni tampoco a las atáxicas.<sup>21,23</sup>

Según consenso internacional, existen una serie de criterios que deben tenerse en cuenta para definir un evento de hipoxia aguda intraparto como causa suficiente para ocasionar PC:<sup>23,31</sup>

Criterios esenciales para definir un evento agudo intraparto suficiente para causar una PC (tiene que reunir los cuatro criterios):

1. Evidencia de acidosis metabólica en sangre arterial del cordón umbilical obtenida al nacer (pH < 7,0 y déficit de base de al menos 12 mmol/L).
2. Encefalopatía neonatal moderada o severa de comienzo temprano en neonatos con edad gestacional de 34 o más semanas al nacer.
3. Parálisis cerebral del tipo cuadriplejía espástica o discinética.
4. Exclusión de otras etiologías identificables, como traumas, desórdenes de coagulación, condiciones infecciosas o desórdenes genéticos.

Criterios que colectivamente sugieren un momento intraparto pero que son inespecíficos de un insulto asfíctico:

1. Un evento hipóxico centinela que ocurra, de inmediato, antes o durante el trabajo de parto. Ejemplos: ruptura uterina, abrupcio placentario, prolapso del cordón umbilical, embolismo del líquido amniótico, parada cardiopulmonar en la madre, hemorragia fetal, etc.
2. Bradicardia fetal súbita y sostenida o ausencia de variabilidad en la frecuencia cardíaca fetal en presencia de desaceleraciones tardías persistentes o de variables persistentes, usualmente después de un evento hipóxico centinela, cuando el patrón era previamente normal.

3. Puntuaciones de Apgar de 0 a 3 más allá de los 5 min.
4. Compromiso multisistémico de inicio en las primeras 72 h del nacimiento.
5. Estudios imaginológicos tempranos que muestren evidencia de anomalía cerebral aguda no focal.

## **LÍQUIDO AMNIÓTICO MECONIAL**

La presencia de meconio en el líquido amniótico se asocia a algún aumento en el riesgo de daño neurológico,<sup>27</sup> por lo que aún es motivo de polémica su asociación con el sufrimiento fetal agudo. Parece indicativo de sufrimiento fetal si se observa líquido amniótico espeso, durante el trabajo de parto, en presentación de vértice, aunque en forma aislada no es patognomónico de sufrimiento fetal agudo y es necesario valorar en conjunto con otras pruebas.

Las infecciones perinatales pueden asociarse a la presencia de líquido amniótico meconial. Sin embargo, la inmensa mayoría de los niños con este hallazgo no tienen un resultado neurológico adverso.<sup>11</sup>

## **INFECCIONES PERINATALES**

La exposición intrauterina a infección es una causa importante de nacimiento pretérmino, al parecer contribuye al daño de la sustancia blanca periventricular y se asocia a mayor riesgo de PC.<sup>19</sup> Ese incremento en el riesgo no requiere ruptura prolongada de membranas o infección reconocida en el niño, aunque la ruptura prolongada de membranas sea considerada un factor de riesgo de PC en niños de cualquier edad gestacional.<sup>20</sup>

La puntuación de Apgar baja y el síndrome de aspiración de meconio son más frecuentes en neonatos expuestos a infección materna, y a menudo se interpretan como asfixia al nacer o encefalopatía hipóxico-isquémica.

A manera de hipótesis, se ha considerado que la infección perinatal puede desempeñar un papel importante en la aparición de la asfixia y de la encefalopatía neonatal, lo cual se ha evidenciado tanto en estudios experimentales como de base epidemiológica.<sup>29</sup>

## **CONTRIBUCIÓN DE LAS CAUSAS PERINATALES EN LA INCIDENCIA DE PARÁLISIS CEREBRAL**

Se ha afirmado que las causas perinatales parecen tener una mayor contribución en la ocurrencia de PC en países subdesarrollados, donde la asfixia intraparto y la isoimmunización Rh en la madre son causas frecuentes.<sup>28</sup> Pero incluso, en estudios realizados en países desarrollados, como Suecia, la encefalopatía hipóxico-isquémica ha estado presente en un porcentaje elevado de niños a término con PC, donde se ha reportado en el 71 % de estos.<sup>5</sup>

Un estudio de base poblacional realizado en Francia<sup>6</sup> en el cual se incluyeron 90 neonatos a término con encefalopatía neonatal severa, mostró que el evento principal que llevó a la encefalopatía neonatal ocurrió en el período intraparto en la mayoría de los casos (56 %).

