

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE MATANZAS  
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**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.

**GERARDO ROGELIO ROBAINA CASTELLANOS**

**Matanzas  
2009**

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE MATANZAS  
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**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.

Autor: Prof. Aux., Dr. GERARDO ROGELIO ROBAINA CASTELLANOS

Tutor: Prof. Tit., Dr. C. Fernando Domínguez Dieppa

**Matanzas  
2009**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al culminar esta investigación, fruto de más de una década de trabajo, agradezco a todas las personas e instituciones que nos han apoyado en su realización:

En primer lugar, a la Dra. Solangel Riesgo Rodríguez, colaboradora y esposa, que se ha comportado a la altura de lo esperado durante este período de sacrificios personales en aras de materializar un sueño.

Al Ing. Alfredo Salaberri Lorenzo, por su incondicional apoyo en la conformación de la base de datos, mecanografía e impresión del trabajo final y otros documentos.

Al Dr. C. Fernando Domínguez Dieppa, tutor de este trabajo, quien nos inició en el estudio del neurodesarrollo infantil y continúa siendo nuestro guía más cercano en esta materia.

A la Dra. C. María Hernández Díaz por su asesoramiento en el análisis estadístico de los datos.

A la Dra. Yordanska Ordóñez Smith, por su colaboración en la evaluación clínica de algunos de los pacientes.

A las compañeras de la biblioteca del policlínico de Versalles en Matanzas, al igual que a nuestros amigos Alex, Yusleidys, Juan Carlos y Susana.

A todos los amigos que nos han estimulado siempre a seguir adelante, y muy especialmente a nuestra familia.

A mis padres.

## SÍNTESIS

Introducción: Los estudios epidemiológicos sobre parálisis cerebral (PC) constituyen una fuente de hipótesis etiológicas. En Cuba no se recogen antecedentes de tales estudios. Objetivos: Determinar la prevalencia e identificar factores de riesgo de PC en una población de niños cubanos. Material y método: Se realizó un estudio en tres etapas. La primera constituyó básicamente un estudio de prevalencia en una población de 58 966 nacidos vivos durante el período 1996-2002 en la Provincia de Matanzas. En la segunda se identificaron los factores de riesgo de PC congénita según análisis de regresión logística, y en la tercera se determinaron las frecuencias de asfixia perinatal y encefalopatía neonatal en estos niños. Resultados: La prevalencia de PC fue de 1,81 por 1 000 nacidos vivos. Sus factores de riesgo más importantes fueron: Apgar bajo al 5to minuto, sepsis neonatal, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, antecedente familiar de enfermedad neuropsiquiátrica y amenaza de aborto. La tasa estimada de asfixia intraparto primaria más PC fue de 1 por 10 000 nacidos vivos. Conclusiones: Las causas más frecuentes de PC en la población estudiada son las perinatales-neonatales, aunque no es la asfixia intraparto primaria una causa frecuente, sino otras asociadas a depresión al nacer, como las sepsis neonatales.

## ÍNDICE

	Pág.
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>8</b>
2.1. Definición de parálisis cerebral	9
2.2. Clasificaciones	12
2.3. Diagnóstico	15
2.4. Epidemiología de la PC	17
2.4.1. Frecuencia	17
2.4.2. Enfoque multicausal y otros enfoques	20
2.4.3. Factores de riesgo de PC	25
Factores de riesgo antes del embarazo	26
Factores de riesgo durante el embarazo	28
Factores de riesgo intranatales	34
Factores de riesgo durante el período neonatal	38
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>43</b>
3.1. Diseño	44
3.2. Fuentes de datos de la investigación	44
3.3. Precisión de las evaluaciones y fiabilidad de los instrumentos de recolección de datos	47
3.4. Marco y sujetos	48
3.5. Manejo de datos	51
3.6. Procesamiento estadístico	53
3.7. Consideraciones éticas	55

<b>4. RESULTADOS</b>	<b>57</b>
<b>4.1. Prevalencia de PC en Matanzas</b>	<b>58</b>
<b>4.2. Factores de riesgo de PC en la población estudiada</b>	<b>75</b>
<b>4.2.1. Factores antenatales</b>	<b>75</b>
<b>4.2.2. Factores intranatales</b>	<b>77</b>
<b>4.2.3. Factores neonatales</b>	<b>77</b>
<b>4.3. Prevalencia de asfixia perinatal y encefalopatía neonatal en los niños con PC congénita de la población estudiada</b>	<b>78</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>80</b>
<b>5.1. Análisis de la prevalencia de PC en Matanzas</b>	<b>81</b>
<b>5.2. Análisis de factores de riesgo de PC</b>	<b>94</b>
<b>5.2.1. Factores antenatales de riesgo</b>	<b>96</b>
<b>5.2.2. Factores intranatales de riesgo</b>	<b>98</b>
<b>5.2.3. Factores neonatales de riesgo</b>	<b>101</b>
<b>5.2.4. Factores de riesgo de los períodos antenatal, intranatal y neonatal analizados en conjunto</b>	<b>103</b>
<b>5.3. Análisis de la prevalencia de asfixia perinatal y encefalopatía neonatal en los niños con PC congénita</b>	<b>109</b>
<b>6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>111</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>115</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>141</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1. INTRODUCCIÓN.**

Las discapacidades del desarrollo son condiciones crónicas que se manifiestan inicialmente en los primeros 18 años de edad y que resultan en daño a la salud física, mental, cognición, lenguaje o auto cuidado (1). Dentro de ellas se encuentra la parálisis cerebral (PC), la cual es una discapacidad seria, con excepción de sus formas ligeras, y la más frecuente discapacidad física de la niñez, que ha servido como prototipo en el estudio de este grupo de condiciones (2,3,4,5).

