

Epidemiología de la encefalopatía neonatal en un hospital de tercer nivel en Cuba

Epidemiology of neonatal encephalopathy in a tertiary level hospital in Cuba

Dr. C. Gerardo Rogelio Robaina Castellanos,^I MSc. Dra. Anay Milagros Santiago López,^{II} MSc. Dra. Solangel de la Caridad Riesgo Rodríguez,^{III} MSc. Dr. Nelson Rodríguez del Toro^I

^IHospital Provincial Ginecobstétrico Docente de Matanzas "Julio R. Alfonso Medina". Matanzas, Cuba.

^{II}Hospital General de Jovellanos. Matanzas, Cuba.

^{III}Hospital Pediátrico Provincial "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los factores de riesgo asociados a la ocurrencia de encefalopatía neonatal han sido poco tratados en países del tercer mundo. De igual forma, se desconoce la incidencia de esta entidad en la mayoría de los centros de atención perinatal en Cuba.

Objetivo: determinar la incidencia y factores de riesgo de encefalopatía neonatal en un hospital de tercer nivel de atención perinatal en Cuba.

Métodos: se realizó un estudio analítico retrospectivo que incluyó los 35 neonatos con encefalopatía neonatal, provenientes de una cohorte de 19 577 neonatos nacidos vivos en el Hospital Provincial Ginecobstétrico Docente de Matanzas, en el período de 2005-2011. Para la determinación de factores de riesgo se realizó un estudio de caso-control, mediante análisis bivariado, con una relación caso-control de 1:3.

Resultados: la incidencia de encefalopatía neonatal fue de 1,78 por 1 000 nacidos vivos. La encefalopatía neonatal posasfíxia se presentó en 48,5 % de los casos. La hipertensión arterial materna durante el embarazo, el antecedente materno de hipertensión arterial crónica, la procedencia materna rural y el sexo masculino, constituyeron factores de riesgo antenatales. Los factores de riesgo intranatales encontrados fueron: la presencia de depresión severa al nacer, circulares apretadas al cuello, rotura prematura de membranas, corioamnionitis clínica, placenta previa, estado fetal no tranquilizante y líquido amniótico meconial.

Conclusiones: en la población estudiada los factores de riesgo perinatales y algunos antenatales tienen importancia epidemiológica.

Palabras clave: recién nacido, encefalopatía neonatal, encefalopatía hipóxico-isquémica, asfixia perinatal, daño cerebral, epidemiología.

ABSTRACT

Introduction: the risk factors related to the onset of neonatal encephalopathy have been poorly treated in the Third World countries. Likewise, the incidence of this disease in most of the Cuban perinatal care centers is unknown.

Objective: to determine the incidence and risk factors of neonatal encephalopathy in a tertiary perinatal care hospital.

Methods: a retrospective analytical study was carried out in 35 neonates suffering neonatal encephalopathy from a cohort of 19 577 neonates born at the provincial gynecological and obstetric hospital in Matanzas in the period of 2005 to 2011. A case-control study was conducted to determine the risk factors, on the basis of a bivariate analysis, with a case-control ration of 1:3.

Results: the incidence of the neonatal encephalopathy was 1.78 per 1 000 livebirths. Neonatal encephalopathy after asphyxia was seen in 48.5% of cases. Maternal hypertension during pregnancy, maternal history of chronic hypertension, rural origin of the mother and the male sex were the antenatal risk factors found. On the other hand, the intranatal risk factors were severe distress at birth, circular tightening around the neck, premature rupture of membranes, clinical chorioamnionitis, placenta previa, unquiet fetal state and meconial amniotic fluid.

Conclusions: the perinatal and some antenatal risk factors are significant in the studied population from an epidemiological viewpoint.

Key words: newborn, neonatal encephalopathy, hypoxic-ischemic encephalopathy, perinatal asphyxia, brain damage, epidemiology.

INTRODUCCIÓN

A pesar del desarrollo alcanzado por la Perinatología, las lesiones cerebrales del feto y del recién nacido continúan siendo una preocupación. Estas alteraciones pueden tener su origen durante el desarrollo fetal, el nacimiento o posterior a este, aunque en los últimos años se ha enfatizado en la ocurrencia de múltiples "golpes" en un número considerable de casos, que finalmente presentan un daño neurológico.^{1,2}

Desde el punto de vista funcional, en los neonatos nacidos a término o cercanos al término, se ha descrito un síndrome clínico conocido como encefalopatía neonatal (EN), que se caracteriza por la presencia de una disfunción neurológica significativa durante la primera semana de vida. Inicialmente se pensó que este cuadro tenía una etiología hipóxico-isquémica, razón por la cual se le denominó encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), pero estudios posteriores demostraron que se trata de un síndrome multicausal, en el que la asfixia o hipoxia-isquemia constituye solo una de sus causas, por lo que se sugirió denominar al cuadro EN.³