Cowan y cols.<sup>3</sup> en un estudio basado en la población de un centro de atención terciaria reportaron que el 90 % de los niños a término con encefalopatía neonatal y/o convulsiones, pero sin malformaciones congénitas mayores ni síndromes reconocibles específicos, presentaban hallazgos sugestivos de daño cerebral perinatal y una frecuencia muy baja de daño cerebral establecido antes del nacimiento en la imágenes obtenidas durante estudios de resonancia magnética.

La neuroimagen ha posibilitado una mayor precisión en el establecimiento del momento de la lesión cerebral en pacientes con PC.

Wu y cols.<sup>4</sup> encontraron evidencia de daño cerebral agudo alrededor del nacimiento en el 32 % de los niños con PC a término que contaban con estudios neuroimagnológicos en un estudio de base poblacional.

De forma similar, en una revisión sistemática reciente basada en los resultados de estudios neuroimagnológicos, se ha encontrado que la contribución a la ocurrencia de PC en forma global de los eventos prenatales, perinatales y posnatales es del 34, 43 y 6 %, respectivamente.<sup>7</sup>

En esa misma investigación se demuestran diferencias en la frecuencia reportada del momento de la lesión causante de PC entre los estudios de base poblacional y los de base clínica, ya que en los primeros se ha reportado una menor frecuencia de los eventos perinatales-neonatales (37 frente a 46 %) con respecto a los segundos.

No obstante, los estudios neuroimagnológicos en niños con PC presentan limitaciones, dadas por la asignación inadecuada de determinadas causas a los hallazgos morfológicos y, por la inconsistencia de las descripciones de los hallazgos imaginológicos, además de que, en la mayoría de estos estudios las muestras son de base clínica y no poblacional.

Otra limitación la constituye el hecho de que se han establecido correlaciones entre algunos hallazgos imaginológicos y determinados momentos del daño cerebral, cuando en realidad esos hallazgos no son específicos de un momento etiológico determinado. Por ejemplo: los trastornos de la migración neuronal se han considerado como hallazgos sugestivos de lesión prenatal cuando, según los resultados de investigaciones más recientes, estos trastornos pueden ocurrir en etapas tan tardías del desarrollo feto-neonatal como las 30, 40 o más allá de las 40 semanas de gestación.<sup>7</sup>

Estos hechos demuestran que la naturaleza y el momento de los eventos causales de PC aún constituyen materia de debate.

Algunos estudios experimentales en animales de laboratorio apoyan la teoría de múltiples «golpes» como mecanismo para el desarrollo de daño cerebral y PC. Así por ejemplo, los efectos deletéreos de eventos fisiopatológicos que tuvieron lugar durante el período prenatal pueden exacerbarse por factores nocivos que pueden afectar al cerebro en desarrollo durante el parto o en el período posnatal.<sup>8</sup>

## DURACIÓN DE LA GESTACIÓN

De los factores de riesgo de PC, el más importante según las evidencias epidemiológicas es la duración de la gestación. El nacimiento pretérmino se asocia a un riesgo incrementado de PC, el cual es proporcional al grado de inmadurez. Este factor de riesgo es ubicado por algunos autores como perinatal o al nacer, por estar, la variable edad gestacional, relacionada con el momento del nacimiento; sin embargo, los mecanismos patogénicos mediante los cuales la prematuridad puede asociarse a PC pueden producirse desde antes del nacimiento hasta el período neonatal.

