

Factores de riesgo de parálisis cerebral en niños pretérminos nacidos en Matanzas, Cuba

Gerardo Rogelio Robaina Castellanos *
Solangel de la Caridad Riesgo Rodríguez **

*Especialista de 2do. Grado en Neonatología y Profesor Auxiliar de Pediatría-Neonatología, Servicio de Neonatología, Sección de Neurodesarrollo.

Hospital Ginecobstétrico Docente Provincial de Matanzas "Julio Rafael Alfonso Medina", Cuba.

**Especialista de 1er. Grado en Pediatría y en Medicina General Integral, Servicio de Pediatría. Policlínico Docente Comunitario "Carlos Verdugo", Matanzas, Cuba.

Resumen

Objetivo: Identificar algunos factores de riesgo de parálisis cerebral en recién nacidos pretérminos de una población cubana.

Materiales y Métodos: Se realiza estudio de caso-control (relación 1:3) en el que se incluyeron 15 niños, con parálisis cerebral congénita, nacidos antes de las 37 semanas de gestación por partos simples en la provincia de Matanzas, Cuba, en el período 1996-2002 (grupo de casos), y 45 niños pretérminos normales nacidos en la misma provincia en igual período de tiempo (grupo control). Se realizó análisis bivariado de riesgo empleando como medida fundamental el cálculo del Odds Ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95%.

Resultados: Los factores de riesgo más fuertemente asociados a la parálisis cerebral en los recién nacidos pretérminos estudiados fueron: el Apgar bajo al quinto minuto [OR 16 (1,6-157,8)], el Apgar bajo al primer minuto [OR 10,8 (1,8-63,6)], la amenaza de parto pretérmino durante el embarazo [OR 9,3(1,9-44,5)], la ventilación mecánica en el período neonatal [OR 9,1(2,3-36,2)], la sepsis neonatal [OR 9,1(2,3-36,2)], la infección neonatal [OR 7,0(1,9-25,3)], la inducción del parto [OR 6,2(1,7-22,7)] y el antecedente de enfermedad materna durante el embarazo [OR 4,1(1,2-14,1)].

Conclusiones: El análisis de factores de riesgo de parálisis cerebral no es un proceso simple pues se trata de un síndrome multicausal. Estos resultados constituyen un acercamiento en la determinación de las causas más frecuentes de esta afección en los niños pretérminos de la población estudiada. Algunos de los factores de riesgo descritos pueden no ser necesariamente causales.

Palabras clave: Parálisis cerebral, factores de riesgo, epidemiología, recién nacido, Atención Primaria de Salud.

INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral (PC) "describe un grupo de desórdenes 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. Las dificultades motoras de la PC se acompañan a menudo, de alteraciones sensoriales, cognitivas, de la comunicación, perceptivas, de conducta, y por un trastorno convulsivo"⁽¹⁾.

En los últimos años existe un interés creciente en desarrollar métodos precoces de diagnóstico y tratamientos más eficaces, entre ellos, las terapias preventivas. No obstante, para el

desarrollo de estas, es necesario conocer primero las causas de PC y sus mecanismos etio-patogénicos, los que todavía no han sido bien elucidados ⁽²⁾.

En la práctica clínica, resulta difícil en un paciente determinar a veces el momento en que ocurrió el daño neurológico causante de la PC, y aún más difícil resulta encontrar una causa única, especialmente, en las congénitas, puesto que en la mayoría de los casos no parece haber un evento causal único, sino más bien una secuencia de eventos causales interdependientes que reciben el nombre de patrones causales ⁽³⁾.

Los estudios epidemiológicos permiten 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, de 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, en afecciones relativamente poco frecuentes como ésta, son difíciles y costosos.

Algunos factores de riesgo son comunes a los recién nacidos de todas las edades gestacionales, mientras que otros se presentan únicamente en los nacidos a término cercanos al término, o en los pretérminos (3 - 6).

Por norma, en los estudios de factores de riesgo se excluyen los niños nacidos de partos gemelares o múltiples debido a fenómenos únicos que ocurren en este tipo de gestación (3, 7, 8). Se excluyen también los niños con defectos del tubo neural, algunas anomalías cromosómicas que históricamente no se han incluido bajo esta etiqueta diagnóstica como las trisomías 13 y 18, y determinados síndromes genéticos (9, 10). Las enfermedades neurológicas progresivas son excluidas por definición, así como los pacientes con diagnóstico de PC de causa adquirida o postneonatal (4).

Las investigaciones etiológicas sobre PC en los últimos 20 años tienen dos vertientes. Una de ellas tiene que ver con la determinación de la relación causal entre asfixia intraparto y PC. La segunda está relacionada con la contribución que pueda tener, a la prevalencia de PC, el aumento de la sobrevivencia de niños extremadamente prematuros o de muy bajo peso al nacer en las tres últimas décadas del pasado siglo y en los años transcurridos del presente, hecho favorecido por el desarrollo de los cuidados intensivos neonatales (11).