La EHI o posasfíctica se ha considerado la principal causa de EN, sin embargo, debido a que la evidencia de una etiología asfíctica es muchas veces especulativa, *Leviton y Nelson* recomendaron denominarla EN sin más apellidos. Para que no incluyera cuadros muy heterogéneos, estos autores propusieron no incluir en este diagnóstico las convulsiones neonatales aisladas.⁴

Dentro de las causas de EN, además de la asfixia perinatal, se encuentran las malformaciones del sistema nervioso central (SNC), los trastornos metabólicos, las infecciones sistémicas o del SNC, la acumulación de tóxicos en el SNC como la bilirrubina u otros; así como las hemorragias intracraneales, los accidentes vasculares encefálicos isquémicos focales y las alteraciones genéticas, entre otras.^{5,6}

La EN se asocia a una importante morbilidad y mortalidad neonatal, así como a la ocurrencia de secuelas neurológicas a largo plazo en los sobrevivientes.^{6,7} Por ser el principal indicador pronóstico de secuelas neurológicas a largo plazo en el recién nacido a término y cercano al término, es tomada como punto de referencia en la realización de investigaciones etiológicas en este grupo de neonatos.^{6,7}

Las conclusiones de algunas investigaciones epidemiológicas sobre la EN, al examinar la contribución del daño cerebral intraparto en su ocurrencia, han sido controvertidas,⁷ si se tienen en cuenta los resultados de estudios epidemiológicos y neuroimagenológicos posteriores, que han demostrado que el daño cerebral perinatal es una de sus causas más frecuentes.⁸⁻¹⁰

En Cuba no se recogen estudios epidemiológicos sobre la contribución de la asfixia al total de las EN, con excepción de uno que evaluó su comportamiento en niños con parálisis cerebral.¹¹ Por otra parte, los factores de riesgo asociados a la ocurrencia de EN han sido poco tratados en países del tercer mundo y, en general, los estudios realizados en países desarrollados han incluido pacientes con convulsiones aisladas, elemento que ha limitado sus resultados.³

En el Hospital Provincial Ginecobstétrico Docente de Matanzas (HPGOD-Matanzas), a partir de un estudio realizado hace varios años,¹² se estima que la tasa de incidencia de EHI en ese período fuera de 3 por cada 1 000 nacidos vivos, pero no se conoce la frecuencia de presentación ni de la EN ni de la EHI en años más recientes, al igual que ocurre en otros centros de atención perinatal del país. Tampoco se conoce el comportamiento de sus factores de riesgo, cuyo conocimiento podría ser de ayuda en la implementación de estrategias de intervención para su prevención.

Todo ello motivó la realización de este trabajo, que tiene como objetivo principal determinar la incidencia y los factores de riesgo de mayor importancia epidemiológica para la ocurrencia de EN en un hospital de tercer nivel de atención perinatal en Cuba.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico retrospectivo con el objetivo de determinar la incidencia y factores de riesgo de EN en el HPGOD-Matanzas "Julio Rafael Alfonso Medina", en el período de 2005-2011.

De un total de 19 577 niños nacidos vivos en el HPGOD-Matanzas en el período comprendido entre el 1ro. de enero de 2005 y el 31 de diciembre del 2011, se encontró un total de 35 pacientes con edad gestacional \geq 35 semanas que presentaron EN, que constituyeron el grupo de casos de estudio. Para la

determinación de factores de riesgo se estableció un grupo de controles, que incluyó 105 neonatos sin alteraciones neurológicas, para una relación caso-control de 1:3. El grupo de casos fue seleccionado según criterios de expertos,^{7,8} pero con modificaciones, al no incluir en él los pacientes que solamente hubieran presentado convulsiones neonatales. Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta:

A. Grupo de casos: al menos 2 de los criterios siguientes con una duración > 24 horas: estado de conciencia anormal, dificultad para mantener la respiración (de presunto origen central), dificultad para alimentarse (de presunto origen central), y tono y reflejos anormales.

La EN se consideró de tipo hipóxico-isquémica si se cumplían al menos 3 de los criterios siguientes: presencia de desaceleraciones tardías en la monitorización fetal o líquido amniótico con meconio, retraso en el inicio de la respiración, déficit de base \geq 12 mmol/L en la primera hora de vida, Apgar < 7 a los 5 minutos, insuficiencia de múltiples órganos definida como la participación de al menos 2 órganos como el riñón, el hígado, el intestino, y el corazón, y evento hipóxico agudo, que ocurrió inmediatamente antes o durante el parto, por ejemplo, hemorragia masiva ante o intraparto o ruptura del útero.

Se tomó como criterio el déficit de base \geq 12 mmol/L en la primera hora de vida, como sustituto del criterio de presencia de pH en sangre arterial del cordón < 7,1 o déficit de base \geq 12 mmol/L, teniendo en cuenta que en el centro donde se realizó el estudio no se toma habitualmente muestra de sangre de vasos umbilicales al momento del nacimiento, por lo que no se pudo emplear ese criterio.