El nacimiento pretérmino, por sí mismo, no es normal; por lo que muchos de estos recién nacidos pueden estar neurológicamente dañados desde antes del nacimiento, incluso por los mismos factores que causaron el parto pretérmino.<sup>32</sup>

Se ha planteado que la mejoría en la sobrevivencia de los pretérminos más inmaduros, con el desarrollo de los cuidados intensivos neonatales, ha posibilitado la sobrevivencia de niños dañados neurológicamente, bien antes del parto o como consecuencia de complicaciones posnatales condicionadas por su propia inmadurez y por los tratamientos que estos reciben.<sup>33,34</sup>

Esta última explicación parece ser la más aceptada, teniendo en cuenta las tendencias seculares en la prevalencia de PC entre niños pretérminos en los países desarrollados, la cual presentó un incremento al final de los años 70 y principios de los 80 del pasado siglo, debido a la disminución de las tasas de mortalidad en estos niños como consecuencia del desarrollo de los cuidados intensivos neonatales, seguida luego de una estabilización en la frecuencia de PC entre este grupo de recién nacidos, desde el final de los años 80 hasta el inicio de la década de los 90, con tendencia a la disminución en algunos lugares, a pesar de que la proporción de sobrevivientes se hubiera incrementado,<sup>1,5,28,33</sup> lo que habla de un salto de calidad en la atención que estos niños reciben.

Las principales lesiones anatomopatológicas e imaginológicas que se presentan en los recién nacidos pretérminos, en especial, los muy pretérminos y pretérminos extremos, son el daño a la sustancia blanca y la hemorragia periintraventricular.

El daño a la sustancia blanca es considerado el hallazgo neuropatológico más común de PC en los recién nacidos pretérminos y en algunos a término, el cual identifica cualquier anomalía en la sustancia blanca, aunque es más frecuente en la zona adyacente a los ventrículos laterales en los recién nacidos pretérminos.<sup>35</sup>

La PC se presenta en el 5 % de los recién nacidos muy pretérminos,<sup>33</sup> aunque la frecuencia oscila. Un estudio multicéntrico de cohorte en Francia mostró recientemente una frecuencia de PC del 8,2 % entre niños nacidos de 22 a 32 semanas de gestación. El daño a la sustancia blanca se acompañó de PC en el 25 % de los casos, comparado con una frecuencia de PC del 4 % entre los niños pretérminos con ultrasonidos cerebrales normales.<sup>34</sup>

Los mecanismos por los cuales se produce el daño a la sustancia blanca son múltiples. Se describen dos modelos para explicarlo que son el modelo inflamatorio y el modelo isquémico.<sup>33</sup> En estos intervienen la infección materno-fetal, los efectos de las citocinas, el papel de elementos celulares (microglia, macrófagos), los efectos de los radicales libres, eventos asociados a eventos excitotóxicos como los episodios hipóxico-isquémicos, la hipoglucemia, las hemorragias

periiintraventriculares, la toxicidad por hierro y la disminución de las defensas protectoras antioxidantes, todo eso asociado a la inmadurez.<sup>33,36</sup>

Los trastornos en el desarrollo y comportamiento del oligodendrocito parecen ser parte esencial en la patogénesis del daño a la sustancia blanca, ya que al final del segundo trimestre, entre las 24 y 34 semanas de gestación, es que tiene lugar la oligodendrogénesis.<sup>33,35</sup>

## **CONDICIONES ASOCIADAS A LA PREMATURIDAD**

Varias terapias clínicas empleadas en las unidades de cuidados intensivos neonatales pueden causar «golpes» sucesivos, durante el período neonatal, aumentando la probabilidad de daño cerebral en estos vulnerables pacientes.

La ventilación mecánica prolongada, las transfusiones de sangre, y la nutrición parenteral total<sup>20</sup> son algunos de los factores de riesgo de PC encontrados en recién nacidos pretérminos. Algunas condiciones patológicas frecuentes en estos neonatos como la persistencia del conducto arterioso, la hipotensión arterial, el síndrome de dificultad respiratoria o enfermedad de membrana hialina, los neumotórax, la acidosis metabólica severa, la sepsis neonatal, las convulsiones neonatales, la hiponatremia<sup>20,33</sup> y la hipotiroxinemia neonatal transitoria<sup>2,19,33</sup> fueron factores de riesgo de PC encontrados.

La displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad se ha asociado a un riesgo incrementado de PC entre los niños pretérminos, aunque no ha estado aparentemente asociada al daño de la sustancia blanca cerebral. Esto resulta paradójico, pero una explicación probable es la del «efecto de la punta del témpano de hielo», que establece que existen anomalías de la sustancia blanca cerebral que no son detectables por ultrasonido, pero que pueden resultar en PC. Otra explicación posible podría ser el hecho de que no fuera la enfermedad pulmonar crónica en sí, sino otros factores asociados a esta, como el uso de esteroides posnatales, los que incrementan el riesgo de discapacidades del neurodesarrollo.<sup>37,38</sup>

Los esteroides posnatales se asocian a peor pronóstico neurológico y mayor riesgo de PC en recién nacidos pretérminos, y sus beneficios superan estos riesgos solo en los neonatos pretérminos con riesgo muy elevado de enfermedad pulmonar crónica.<sup>39</sup>

Otras terapias que reciben con frecuencia los recién nacidos prematuros, como el surfactante exógeno, la ventilación de alta frecuencia y la terapia con óxido nítrico inhalado se han evaluados con respecto a su impacto en el pronóstico neurológico en estos niños.

La terapia con surfactante no se ha asociado a incremento en la proporción de secuelas al año, ni a los 2 años en los niños tratados,<sup>40</sup> aunque se ha reportado que la mejoría en los índices de supervivencia en recién nacidos de menos de 1 000 g después de la introducción de la terapia con surfactante se ha acompañado de un aumento en las discapacidades del neurodesarrollo.<sup>41</sup>

## **VENTILACIÓN MECÁNICA, HIPOCAPNIA, HIPEROXIA**

La ventilación mecánica en los inicios de su introducción a finales de los años 70 y principios de los 80 del pasado siglo, se asoció a un incremento en la proporción de sobrevivientes con PC mayor que la proporción de sobrevivientes sin PC, principalmente en niños muy pretérminos;<sup>28</sup> pero a medida que este proceder se perfeccionó, dejó de constituir un factor de riesgo de PC, con excepción de cuando se trata de una ventilación prolongada en niños pretérminos.<sup>20</sup>

En Cuba la ventilación mecánica como parte de los cuidados neonatales se introdujo en forma extensiva en los años 80. En un estudio de cohorte realizado en Ciudad de La Habana en niños menores de 1 500 g nacidos a finales de los años 80 y principios de los 90, se llegó a la conclusión de que la ventilación mecánica no parecía asociarse con mayor índice de secuelas del neurodesarrollo, pero parecía actuar como factor agravante en los niños pretérminos con depresión severa al nacer.<sup>42</sup>

La hipocapnia y la hiperoxia son productos de la asistencia ventilatoria que se han asociado a mayor riesgo de PC, no solo en recién nacidos pretérminos sino también en neonatos a término sobrevivientes a asfixia.<sup>28</sup> Los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica postasfíctica con frecuencia están expuestos a episodios de hiperoxemia y/o hipocapnia, en las primeras horas de nacidos, lo cual incrementa el riesgo de daño cerebral. Los efectos deletéreos de la hiperoxemia sobre el cerebro se deben al incremento de la producción de radicales libres de oxígeno, los cuales pueden resultar dañinos durante el período de reperfusión después de una asfixia grave.<sup>43</sup>

La asociación de hipocapnia inducida por hiperventilación y aumento del riesgo de PC se ha demostrado en recién nacidos a término o casi al término con hipertensión pulmonar primaria persistente, en los que se ha empleado esta modalidad ventilatoria.<sup>43</sup>

En recién nacidos pretérminos la hipocapnia temprana se ha asociado a mayor riesgo de leucomalacia periventricular y PC. La hipocapnia aguda produce disminución del flujo sanguíneo cerebral y puede además producir hipotensión, debido a vasodilatación sistémica y constricción de las arterias coronarias, lo cual puede reducir aún más el flujo sanguíneo cerebral.<sup>43,44</sup>