Motivados por esta última problemática, este trabajo tuvo como objetivo identificar algunos factores de riesgo de PC en los recién nacidos pretérminos nacidos en la provincia de Matanzas durante el período 1996 - 2002.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de caso control (relación 1:3) para determinar los factores de riesgos prenatales, perinatales y neonatales de PC congénita en la población de estudio. Para ello se realizó un análisis bivariado de la asociación probable de cada variable estudiada con relación a la ocurrencia de PC congénita.

El universo del estudio estuvo integrado por todos los niños pretérminos (edad gestacional <37 semanas) nacidos en la provincia de Matanzas durante el período desde 1996 hasta el 2002, ambos años incluidos.

Los casos con PC de la muestra se obtuvieron a partir de un registro de los reportados de la atención primaria de salud, previa coordinación con la Vicedirección de Asistencia Médica de la Dirección Provincial de Salud de Matanzas, en un período de siete años (Enero 1998 - Diciembre 2004). Posteriormente, los datos fueron evaluados en la Consulta de Neurodesarrollo Infantil del Hospital Ginecoobstétrico Docente Provincial de Matanzas (HGODP-M) y en consulta habilitada con tal objetivo en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente de Colón "Mario Muñoz Monroy", por un neonatólogo y un pediatra con experiencia en el seguimiento del neurodesarrollo en niños de riesgo.

A todos los pacientes evaluados en consulta les fue practicado examen neurológico por el método de Amiel Tison en los menores de tres años y en los mayores de esta edad, por el método convencional (12, 13). Se consideró diagnóstico positivo de PC: trastorno de la función motora, permanente o crónico, de origen en el cerebro o cerebelo, de aparición temprana en la vida (primeros cuatro años de edad postnatal), no debido a enfermedad progresiva reconocida, límite mínimo de edad postnatal de dos años al momento de la evaluación y nacimiento en el período 1996 - 2002 en la provincia de Matanzas. Se excluyeron de este diagnóstico los niños con malformaciones mayores del Sistema Nervioso Central (SNC) del tipo de los defectos del cierre del tubo neural, las trisomías 13, 18 y 21, y los síndromes

genéticos excluidos del diagnóstico de PC por Badawi *et al.* (9).

Se consideró PC congénita todos los casos que cumplieron los criterios mencionados antes y en los que se descartó una causa bien definida de daño cerebral ocurrida en el período postneonatal, es decir, después de los 28 días de edad postnatal independientemente de los antecedentes pre y perinatales.

A partir de la identificación de los casos con PC congénita en los que se corroboró este diagnóstico, se conformaron los dos grupos que integraron la muestra del estudio:

-Casos de estudio pretérminos (EPT): Pacientes con PC congénita nacidos con edad gestacional <37 semanas según fecha de la última menstruación (FUM) (constituido por 15 casos).

-Controles pretérminos (CPT): Niños nacidos vivos, con edad gestacional <37 semanas según FUM, supuestamente normales (no diagnosticados como PC), nacidos de los tres partos posteriores al nacimiento de un niño pretérmino con PC de acuerdo al orden de inscripción en el registro de partos del HGODP-M. En el caso de los niños pretérminos con PC nacidos en otros hospitales, los controles fueron seleccionados del libro de partos del HGODP-M a partir de los tres primeros partos con edad gestacional <37 semanas que se produjeran desde la fecha de nacimiento del caso. En este subgrupo se incluyeron 45 niños.

En el estudio de caso-control se consideró como variable dependiente la PC congénita. Las variables independientes (tabla 1) fueron obtenidas a partir de la revisión de las historias clínicas obstétricas y neonatales, (tanto de los casos como de los controles), de los hospitales de nacimiento de los niños. Fueron también revisadas las historias clínicas de algunos de los pacientes con PC que recibieron atención en otros hospitales de la provincia.

Las variables se seleccionaron de las historias clínicas tal y como fueron señaladas por los médicos de asistencia; sin embargo, vale la pena realizar algunas aclaraciones:

-La clasificación de la hipertensión arterial durante el embarazo siguió los criterios del

Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, vigente en las normas nacionales de Obstetricia y Perinatalogía de Cuba (14).

-Bajo peso para la edad gestacional se consideró todo recién nacido con relación del peso para la edad gestacional por debajo del décimo percentil según curvas de Dueñas *et al.* (15).

-En la presencia de alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, se tuvo en cuenta los resultados obtenidos por el método de auscultación tradicional y por la cardiotocografía. Se consideró bradicardia fetal una frecuencia cardiaca menor de 100 latidos por minuto en el feto.