B. Grupo de controles: los 3 niños nacidos después del nacimiento de un caso, de acuerdo con el orden de inscripción en los libros de partos, que pertenecieran a los mismos grupos de edad gestacional que los casos (35-36,6; 37-41,6 o \geq 42 semanas, según fecha de última menstruación), y que no hubieran presentado signos neurológicos durante la etapa neonatal, de acuerdo con lo reportado en sus historias clínicas neonatales.

Como criterios de exclusión de casos y controles, se consideró a los niños que hubieran presentado malformaciones mayores al nacer, o que hubieran sido diagnosticados como trisomías 13, 18 o 21.

En la etapa inicial del estudio se realizó un análisis descriptivo, donde se incluyeron las variables siguientes: a) EHI, según criterios descritos anteriormente; b) edad gestacional; c) peso al nacer; d) grado de encefalopatía, según modificación de la clasificación de *Sarnat*,¹³ al no tenerse en cuenta el resultado del electroencefalograma; y e) condición del recién nacido al egreso del hospital (vivo o fallecido).

Para el análisis de factores de riesgo se consideró como variable dependiente la EN, y como variables independientes, las que se muestran en el cuadro. Los datos de las variables en estudio fueron obtenidos de las historias clínicas maternas y neonatales del hospital donde se realizó el trabajo, y recogidos en ficha diseñada, aplicada y validada por los autores.

Cuadro. Definición y categorías de las variables estudiadas

Variables estudiadas	Definición	Escala
Sexo	Según sexo biológico	Masculino Femenino
Edades maternas extremas	Edad en años que tiene la mujer al momento de finalizar el embarazo	≤ 18 o ≥ 35 años 19-34 años
Procedencia de la madre	Lugar de residencia habitual de la madre	Urbana Rural
Enfermedades maternas	Padecimientos de la madre previos a, o durante el embarazo actual	Diabetes mellitus (excluyendo diabetes gestacional) Hipertensión arterial crónica antes del embarazo Hipertensión arterial en el embarazo (de cualquier tipo) Corioamnionitis clínica (diagnosticada según criterio clínico) Placenta previa
Vía de terminación del embarazo	Medio seleccionado para el nacimiento del producto	Parto cesárea Parto transpelveano
Estado fetal no tranquilizante	Presencia de taquicardia o bradicardia fetal, o alteraciones en la cardiotocografía fetal, tales como desaceleraciones variables o tardías, asociados o no a presencia de líquido amniótico meconial	Sí No
Depresión severa al nacer	Presencia de un puntaje de Apgar < 7 al 5to. minuto de vida	Sí No
Rotura prematura de membranas	Ruptura de las membranas ovulares previo al inicio de trabajo de parto	Sí No
Líquido amniótico meconial	Presencia de meconio en el líquido amniótico a la inspección durante el trabajo de parto o el parto	Sí No
Circulares apretadas al cuello	Espirales de cordón umbilical ajustadas alrededor del cuello fetal en el momento del nacimiento	Presente Ausente
Sepsis de comienzo precoz	Presencia de signos clínicos de sepsis neonatal de aparición en las primeras 96 horas de vida, con o sin hemocultivos positivos	Sí No
Sepsis de comienzo tardío	Presencia de signos clínicos de sepsis neonatal de aparición más allá de las primeras 96 horas de vida, con o sin hemocultivos positivos	Sí No

Neumonía	Presencia de dificultad respiratoria acompañada o no de otras manifestaciones clínicas, y con lesiones sugestivas de inflamación pulmonar en las radiografías de tórax	Sí No
Síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial	Presencia de dificultad respiratoria secundaria a la presencia de meconio en las vías aéreas, diagnosticado por los antecedentes, la clínica y las radiografías de tórax	Sí No

En la operacionalización de las variables sepsis de inicio temprano y tardío, se respetó el límite de 96 horas entre una y otra, que era el establecido al inicio de esta investigación para clasificar la sepsis neonatal según su momento de aparición, si bien en la actualidad las guías nacionales establecen el límite de 72 horas.

Con la información obtenida se confeccionó una base de datos utilizando el programa *Excel*, de *Microsoft Office 2007*, en ambiente de *Windows*, en una computadora Pentium IV. Ello permitió su procesamiento automático, y la realización de tablas y gráficos. Para la determinación de los factores de riesgo se realizó un análisis bivariado a través del cálculo de porcentajes, *odds ratios* (OR) y sus intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %), así como el cálculo de chi cuadrado (con corrección de Yates), para lo cual se empleó el paquete estadístico Epidat 3.1. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$. La realización de esta investigación estuvo avalada por el consejo científico del hospital donde se hizo.