## **CONVULSIONES E ICTUS NEONATALES**

Las convulsiones neonatales, al igual que la encefalopatía neonatal, constituyen un indicador temprano de disfunción o daño cerebral y no es la causa propiamente de la PC. En forma similar a como ocurre en la encefalopatía neonatal, las convulsiones neonatales con o sin encefalopatía, no presentan una asociación específica con otras enfermedades, desde el punto de vista etiológico, y lo mismo pueden asociarse a condiciones médicas que ocurren antes, durante o después del parto. Por otra parte, el momento de aparición de estas, con o sin signos acompañantes de encefalopatía neonatal, parece ser independiente de la ocurrencia de eventos obstétricos intraparto como la duración del trabajo de parto o la presencia de distrés fetal.<sup>45</sup>

Por otra parte, los accidentes cerebrovasculares isquémicos perinatales se definen como un «grupo de condiciones heterogéneas en las cuales existe una disrupción

focal del flujo sanguíneo cerebral secundario a trombosis arterial o venosa cerebral o embolización, desde las 20 semanas de vida fetal hasta los 28 días de edad posnatal, confirmada por neuroimagen o estudios neuropatológicos». Ellos constituyen la causa más frecuente de PC durante el período perinatal en países desarrollados, y su incidencia se estima entre 1 en 2 300 y 1 en 5 000 nacimientos.<sup>46</sup>

Dentro de sus factores de riesgo se reportan: factores maternos como trastornos tromboticos, preeclampsia, ruptura prolongada de membranas, corioamnionitis y enfermedades autoinmunes; y trastornos feto-neonatales como trombofilias hereditarias, síndrome de transfusión gemelo-gemelar, policitemia, cardiopatías congénitas e infecciones, entre otros.<sup>46</sup> Los accidentes cerebrovasculares isquémicos perinatales se han asociado a PC en el 68 % de los casos en los que se presentan, con amplias variaciones que pudieran estar condicionadas por los diferentes criterios empleados para definir esta condición.<sup>47</sup>

## CONCLUSIONES

La asfixia primaria intraparto se ha sobrevalorado históricamente como causa de PC, pero en realidad su frecuencia resulta muy baja. No obstante, existen causas prenatales que predisponen al feto a la asfixia perinatal, debido a una incapacidad de este para soportar el estrés del parto.

Las causas perinatales no deben ser minimizadas, si se tienen en cuenta los hallazgos de estudios imaginológicos realizados recientemente, así como de estudios epidemiológicos llevados a cabo en diversos países.

La infección y la inflamación en el feto y en el recién nacido parecen constituir factores causales importantes para la ocurrencia de PC, en particular, en los niños pretérminos, y los accidentes cerebrovasculares isquémicos perinatales constituyen una causa frecuente de PC en países desarrollados. Pero la contribución de la asfixia anteparto e intraparto a la ocurrencia de PC, en el caso de los países con poco desarrollo económico, aunque no ha podido ser evaluada en toda su magnitud, debe ser importante aún.

La contribución relativa de las diferentes causas y factores de riesgo en la ocurrencia de daño cerebral causante de PC depende de condiciones contextuales específicas, lo cual se debe a que esta es un síndrome multietiológico.

De esta manera, a pesar de los notables descubrimientos realizados en esta área, la controversia histórica acerca del papel de los eventos perinatales o los prenatales en la etiología de la PC, existente desde hace más de 100 años, según las posiciones de los defensores de los puntos de vista de Little o Freud, continúa hoy en día, y es muy probable que no tenga una solución absoluta, ya que depende del contexto en el cual se analice este fenómeno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clark SL, Hankins GD. Temporal and demographic trends in cerebral palsy Fact and fiction. Am J Obstet Gynecol. 2003; 18(3):628-33.

2. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med*. 2003;349(18):1765-9.
3. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, *et al*. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361(9359):736-42.
4. 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.
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. 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.
7. 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 mayo 2008).
8. 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.
9. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician*. 2006;73(1):91-100.
10. Bajo JM. La asociación de la asfixia intraparto con la parálisis cerebral o la historia de un espejismo inducido. *Prog Obstet Gynecol*. 2005;48(2):53-60.
11. González de Dios J. Definición de asfixia perinatal en la bibliografía médica: necesidad de un censo. *Rev Neurol*. 2002;35(7):628-34.
12. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labour, premature birth, and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Lancet*. 1861;2:378-9.
13. Little WJ. Citado por Colliers JS en: The pathogenesis of cerebral diplegia. *Proc R Soc Med*. 1923;1:11.
14. Hagberg B. The epidemiological panorama of major neuropaediatric handicaps in Sweden. *Clin Dev Med*. 1978;67:111-24.
15. Low J. Intrapartum fetal surveillance. Is it Worthwhile? *Obstet & Gynecol Clin North Am*. 1999;26(4):725-39.
16. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD006066.
17. Thacker SB, Stroup D, Chang M. WITHDRAWN: Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(3):CD000063.

18. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med*. 1996;334(10):613-8.
19. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr*. 1999;11(6):487-91.
20. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother*. 2003;49(1):7-12.
21. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(2):507-13.
22. Golden GS. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability, by Karin B, Nelson MD, Jonas ElleMBERG PhD, *Pediatrics*. 1981;68(1):36-44. *Pediatrics* 1998; 102:262-5.
23. Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):628-36.
24. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1319-22.
25. Low JA. Fetal asphyxia and brain damage. *Fetal & Mat Med Rev*. 2001;12(2):139-58.
26. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, *et al*. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australia case-control study. *BMJ*. 1998;317(7172):1549-53.
27. 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.
28. Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(2):117-25.
29. García-Alix A. Estado fetal no tranquilizador, asfixia perinatal y encefalopatía neonatal. *An Pediatr*. 2005;63(1):1-4.
30. Orna Flidel-Rimon O, Stuart Shinwell E. Neonatal aspects of the relationship between intrapartum events and cerebral palsy. *Clin Perinatol*. 2007;34:439-9.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics. *Neonatal Encephalopathy and cerebral palsy: Defining the pathogenesis and pathophysiology*. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2003.
32. 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.
33. O'Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Disabil Res Rev*. 2002;8(3):135-45.

34. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. Cerebral Palsy Among Very Preterm Children in Relation to Gestational Age and Neonatal Ultrasound Abnormalities: The EPIPAGE Cohort Study. *Pediatrics*. 2006; 117(3):828-35.
35. Folkerth RD. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2005; 20: 940-9.
36. Legido A, Katsetos CD. Parálisis cerebral: nuevos conceptos etiopatogénicos. *Rev Neurol*. 2003; 36(2): 157-65.
37. 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.
38. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann ChEI. 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 Obstetrics and Gynaecology*. 2005; 112(Sup 1): 4-9.
39. Doyle L, Halliday H, Ehrenkranz R, Davis P, Sinclair J. Impact of postnatal systemic corticosteroids in mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005; 115(3): 655-61.
40. Sinn JKH, Ward MC, Henderson-Smart DJ. Developmental outcome of preterm infants after surfactant therapy: Systematic review of randomized controlled trials. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38(6): 597-600.
41. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmentally disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*. 2007; 119(7): 37-45.
42. Robaina Castellanos G, Ruiz Tellechea Y, Domínguez Dieppa F, Roca Molina MC, Riesgo Rodríguez S, Berdayes Millión JD. Neurodesarrollo en recién nacidos ventilados con menos de 1 500 gramos. *Rev Cubana Pediatr [serie en línea]*. 2000; 72(4). (Citado 21 febrero 2007). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0034-75312000000400006&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-75312000000400006&lng=es&nrm=iso)
43. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90(1): F49-52.
44. Murase M, Ishida A. Early hypocarbia of preterm infants: its relationship to periventricular leucomalacia and cerebral palsy and its perinatal risk factors. *Acta Paediatr*. 2005; 94(1): 85-91.
45. Scher MS, Steppe DA, Beggarly M. Timing of neonatal seizures and intrapartum obstetrical factors. *J Child Neurol*. 2008; 23: 6403.
46. Raju TNK, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK, and the NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop participants. Ischemic Perinatal Stroke: Summary of a Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*. 2007; 120(3): 609-16.

47. Golomb MR, Garg BP, Saha Ch, Azzouz F, Williams LS. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol* (online). 2008;23(3):279-86.

Recibido: 9 de diciembre de 2009.

Aprobado: 16 de marzo de 2010.

*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](mailto:grcastellanos.mtz@infomed.sld.cu)