-En las alteraciones del cordón umbilical y de la placenta se tuvo en cuenta sólo las recogidas al examen macroscópico.

-En eventos agudos del cordón se incluyó el prolapso, laterocidencia y ruptura del mismo en el momento del parto.

-En el diagnóstico de corioamnionitis se tuvo en cuenta criterios clínicos y de laboratorio clínico.

-Infección neonatal se consideró cualquier infección mayor localizada sin signos de sepsis sistémica y como sepsis neonatal, las infecciones mayores con o sin focalización, pero con signos clínicos de sepsis sistémica sin considerar, tanto en una como en otra, la presencia de cultivos microbiológicos positivos.

-En la infección del SNC se tuvo en cuenta la presencia de crecimiento bacteriano en el cultivo del líquido cefalorraquídeo.

-Bajo el término encefalopatía neonatal se agrupó la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica, encefalopatía neonatal no asfíctica o convulsiones neonatales de cualquier origen.

-Ictericia no fisiológica fue la de comienzo en las primeras 24 horas de vida, con cifras de bilirrubina sérica mayores de 15 mg/dl en cualquier momento.

Con la información recogida se conformó una base de datos utilizando el sistema EXCEL del Programa Microsoft Office 2003 y los cálculos se realizaron por medio del paquete estadístico SPSS, versión 12.0. Para la determinación de niveles de asociación entre las variables estudiadas como posibles factores de riesgo de PC, se calculó el Odds Ratio (OR) o Razón de

Tabla 1. Variables analizadas en el análisis bivariado de riesgo de parálisis cerebral en niños pretérminos. Matanzas, Cuba, 1996-2002

Factores prenatales	Factores perinatales	Factores neonatales
-Edad materna (>35 ó <18) al inicio del embarazo	-Peso al nacer:	-Infección neonatal
-Sexo del neonato (M vs. F)	a) <2 500 g	-Sepsis neonatal
-Antecedente familiar de enfermedad neurológica	b) ≥4 000 g	-Infección del Sistema Nervioso Central
-Enfermedad materna antes y durante la gestación	c) <2 500 y ≥4 000 g	-Apnea
-Hipertensión arterial materna de cualquier tipo	d) <1 500 g	-Ventilación mecánica
-Hipertensión arterial tipo I (preeclampsia)	-Edad gestacional: <34 semanas	-Duración de la ventilación mecánica
-Hipertensión arterial tipo II (crónica) y III (crónica + preeclampsia)	-Bajo peso para la edad gestacional	-Encefalopatía hipóxico-isquémica
-Amenaza de aborto	-Conteo de Apgar primer minuto de 0-6	-Convulsiones neonatales
-Amenaza de parto pretérmino	-Conteo de Apgar quinto minuto de 0-6	-Encefalopatía neonatal no asfíctica
-Empleo de hormonas tiroideas durante el embarazo	-Presentación no cefálica	-Encefalopatía neonatal de cualquier origen
-Uso de Sulfato de Magnesio durante el parto o embarazo	-Parto instrumentado	-Dificultad respiratoria en periodo neonatal
-Infección cervico-vaginal durante el embarazo	-Parto por cesárea	-Síndrome de dificultad respiratoria neonatal (Enfermedad de Membrana Hialina)
-Fiebre >38 °C en el embarazo	-Parto distócico	-Broncoaspiración de Líquido Amniótico Meconial
-Infección urinaria en el embarazo	-Cesárea urgente	-Hipertensión Pulmonar Neonatal
-Malformaciones congénitas fuera del Sistema Nervioso Central en el niño	-Alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal	-Neumotórax
	-Bradicardia fetal	-Ictericia no fisiológica
	-Desaceleraciones tardías	
	-Líquido amniótico meconial	
	-Alteraciones del cordón umbilical	
	-Circulares apretadas	
	-Eventos agudos del cordón (prolapso, laterocidencia, rotura)	
	-Alteraciones de la placenta	
	-Placenta previa	
	-Uso de oxitocina	
	-Inducción del parto	
	-Rotura prematura de membranas >24 horas	
	-Corioamnionitis clínica	

Fuente: Historias clínicas de niños con PC

Disparidad y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

RESULTADOS

- Factores prenatales de riesgo

Como se puede apreciar en la tabla 2, la edad materna ≥35 años se asoció a un mayor riesgo de PC aunque no de forma significativa. En este trabajo, el sexo masculino no se asoció a mayor riesgo de PC. La relación entre el ante-

cedente de enfermedad en la madre, antes y durante la gestación y el riesgo de PC, fue estadísticamente significativa. Ni la hipertensión arterial en ninguno de sus tipos, ni la amenaza de aborto durante el embarazo, se asociaron a PC en los niños estudiados. Sin embargo, el antecedente de amenaza de parto pretérmino durante el embarazo, sí se asoció significativamente a esta afección. En forma parecida, el uso de Sulfato de Magnesio en la madre, se asoció a un incremento de 6 veces en el riesgo

de PC en los niños, pero no en forma significativa. Por su parte, la infección vaginal durante el embarazo, se asoció en este estudio a PC aunque no significativamente desde el punto de vista estadístico.