RESULTADOS

Durante el período estudiado, la incidencia de EN en el HPGOD-Matanzas fue de 1,78 por cada 1 000 nacidos vivos. De acuerdo con el grado de severidad, predominó la encefalopatía moderada (45,7 % del total de casos), seguida de la severa. En conjunto, los grados de EN moderada y severa se presentaron en 1,43 por cada 1 000 nacidos vivos, de donde se deduce que, como promedio, cada año en el centro donde se realiza el estudio deben nacer 4 niños con EN de grado significativo, si se tiene en cuenta un promedio anual de alrededor de 2 800 nacimientos (Fig. 1).

Según su condición al alta, el índice de sobrevida en el período neonatal de los pacientes con EN estudiados fue de 80 %, o lo que es lo mismo, la letalidad fue de 20 %. A medida que el grado de EN fue más severo, mayor fue el índice de mortalidad. De esta manera, se observó que en los neonatos con encefalopatía severa, 2 de cada 5 fallecieron, mientras que en los neonatos con encefalopatía ligera la supervivencia fue del 100 % (Fig. 2).

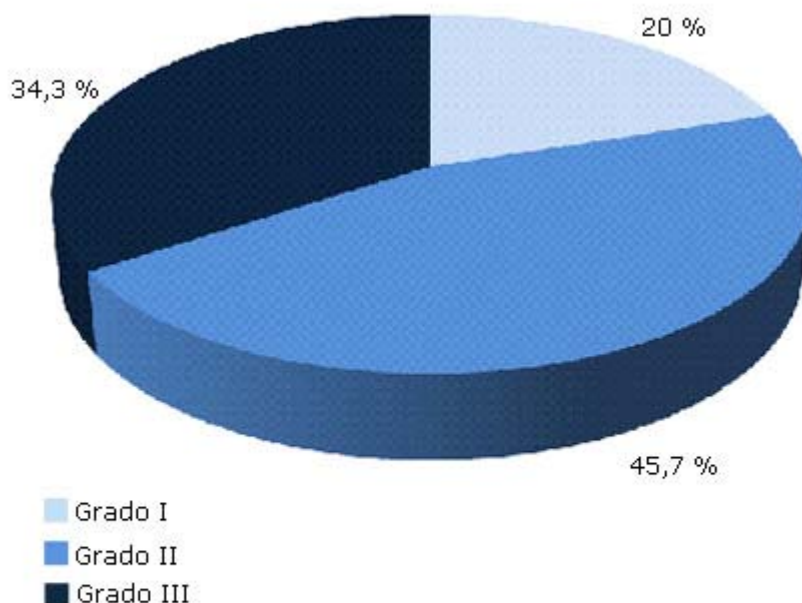


Fig. 1. Distribución de pacientes con encefalopatía neonatal (EN) según grado.

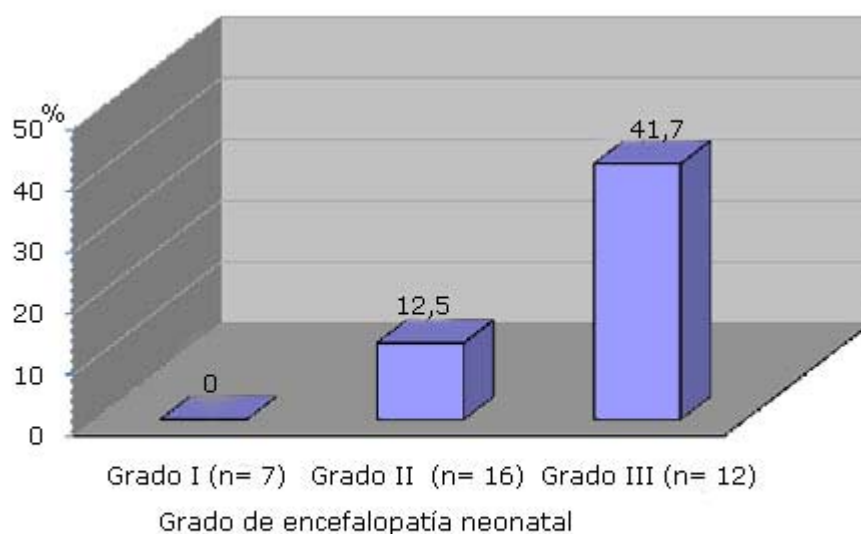


Fig. 2. Índice de letalidad de los neonatos con encefalopatía neonatal (EN) según grados de esta.

Según los criterios seguidos en este estudio para definir operativamente la encefalopatía posasfíctica o EHI, se pudo encontrar que esta se presentó en 17 de 35 pacientes, es decir, en 48,5 % del total de EN, lo cual representa una incidencia de 0,87 por cada 1 000 nacidos vivos.

La tabla 1 muestra el comportamiento de los recién nacidos estudiados, tanto del grupo de casos como del de controles, con relación a la edad gestacional y al peso al nacer. Como se puede apreciar, la edad gestacional que predominó en ambos grupos fue la de 37-41,6 semanas, lo cual se explica por el método de selección de la muestra. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución del peso al nacer entre los dos grupos estudiados.

Tabla 1. Distribución de los recién nacidos estudiados según edad gestacional y peso al nacer

Edad gestacional (en semanas)	Casos		Controles		Grupos de peso (en g)*	Casos		Controles	
	n	%	n	%		n	%	n	%
35-36,6	3	8,6	9	8,6	< 2 500	2	5,7	7	6,7
37-41,6	29	82,8	87	82,8	2 501-3 399	29	82,8	92	87,6
≥ 42	3	8,6	9	8,6	≥ 4 000	4	11,5	6	5,7
Total	35	100	105	100	Total	35	100	105	100

* Prueba de razón de verosimilitudes: chi cuadrado= 1,18, para 2 grados de libertad, valor de p= 0,55

La tabla 2 resume el comportamiento de las variables estudiadas como posibles factores de riesgo de EN. Dentro de las variables preconcepcionales estudiadas, las edades maternas extremas (≤ 18 y ≥ 35 años) no constituyeron factores de riesgo al ser valoradas en conjunto. La procedencia rural de la madre, en cambio, sí se asoció a la ocurrencia de EN, al igual que el sexo masculino. La hipertensión arterial crónica en la madre también se asoció a un riesgo incrementado de EN. De los factores que acontecen durante la gestación, la hipertensión arterial durante el tiempo de esta fue el de mayor fuerza de asociación con la ocurrencia de EN. La diabetes mellitus no se asoció a la ocurrencia de EN, según los resultados de este estudio.

De los factores que acontecen en el período intranatal, la depresión al nacer fue el más importante, seguido de las circulares apretadas al cuello y la presencia de rotura prematura de membranas y de corioamnionitis clínica. En orden de importancia le siguieron la placenta previa, el estado fetal no tranquilizante y el líquido amniótico meconial, los cuales se asociaron significativamente a la presencia de EN. La cesárea se asoció a un aumento en el riesgo de EN, pero sin significación estadística.

De todas las condiciones del recién nacido analizadas, la que más fuerte asociación presentó con la EN fue el síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM), seguido de la neumonía y la sepsis de comienzo precoz. La sepsis de comienzo tardío se asoció significativamente a la ocurrencia de EN, sin embargo, de acuerdo con el análisis temporal de estos 2 fenómenos, no sería correcto afirmar que ella sea un factor de riesgo causal, sino más bien una complicación de la encefalopatía, o bien que ambos fenómenos pudieran estar asociados de manera indirecta, a través de otros factores.

Tabla 2. Asociación de variables estudiadas con la ocurrencia de encefalopatía neonatal

VARIABLES ESTUDIADAS	Casos	Controles	OR *	IC 95 % *	p
A. Antenatales					
Hipertensión arterial en el embarazo	22	11	14,46	5,72-36,56	0,0
Hipertensión arterial crónica	8	8	3,59	1,23-10,46	0,03
Procedencia materna rural	21	28	4,12	1,84-9,20	0,0007
Sexo masculino	21	42	2,25	1,03-4,91	0,06
Edades maternas extremas	8	21	1,18	0,47-2,98	0,9
Diabetes mellitus	3	8	1,13	0,28-4,54	0,85
B. Intranatales					
Depresión severa	12	4	13,17	3,89-44,57	0,0
Circulares del cordón	22	16	9,41	3,95-22,42	0,0
Rotura prematura de membrana	26	33	6,30	2,65-14,93	0,0
Corioamnionitis clínica	19	17	6,14	2,64-14,29	0,0
Placenta previa	8	6	4,88	1,56-15,29	0,009
Estado fetal no tranquilizante	17	18	4,56	1,98-10,51	0,0005
Líquido amniótico meconial	19	24	4,0	1,78-8,97	0,001
Cesárea	21	43	2,16	0,99-4,71	0,07
C. Posnatales					
SALAM*	17	2	48,6	10,34-228,7	0,0
Neumonía	6	0	46,49	2,54-849,4	0,0002
Sepsis de comienzo precoz	9	2	17,82	3,63-87,54	0,0
Sepsis de comienzo tardío	7	3	8,5	2,06-35,01	0,002

* OR: odds ratio IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %
 SALAM: síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial

DISCUSIÓN

La prevalencia de EN en recién nacidos a término varía entre 1,8-7,7 por cada 1 000 nacidos vivos,⁶⁻⁸ aunque en algunos países subdesarrollados, como Nigeria, la EN de causa únicamente hipóxico-isquémica pueda alcanzar cifras tan altas como de 26,5 por cada 1 000 nacidos vivos.⁶ En una revisión sistemática reciente se reporta una incidencia de EHI de 2,5 por cada 1 000 nacidos vivos a término.⁶ Como se observa, la incidencia de EN en el hospital donde se realizó el estudio está dentro del rango reportado en la literatura. Esto se puede deber a cambios introducidos en las últimas décadas en este centro, dentro de los que se citan: la mejoría de la vigilancia fetal intraparto, la realización de una adecuada reanimación intraútero y el manejo de la resucitación neonatal de acuerdo con guías internacionalmente aceptadas.