- Factores perinatales de riesgo

De las variables perinatales analizadas sólo se asociaron significativamente a mayor riesgo de PC, el puntaje de Apgar de 0-6 al primer y al quinto minuto de vida y la inducción del parto (tabla 3). En general el uso de oxitocina, aunque se asoció a mayor riesgo, este no fue estadísticamente significativo. Ni los pesos <2 500 y \geq 4 000 g analizados en conjunto, así como tampoco el peso <2 500 g ni el bajo peso para la edad gestacional, se asociaron a mayor riesgo de PC en los sujetos de estudio. La cesárea urgente, el líquido amniótico meconial, la rotura prematura de membranas >24 horas y la

corioamnionitis clínica, se asociaron a un riesgo ligeramente mayor de PC pero no estadísticamente significativo.

- Factores neonatales de riesgo

De las variables analizadas como posibles factores de riesgo en este periodo, la sepsis neonatal, la ventilación mecánica y la infección neonatal se asociaron a la ocurrencia de PC de forma estadísticamente significativa (tabla 4). La duración de la ventilación mecánica por más de 144 horas se asoció a un riesgo discretamente más elevado de PC, pero no significativo. Asimismo, la dificultad respiratoria de cualquier causa en el período neonatal no se asoció a PC.

No se presentó ningún caso con encefalopatía ni convulsiones entre los controles en este periodo, por lo que no se pudo hallar el OR para estas variables. No obstante, las convulsiones estuvieron presentes en la tercera parte de los

Tabla 2: Asociaciones entre factores de riesgo prenatales y parálisis cerebral congénita en niños pretérminos estudiados, según análisis bivariado. Matanzas, Cuba, 1996-2002

Factores prenatales	Caso n=15	Control n=45	OR	IC 95 %
Edad Materna \geq 35 años	2	4	1,6	0,3 - 9,6
Edad Materna <18 años	0	3	-	-
Sexo masculino	9	26	1,1	0,3 - 3,6
Antecedente familiar de enfermedad neurológica	2	0	-	-
Enfermedad materna	9	12	4,1	1,2 - 14,1
Hipertensión arterial	5	12	1,4	0,4 - 4,9
Preeclampsia (I)	3	8	1,2	0,3 - 5,1
Hipertensión arterial crónica (II y III)	2	4	1,6	0,3 - 9,6
Amenaza de aborto	1	2	1,5	0,1 - 18,2
Amenaza parto pretérmino	6	3	9,3	1,9 - 44,5
Uso de Sulfato de Magnesio	2	1	6,8	0,6 - 80,7
Infección vaginal en el embarazo	5	5	4,0	0,9 - 16,6

Fuente: Historias clínicas maternas y neonatales de los hospitales de nacimiento de los niños estudiados.

Tabla 3: Asociaciones entre factores de riesgo perinatales y parálisis cerebral congénita en niños pretérminos estudiados, según análisis bivariado. Matanzas, Cuba, 1996-2002.

Factores perinatales	Caso n=15	Control n=45	OR	IC 95 %
Peso <2 500 y \geq 4 000g	8	21	1,3	0,4 - 4,2
Peso <2 500 g	8	21	1,3	0,4 - 4,2
Bajo peso para la edad gestacional	2	5	1,2	0,2 - 7,1
Apgar 1 min. 0-6	5	2	10,8	1,8 -63,6
Apgar 5 min. 0-6	4	1	16,0	1,6 -157,8
Parto instrumentado	3	0	-	-
Cesárea urgente	3	4	2,6	0,5 -13,1
Uso de oxitocina	8	12	3,1	0,9 - 10,5
Inducción del parto	8	7	6,2	1,7 - 22,7
Alteración de la frecuencia cardiaca fetal	2	0	-	-
Bradycardia fetal	2	0	-	-
Líquido amniótico meconial	3	3	3,5	0,6 -19,6
Circulares apretadas	0	2	-	-
Eventos agudos del cordón	1	0	-	-
Rotura prematura de membranas >24 horas	8	14	2,5	0,8 - 8,4
Corioamnionitis clínica	5	8	2,3	0,6 - 8,6

Fuente: Historias clínicas obstétricas y neonatales de los casos de estudio y controles.

niños pretérminos con PC.

Comparativamente, la sepsis neonatal se asoció a un riesgo mayor de PC con respecto a la infección neonatal.

No fue posible realizar el análisis de riesgo de PC para algunas causas específicas de dificultad respiratoria neonatal como la enfermedad de membrana hialina, la broncoaspiración de líquido amniótico meconial, la hipertensión pulmonar primaria neonatal y el neumotórax, debido a la presencia de ceros en algunas de las celdas. No se presentó ningún caso con ictericia fisiológica agravada en ninguno de los dos grupos estudiados.

DISCUSIÓN

Se informa en otros estudios la asociación de

la PC con la edad materna elevada así como con el sexo masculino (2, 16, 17). No obstante, en esta investigación tales asociaciones no fueron significativas.

El antecedente de enfermedad en la madre antes y durante la gestación, se asoció a mayor riesgo de PC. Al parecer, aunque los métodos clínicos de puntaje de riesgo para asfixia (basados en factores de riesgo presentes antes y durante el embarazo) no han resultado útiles en la predicción de la misma, la presencia de una o más enfermedades en la madre antes y durante el embarazo identifican un grupo de mayor riesgo de ocurrencia de PC entre los niños nacidos prematuramente (18).

En este estudio, la hipertensión arterial en la madre pudo no haber estado asociada significativamente con PC debido a la escasez de la

Tabla 4: Asociaciones entre factores de riesgo neonatales y parálisis cerebral congénita en pacientes estudiados, según análisis bivariado

Factores neonatales	Caso n=15	Control n=45	OR	IC 95 %
Infección neonatal	10	10	7,0	1,9 - 25,3
Sepsis neonatal	8	5	9,1	2,3 - 36,2
Ventilación Mecánica	8	5	9,1	2,3 - 36,2
Duración de la ventilación por más de 144h	1	2	1,5	0,1 - 18,2
Convulsiones neonatales	5	0	-	-
Encefalopatía neonatal de cualquier origen	6	0	-	-
Dificultad respiratoria neonatal	3	9	1,0	0,2 - 4,3

Fuente: Historias clínicas maternas y neonatales de hospitales de nacimiento de los niños estudiados.

muestra. Igualmente, pudo haber obedecido al efecto provocado por la selección de los controles pareados según edad gestacional en los estudios de PC, en recién nacidos pretérminos, en los que usualmente se toman también como controles recién nacidos pretérminos (5). Este hecho puede introducir sesgos, ya que los controles seleccionados son, por sí mismos, un grupo de la población general de neonatos que presentan un riesgo incrementado de este síndrome debido a que, los efectos adversos antenatales y perinatales, son más comunes entre los pretérminos, que entre los controles a término. Por tanto, no cumplen su papel de controles en este tipo de estudio, pudiendo dar la apariencia de que la preeclampsia, por ejemplo, sea un factor protector de PC en este grupo de edad gestacional. En otros trabajos consultados se destaca la asociación de la hipertensión inducida por el embarazo y la preeclampsia con PC, particularmente en niños nacidos a término (3, 5).

Se ha reconocido como factor de riesgo de PC, la amenaza de la pérdida fetal, al igual que el trabajo de parto pretérmino espontáneo en niños muy pretérminos, lo que también se

corroboró en este estudio (19, 20).

Se investiga la relación del Sulfato de Magnesio con PC, debido a un supuesto efecto protector de este, contra dicha afección en niños pretérminos. No obstante, los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos randomizados son controvertibles. El primero de ellos, fue llevado a cabo en mujeres en trabajo de parto pretérmino que no presentaban preeclampsia. A los 15 meses de inicio del estudio, el ensayo tuvo que ser suspendido debido a un exceso de muertes pediátricas en los hijos de las mujeres tratadas. En el segundo trabajo, se incluyen embarazadas con edad gestacional menor de 30 semanas cuyo parto se esperaba que ocurriera en 24 horas, observándose una menor frecuencia de mortalidad pediátrica, PC en los sobrevivientes y la combinación de ambos resultados adversos en los niños a los dos años de edad corregida, aunque ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa (21).

Resulta de particular interés la revisión sistemática de la base de datos Cochrane por Crowther *et al.* en el año 2002, a través de la que se demuestra que el Sulfato de Magnesio no es efectivo como tocolítico y sí se ha asociado a

un riesgo mayor de muerte fetal y pediátrica en los niños intraútero expuestos, recomendándose investigar con cautela los efectos en la mortalidad y morbilidad a corto y largo plazo de cualquier otro régimen de dosis terapéuticas (22). Por su parte, Mittendorf *et al.* tratan de explicar la alta prevalencia de lesiones cerebrales y la mayor frecuencia de mortalidad en niños pretérminos expuestos a altas dosis de Sulfato de Magnesio durante el trabajo de parto pretérmino. Ellos encuentran niveles circulantes elevados de magnesio iónico al momento del parto en suero de madres e hijos, los que se asocian a hemorragia intraventricular durante el periodo neonatal y a relaciones entre la hemorragia intraventricular y el desarrollo de vasculopatía lentículo-estriada, una lesión mineralizante del tálamo y los ganglios basales. Esta, a su vez, se asocia, a la exposición a 50 gramos o más de Sulfato de Magnesio empleado como tocolítico durante el trabajo de parto pretérmino, explicación que sustenta el exceso de muertes pediátricas que provocó el fallo del ensayo MagNET (23).