No obstante corresponder a la asfixia casi la mitad de las causas de EN en el centro donde se realiza el estudio, al hallar su incidencia, se encuentra que esta es algo inferior a la reportada por *García-Alix* y otros en el Hospital Universitario La Paz, en Madrid, donde es de 1,08 por cada 1 000 nacidos vivos.¹⁴ Un aspecto a tener en cuenta es que en el presente estudio no se incluyeron los pacientes con malformaciones mayores ni las cromosopatías más frecuentes, pues de haberse incluido, la incidencia de EN sería ligeramente superior a la encontrada, y el porcentaje de pacientes con etiología hipóxico-isquémica pudiera haber sido menor.

La EN ligera o grado I fue la menos frecuente, lo cual puede obedecer a que esta, en ocasiones, se ve enmascarada por otros cuadros o por la asistencia respiratoria mecánica, por lo que no es diagnosticada por los médicos de asistencia; o porque, a pesar de realizarse el diagnóstico, este es pasado por alto al completar las hojas de egreso hospitalario. Al respecto, los reportes son variables en la literatura. Estudios realizados en el área de Hispanoamérica muestran predominio de los grados ligeros en algunos y de los moderados en otros.¹⁴⁻¹⁶ El subregistro de los grados ligeros de EN pudiera también haber influido en la baja tasa de incidencia de EHI encontrada en el actual estudio.

El índice de letalidad en pacientes con EN depende, entre otros aspectos, del nivel de desarrollo de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, así como de la diferente proporción en estos de los diversos grados de EN, lo que a su vez se relaciona con la calidad de los cuidados obstétricos. Este índice varía entre 9,1-31 %, según diferentes estudios.^{7,8,14-18} Nuestros resultados estuvieron dentro del rango reportado en los estudios señalados.

Con vista a establecer pronósticos a largo plazo, se han desarrollado diferentes sistemas para describir la severidad de la EN. De ellos, el de *Sarnat* ha sido el más ampliamente aceptado. Las encefalopatías grado I se consideran de buen pronóstico, en las grado II se observan secuelas neurológicas a largo plazo en 20-45 % de los casos, y en las grados III hay un 50-75 % de mortalidad neonatal y más del 95 % de los que sobreviven tienen secuelas, incluyendo parálisis cerebral infantil.^{13,19,20}

Badawi y otros²¹ han encontrado un predominio de los factores de riesgo del período anteparto en pacientes con EN (69 % de los casos), seguido de los factores que se presentan anteparto e intraparto (24 %) y de los únicamente intraparto (5 %). No obstante, en dicho estudio se incluyeron pacientes con convulsiones neonatales sin otros signos de EN, lo que favoreció el predominio de las causas antenatales. Por el contrario, en el estudio de *Pierrat* y otros,⁸ con los mismos criterios de inclusión que en el estudio anterior,²¹ las causas intraparto son las más frecuentes (56 %),

mientras que las causas antenatales constituyeron el 23 % de los casos, de los cuales solamente 13 % no presentó otros eventos en el período intraparto.⁸

El sexo masculino constituye con frecuencia un factor de riesgo para la ocurrencia de daño cerebral. Ello se ha explicado por un dimorfismo sexual en el desarrollo del cerebro, según estudios en animales, el cual hace a los individuos de este sexo más vulnerables a las noxas que puedan afectar su desarrollo;¹¹ sin embargo, esta asociación no siempre es estadísticamente significativa.⁷

Las enfermedades maternas asociadas a la EN se presentan en un porcentaje considerable de casos.^{7,8} La hipertensión arterial durante la gestación constituye un factor de riesgo para la ocurrencia de asfixia perinatal. Según este estudio, ella constituye un factor de riesgo de EN, lo cual coincide con los hallazgos de algunos estudios que han evaluado su asociación con EN o parálisis cerebral;^{7,11} sin embargo, otros autores sugieren que la hipertensión arterial no constituye por sí sola un factor suficiente para causar daño neurológico.^{18,22} También se ha argumentado en que la asociación de la preeclampsia con la EN es independiente, y se debe más a la respuesta inflamatoria asociada a esta condición, que a la ocurrencia de otros eventos en el período intraparto.²³

La corioamnionitis clínica e histológica ha sido un factor de riesgo encontrado en otros estudios, tanto para EN como para parálisis cerebral;²⁴ sin embargo, la asociación con rotura prematura de membranas ha sido menos consistente.¹¹