Los resultados encontrados en este estudio sirven de apoyo a los hallazgos antes mencionados acerca del efecto adverso del Sulfato de Magnesio administrado a las madres durante el trabajo de parto pretérmino. De cualquier manera, se requiere una muestra mayor para determinar con precisión la significación estadística de estos resultados.

Se asocia a daño de la sustancia blanca cerebral, la exposición a infecciones maternas durante el embarazo incluyendo las infecciones del tracto urinario (4). Las infecciones vaginales en el embarazo constituyeron un factor de riesgo de PC en la población estudiada, aunque se necesitaría de un tamaño de muestra mayor para corroborar que los hallazgos son estadísticamente significativos.

La asociación tan fuerte entre el Apgar bajo y mayor riesgo de PC tanto al primero como al quinto minuto, podría indicar que causas perinatales asociadas a éste (como la asfixia intraparto o las infecciones), fueran una causa frecuente de PC o que los niños con esta afección nacieran deprimidos, con mayor frecuencia, que los

niños sin PC porque estuvieran dañados neurológicamente antes del parto. Otra posibilidad podría ser que, como consecuencia del Apgar bajo, se produzcan otros eventos que se asocian a mayor riesgo de PC (infecciones adquiridas, convulsiones, ventilación mecánica, etc.). Coincidiendo con lo informado por otros autores, resulta interesante el hecho de que el Apgar bajo en los primeros cinco minutos después del nacimiento haya tenido una asociación tan significativa con PC en este estudio (3, 24). No obstante, se conoce que la puntuación de Apgar de 0-3 más allá de los 10 minutos, es la que predice con mayor certeza un resultado neurológico adverso o mortalidad (25).

De acuerdo a los resultados obtenidos, la asociación entre la inducción del parto y PC en los niños pretérminos, suscita varias interrogantes cuyas respuestas van más allá de los objetivos propuestos en este trabajo. Es posible que la inducción del parto antes del término aumente la probabilidad de ocurrencia de hemorragia peri-intraventricular o leucomalacia periventricular, lo que es biológicamente plausible dado que, durante las contracciones uterinas, se pueden producir variaciones en el flujo sanguíneo cerebral asociadas a cualquiera de estas dos lesiones. Pero durante el período estudiado no se realizaba ultrasonografía cerebral de rutina en las salas de Neonatología de la provincia, por lo que esta posibilidad no es demostrable. Puede ser también que ello se deba a la manera en la que se realizó la inducción (si fue con la técnica adecuada, empleando bombas de infusión y con un control cardiotocográfico estricto). Otras posibles explicaciones pudieran no estar relacionadas con la inducción del parto, sino con las causas que condicionaron la misma o con otras situaciones originadas a partir de ella (mayor manipulación durante el parto, infección, mayor posibilidad de depresión al nacer y de recibir reanimación, ventilación mecánica, expansores de volumen, etc.). El hecho que la asociación con PC haya sido significativa sólo en la inducción del parto y no con el uso de oxitocina en sentido general (cualesquiera que fuesen sus indicaciones), indica que los efectos encontrados

dependen más de la dosis, duración o modo de empleo de la sustancia, que de los efectos de la hormona en sí.

Se encontró en este estudio que la presencia de meconio en el líquido amniótico se asoció a algún aumento en el riesgo de daño neurológico en el recién nacido pretérmino, aunque no de forma estadísticamente significativa. De igual manera, la asociación de corioamnionitis con PC resultó débil, al igual que la asociación con la ruptura prematura prolongada de membranas, que también ha sido comentada en la literatura (26, 27).

La infección y la sepsis neonatal son importantes factores de riesgo de PC reconocidos desde hace más de una veintena de años. La sepsis neonatal es un factor de riesgo común para dos de los mecanismos etiopatogénicos involucrados a manera de hipótesis en la génesis de la PC: el daño neuronal mediado directamente por citocinas y el daño cerebral secundario a la isquemia. Durante la sepsis neonatal, se producen hipotensión y coagulación intravascular diseminada que pueden causar daño isquémico al cerebro. Se cree que la activación de los factores de la coagulación podría contribuir a la ocurrencia de daño a la sustancia blanca cerebral al potenciar la respuesta inflamatoria (28, 29).

La infección neonatal localizada causa con menor frecuencia trastornos hemodinámicos, por lo que el hallazgo en este estudio de que se asocie a PC significativamente, apoya indirectamente la hipótesis del daño cerebral por citocinas, aunque no niega la hipótesis del daño isquémico, atendiendo a que la asociación sepsis neonatal-PC resultó más fuerte que la asociación infección neonatal-PC.

La dificultad respiratoria en el período neonatal constituye una de las alteraciones más frecuentes en el recién nacido pretérmino, por lo que es posible que identifique un grupo de mayor riesgo de PC, aunque no se haya comportado como tal en este trabajo. Esto se justifica por el efecto de la selección de los controles según la edad gestacional en este grupo de niños, comentado antes con relación a la hipertensión arterial materna.

La ventilación mecánica prolongada es otro de los factores de riesgo identificados en recién nacidos pretérminos, aunque en este trabajo, esta relación no fue estadísticamente significativa (3). Sin embargo, paradójicamente, la ventilación mecánica, independientemente de su duración, se asoció en el presente estudio a PC. Es posible que tal relación no sea causal, sino producto de coincidencias debido a que, como se plantea por otros autores, la ventilación mecánica se asocia a otros factores de riesgo (21, 30). En un estudio realizado hace algunos años en recién nacidos de muy bajo peso, la ventilación mecánica se asocia a un por ciento mayor de secuelas del neurodesarrollo aunque no significativamente; no obstante, estos niños con frecuencia tenían una puntuación de Apgar bajo al nacer (31). En un estudio reciente realizado por los propios autores de este trabajo se observa que (según sendos análisis bivariados de riesgo, realizados en niños a término y de todas las edades gestacionales), la ventilación mecánica parece asociarse a mayor riesgo de PC. No obstante, dichos resultados no se corroboraron cuando los datos fueron sometidos a un análisis de regresión logística múltiple (resultados no publicados). Lamentablemente, el tamaño muestral utilizado en este estudio, no permitió realizar un análisis multivariado de riesgo.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo más fuertemente asociados a la PC en los recién nacidos pretérminos nacidos en la provincia de Matanzas en el período 1996-2002 fueron en orden descendente: el Apgar bajo al quinto y al primer minuto, la amenaza de parto pretérmino, la ventilación mecánica, la sepsis neonatal, la infección neonatal, la inducción del parto y el antecedente de enfermedad materna durante el embarazo.

Los factores de riesgo de mayor fuerza de asociación pertenecen al período perinatal y neonatal, lo que no debe interpretarse como que son éstas las principales causas de parálisis cerebral en los niños estudiados. Al ser dicho factores los más próximos, son los que pueden mostrar los

Odds Ratios más elevados y pueden en muchas ocasiones constituir tan sólo el último golpe para producir un daño al cerebro que pudo haber comenzado antes de la concepción o durante el embarazo. La parálisis cerebral es un síndrome multi-etiológico, en el que pueden actuar varias causas en diferentes momentos por cada paciente individual. De este modo, algunos de los factores de riesgo determinados por análisis bivariado en esta investigación, como la ventilación mecánica neonatal, puede que no constituyan factores causales primarios de esta entidad clínica, sino factores de riesgo asociados a ellos. No obstante, la muestra utilizada no permitió realizar un análisis multivariado.

El estudio de los factores de riesgo de parálisis cerebral en los niños pretérminos, no es tan

simple. De todos modos, este trabajo constituye un acercamiento para la determinación de los factores más frecuentemente asociados a este síndrome, que pudiera servir como punto de referencia para otros países del área geográfica, así como contribuir a identificar, en esta región del país, hacia dónde deben dirigirse las medidas de prevención de la parálisis cerebral en el niño nacido prematuramente.

Agradecimientos: Al Ingeniero Alfredo Salaberrí Lorenzo, por la ayuda brindada en la preparación del manuscrito en formato electrónico.