Los análisis de riesgo que han evaluado la asociación de la cesárea con la ocurrencia de EN o parálisis cerebral, a menudo muestran que esta resulta un factor protector.^{7,11} Este resultado es controvertido, pues pudiera interpretarse como que la cesárea previene la ocurrencia de EN, lo cual es lógico, si se tiene en cuenta que en estos casos existe un menor nivel de exposición a eventos agudos como el prolapso o ruptura del cordón umbilical, o la separación aguda de la placenta, además de ser menor el riesgo de infección neonatal; pero esto no debe traducirse en que para disminuir la incidencia de EN bastaría con aumentar los nacimientos por cesárea, ya que este proceder no está exento de riesgos para la madre, por ejemplo, hemorragias, infecciones, etc., además de que, según estudios de tendencias a nivel poblacional, a pesar de haberse producido un aumento de los nacimientos por cesárea en las últimas décadas, la incidencia de parálisis cerebral se ha mantenido constante en los países desarrollados, por lo que se ha planteado que esta intervención no ha tenido el impacto esperado en la reducción de secuelas neurológicas.⁶

En el este estudio, al tener en cuenta solamente los pacientes nacidos desde el año 2005 hasta 2009, la cesárea resultó un factor protector (OR 0,20, IC 95 % [0,07-0,57]); sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los nacidos en todo el período 2005-2011, esta se asoció a un aumento en el riesgo de EN, aunque no significativo. Durante los últimos años, se ha visto un incremento en el índice de cesáreas en el centro donde se realizó el estudio. De un 35,2 % en que se encontraba este índice en el año 2005, ha alcanzado cifras de 46,2 y 47,9 % en los años 2010 y 2011, respectivamente. El aumento en la proporción de nacimientos por esta vía pudiera deberse a criterios más flexibles en su indicación, lo que implica una posibilidad mayor de que pacientes con daño neurológico entren dentro de la categoría de nacidos por cesárea, lo cual disminuye el efecto protector encontrado en los años precedentes.

Según los resultados obtenidos en este estudio, el Apgar bajo al 5to. minuto de vida, valorado como la variable depresión severa al nacer, se asocia a un incremento significativo en el riesgo de EN, lo cual pudiera deberse a asfixia intraparto (primaria o secundaria), a otras causas intraparto (como las infecciones), a daño neurológico

previo, o a la existencia de otros factores posnatales asociados a depresión severa al nacer, y que propicien la presentación de una EN, como pudieran ser la exposición a eventos de hipoxia o hiperoxia, hipocapnia, etc.^{11,25} El líquido amniótico meconial, cuando se asocia a otros signos de sufrimiento fetal, puede ser indicativo de asfixia, aunque no es específico de esta, pues puede presentarse asociado a otras condiciones, como las infecciones connatales.^{11,19,26}

La mayoría de los factores de riesgo de EN identificados en este estudio se relacionan con las 2 principales causas de daño cerebral en el período perinatal que han sido determinadas en otros estudios realizados en Matanzas, referidos a las causas y factores de riesgo de parálisis cerebral congénita, en los cuales se observa que la infección/sepsis neonatal y la asfixia perinatal secundaria a otros eventos que tienen lugar desde antes del parto, constituyen sus principales causas.^{11,27}

La no inclusión de pacientes con convulsiones neonatales sin otros signos de EN en los casos de estudio, es una fortaleza de este trabajo, que permitió una mejor valoración de las causas en los pacientes con esta afección. Por otra parte, la no separación de las EHI del resto de las EN a la hora de tratar el estudio de los factores de riesgo fue intencional, pues con ello se podría evaluar mejor la contribución individual de cada uno de los factores de riesgo en la ocurrencia de EN (con excepción de las malformaciones y cromosomopatías).

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran aquellas relacionadas con su diseño de base retrospectiva, el cual limita la valoración de las causas tóxicas y metabólicas de encefalopatía neonatal, así como las hemorragias intracraneales y los accidentes cerebrovasculares perinatales isquémicos. Estos últimos, a pesar de constituir la principal causa de parálisis cerebral en países desarrollados,²⁸ no son buscados sistemáticamente en el servicio donde se realiza el estudio, debido a las dificultades que implica el traslado de estos pacientes a los hospitales donde se puedan realizar las investigaciones necesarias (resonancia magnética nuclear, tomografía axial computarizada, etcétera).

De todas formas, es necesario enfatizar en que la atribución de una causa única 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 suficiente para la enfermedad en cuestión, y se atribuye el poder causal únicamente a ese aspecto.²⁹ Más apropiado resulta el enfoque multicausal cuando se tratan de desentrañar los factores causales relacionados con enfermedades o síndromes multicausales, como la EN, si se parte del hecho de que cada factor no es ni necesario ni suficiente para producir el estado de enfermedad, pero su combinación y potenciación llevan al efecto.³⁰

Es por ello que en la determinación de los factores de riesgo de EN lo ideal sería llevar a cabo un análisis multivariado de riesgo, a partir de las ventajas que ofrece el método de regresión logística, pero este no fue llevado a cabo en este trabajo debido a la escasez de la muestra, relacionada con la baja incidencia de esta condición. Es por ello que el estudio actual debe ser considerado solamente como una aproximación inicial en el análisis de los factores de riesgo de EN en nuestro país.