BIBLIOGRAFÍA

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. Legido A, Katsetos CD. Parálisis cerebral: nuevos conceptos etiopatogénicos. *Rev Neurol.* 2003;36(2):157-65.
3. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother.* 2003;49(1):7-12.
4. 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.
5. 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.
6. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard. Disabil Res Rev.* 2002;8(3):146-50.
7. Pharoah POD. Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin Perinatol.* 2006;33(2):301-13.
8. Pharoah POD. Neurological outcome in twins. *Semin Neonatol.* 2002;7(3):223-30.
9. Badawi N, Watton 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. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr.* 1999;11(6):487-91.
11. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(12):816-24.
12. Amiel-Tison C. Neuromotor status. En: Taeusch HW, Yogman MW, editores. *Follow-up Management of the High-Risk Infant.* Boston, MA: Litle, Brown & Company; 1987.p.115-26.
13. Haslam RHA. El sistema nervioso. Valoración neurológica. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin RM, Nelson WE, editores. *Tratado de Pediatría. 15ª Edición. Vol III.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1998. p.2073-85.
14. Colectivo de autores. *Manual de Diagnóstico y Tratamiento en Obstetricia y Perinatología.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1997.
15. Porto AS, González MV, Santurio AM, Domínguez F. Neonatología. Cap 34. En: De la Torre Montejo E, Pelayo González-Posada EJ, editores. *Pediatría. Tomo I [on line].* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. [Citado 24 febrero 2007]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatría_tomoi/partevii_cap34.pdf
16. Stanley FJ, Blair E, Alberman E. *Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways.* Clinics in Developmental Medicine. No 151. London: Mac Keith Press; 2000.
17. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(9):633-40.
18. Low J. Intrapartum fetal surveillance. Is it Worthwhile? *Obstet & Gynecol Clin North Am.* 1999;26(4):725-39.
19. Davis DW. Review of Cerebral Palsy, Part II: Identification and Intervention. *Neonatal Netw.* 1997;16(4):19-25.
20. Livinec F, Ancel PY, Marret S, Arnaud C, Fresson J, Pierrat V, et al. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very pre-term singletons and twins. *Obstet Gynecol.* 2005;105(6):1341-7.
21. Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(2):117-25.

22. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD 001060.
23. Mittendorf R, Dammann O, Lee KS. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol.* 2006;26(1):57-63.
24. Stelmach T, Pisarev H, Talvik T. Ante- and perinatal factors for cerebral palsy: case-control study in Estonia. *J Child Neurol.* 2005;20(8):854-60.
25. Hankins GDV, Speer M. Defining the Pathogenesis and Pathophysiology of Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(3):628-36.
26. González de Dios J. Definición de asfisia perinatal en la bibliografía médica: necesidad de un consenso. *Rev Neurol.* 2002;35(7):628-34.
27. 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.
28. O'Shea TM. Cerebral Palsy in Very Preterm Infants: New Epidemiological Insights. *Ment Retard Disabil Res Rev.* 2002;8(3):135-45.
29. Leviton A, Dammann O. Coagulation, inflammation, and the risk of neonatal white matter damage. *Pediatr Res.* 2004;55(4):541-5.
30. 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.
31. Robaina CG, Ruiz TY, Domínguez DF, Roca MC, Riesgo RS, Berdayes MJD. Neurodesarrollo en recién nacidos ventilados con menos de 1 500 gramos. *Rev Cubana Pediatr [Publicación periódica en línea]* 2000;72(4):267-74. [Citado 21 febrero 2007]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?>

Risk factors for cerebral palsy in preterm newborn. Matanzas, Cuba.

Abstract:

Objective: To identify some risk factors for cerebral palsy in preterm newborns in a Cuban population.

Methods: A case-control study was carried out (relation1:3) that included 15 neonates with congenital cerebral palsy, born before 37 weeks of gestation by simple delivery in Matanzas, Cuba from 1996-2002 (cases' group) and 45 normal preterm infants born in the same place and period (control group). A risk-bivaried analysis was carried out using Odds Ratio (OR) calculation and its confidence's intervals to 95%.

Results: The risk factors more highly associated to cerebral palsy in the preterm newborns studied were: Low Apgar at five minute OR 16 (1.6-157.8), low Apgar at one minute OR 10.8 (1.8-63.6), threat preterm birth during pregnancy (OR 9.3 (1.9-44.5), mechanic ventilation during the neonatal period OR 9.1 (2.3-36,2), neonatal sepsis OR 9.1 (2.3-36,2), neonatal infection OR 7.0 (1.9-25.3), labor induced OR 6.2 (1.7-22.7) and the maternal disease during pregnancy OR 4.1 (1.2-14.1).

Conclusions: Risk factor analysis for cerebral palsy is not a simple process because it's a multicausal syndrome. These results come to be an approach to establish the most frequent causes of this condition in preterm newborn in the population studied. Some of the risk factors described in this paper, might or might not be the cause of this disorder.

Key words: Cerebral palsy, risk factors, epidemiology, newborn, Primary Health Care.

Dirección para la correspondencia:

Dr. Gerardo R. Robaina Castellanos,
Servicio de Neonatología, Hospital Ginecobstétrico Docente Provincial de Matanzas
"Julio Rafael Alfonso Medina",
Calle Santa Cristina entre Unión y Santa Cecilia, Versalles, Matanzas, Cuba. CP 40100.
E-mail: grcastellanos.mtz@infomed.sld.cu

Recibido: 9 de enero de 2008

Aprobado tras revisión: 8 de abril de 2008