En conclusión, la incidencia de EN en la población estudiada se encuentra dentro del rango de lo reportado en la literatura. Algunas de sus características clínico-epidemiológicas más importantes son: el predominio de los grados moderados y de la etiología hipóxico-isquémica, con una letalidad dentro del rango medio de lo reportado en la literatura. Los factores perinatales de riesgo de EN, así como algunos antenatales, presentan gran importancia epidemiológica en la población estudiada. Se

recomienda que cada centro monitoree estrechamente el comportamiento de la EN encaminado a trazar estrategias propias de intervención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol.* 2012;11:556-66.
2. Kaindl AM, Favrais G, Gressens P. Molecular mechanisms involved in injury to the preterm brain. *J Child Neurol.* 2009;24:1112-8.
3. García-Alix A, Quero J. Estado fetal no tranquilizador, asfixia perinatal y encefalopatía neonatal Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. *An Esp Pediatr.* 2007;39:381-4.
4. Leviton A, Nelson KB. Problems with definitions and classifications of newborn encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 1992;8:85-90.
5. McCann JWJ, Phelan E. Pediatric neurological emergencies. En: Maricek B, Dondelinger RF. *Emergency radiology.* Berlín: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 583-99.
6. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HF. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):587-95.
7. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: The western Australian case-control study. *BMJ.* 1998;317:1549-524.
8. 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.
9. 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.
10. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, Potchen MJ, Paneth N. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2008;23:216-27.
11. Robaina Castellanos GR. Prevalencia y factores de riesgo de parálisis cerebral en Matanzas (años de nacimiento 1996-2002) [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas]. La Habana; 2010.
12. Mansito González N. Asfixia grave: incidencia, evolución clínica y pronóstico en el período neonatal [Tesis de Terminación de la Especialidad en Neonatología]. Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas; 1998.
13. Sarnat Hb, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalography study. *Arch Neurol.* 1976;33:696-705.

14. García-Alix A, Martínez-Biarge M, Díez J, Gayá F, Quero J. Encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica: incidencia y prevalencia en la primera década del siglo XXI. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(4):319-26.
15. Funayama CA, Moura-Ribeiro MA, Gonçalves AL. Encefalopatía hipóxico-isquémica em recém-nascidos a termo. Aspectos da fase aguda e evolução/hypoxic-ischemic encephalopathy in infant newborn. Acute period and outcome. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55(4):771-9.
16. Salvo H, Vascope X, Hering Araya E, Pennaroly L, Valenzuela B, Santos G. Seguimiento de recién nacidos de término con encefalopatía hipóxica isquémica. *Rev Chil Pediatr*. 2002;73(4):357-62.
17. Garbutt A, Trotman H. Outcome of neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy admitted to the neonatal unit of the University Hospital of the West Indies. *Ann Trop Paediatr*. 2009 Dec;29(4):263-9.
18. Ellis M, Manandhar N, Manandhar DS, de L Costello AM. Risk factors for neonatal encephalopathy in Kathmandu, Nepal, a developing country: unmatched case-control study. *BMJ*. 2000;320(7244):1229-36.
19. Flidel-Rimon O, Stuart Shinwell E. Neonatal aspects of the relationship between intrapartum events and cerebral palsy. *Clin Perinatol*. 2007;34:439-49.
20. García-Alix A, Martínez-Biarge M, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neonatología. 2da. edición [homepage en Internet]. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología; 2008 [citado 21 de junio de 2012]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/26.pdf>
21. 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.
22. Dias BR, Piovesana MAS, Montenegro MA, Guerreiro MM. Desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes filhos de mães que apresentaram hipertensão arterial na gestação/ Neuropsychomotor development of infants born of mothers with gestational hypertension. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3A):632-6.
23. Impey L, Greenwood C, Sheil O, MacQuillan K, Reynolds M, Redman C. The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85:F170-72.
24. Willoughby RE Jr, Nelson KB. Chorioamnionitis and brain injury. *Clin Perinatol*. 2002;29:603-21.
25. 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.
26. Robaina Castellanos GR. Asociación entre factores perinatales y neonatales de riesgo y parálisis cerebral. *Rev Cubana Pediatr* [serie en Internet]. 2010 [citado 20 de junio de 2012];82(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

27. Robaina Castellanos GR, Riesgo Rodríguez SC. Factores de riesgo de parálisis cerebral en niños cubanos nacidos a término. *Saludarte*. Abril-Julio 2010;8(1):3-19.
28. 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.
29. 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.
30. Rizzi DA. Causal reasoning and the diagnostic process. *Theoretical Medicine*. 1994;15:315-33.

Recibido: 3 de septiembre de 2012.
Aprobado: 25 de septiembre de 2012.

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