La PC “describe un grupo de trastornos del desarrollo del movimiento y la postura, causantes de limitación de la actividad, que se atribuyen a trastornos no progresivos que ocurrieron en el cerebro fetal o infantil en desarrollo. Los trastornos motores de la PC se acompañan a menudo de trastornos sensoriales, cognitivos, de la comunicación, perceptivos y/o de conducta, y/o por un trastorno convulsivo” (6).

La prevalencia global de PC se encuentra entre 2 y 3 por cada 1000 nacidos vivos según estudios realizados en las últimas cuatro décadas (3,6,7,8,9), con algunos reportes cercanos a 1,5 por cada 1 000 (7,10,11,12).

En términos económicos es ésta una condición que demanda grandes recursos a la sociedad, siendo estimados los costos económicos directos e indirectos de por vida en personas con esta discapacidad nacidas en los Estados Unidos en el año 2000 en 11,5 billones de dólares, al precio del dólar en el año 2003, con un costo promedio por persona de 921 000 dólares (1).

Más allá de los costos económicos está el impacto que presenta esta discapacidad en el desarrollo global del niño, en su calidad de vida y en la de su familia. A las limitaciones funcionales en las esferas descritas en la definición se

unen las dificultades en la alimentación, salivación, trastornos gastrointestinales y emocionales, además de otras limitaciones en la actividad, como por ejemplo, en el desempeño escolar, y restricciones en la participación social (5,13,14,15,16). Se ha visto que la presencia de un niño con discapacidad puede influir negativamente en algunos aspectos de la vida familiar como la incorporación de la madre al trabajo, la unión conyugal de los padres y la percepción de los familiares de su propia calidad de vida (16,17). Es por ello que se insiste en el abordaje multidisciplinario del tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente (13,18).

Los nuevos métodos de tratamiento de los trastornos primarios y de las complicaciones de este grupo de pacientes han posibilitado el aumento de sus expectativas de vida, con una morbilidad y mortalidad mayor en la edad adulta debidas a afecciones crónicas; pero además enfrentando factores ambientales negativos como son las barreras de la comunidad, con servicios que aún no se encuentran lo suficientemente preparados para satisfacer las necesidades de esta población en su adaptación a la vida (13,15).

Conociendo la connotación que a nivel individual, familiar, económico y social tiene la PC, resulta más fácil comprender el interés creciente que ha existido en los últimos años en desarrollar métodos precoces de diagnóstico y tratamientos más eficaces, entre ellos, las terapias preventivas. Pero para el desarrollo de las mismas es necesario conocer primero las causas de PC y sus mecanismos etiopatogénicos (19), los que todavía no han sido bien elucidados.

La PC se clasifica en congénita o adquirida, de acuerdo al momento de ocurrencia del daño cerebral. La congénita es aquella en la que la lesión ocurre en el período antenatal, natal o neonatal; mientras que la adquirida (llamada también postneonatal) es la que se origina por afecciones que dañan el cerebro inmaduro después del primer mes y durante los primeros años de edad postnatal (3,19,20,21,22,23,24) (ver Anexo 1).

En la práctica clínica resulta difícil a veces determinar el momento en que ocurrió el daño neurológico causante de la PC ante un paciente individual, y aún más difícil resulta encontrar una causa única, especialmente en las parálisis cerebrales 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 han recibido el nombre de patrones causales (3,25).

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

Algunos factores de riesgo son comunes a los recién nacidos de todas las edades gestacionales, mientras otros se presentan únicamente en los nacidos a término y cercanos al término, o en los pretérminos (3,26,27,28).

Por norma, en los estudios de factores de riesgo se excluyen los niños nacidos de partos gemelares o múltiples, por fenómenos únicos que ocurren en este tipo de gestación (3,29,30,31). Se excluyen también los niños con defectos del tubo neural (2,20), algunas anomalías cromosómicas como las trisomías 13 y 18, y determinados síndromes genéticos (20,32). Las enfermedades neurológicas progresivas son excluidas por definición, así como los pacientes con diagnóstico de PC de causa adquirida o postneonatal (2,20,26).

Es importante realizar una evaluación exhaustiva y un seguimiento adecuado de cada paciente con una posible PC, ya que se han descrito trastornos neurológicos degenerativos genéticos o metabólicos de evolución lentamente progresiva que pueden ser erróneamente incluidos bajo este término, lo cual pudiera tener implicaciones en cuanto a terapéutica y pronóstico (19,22,33).

A partir de los datos obtenidos en investigaciones epidemiológicas sobre factores de riesgo de PC y de estudios experimentales en animales de laboratorio se han construido diferentes modelos teóricos sobre la etiopatogenia de la PC (19,34,35,36). En ello han jugado un papel importante los estudios de prevalencia de este grupo de trastornos y de sus tendencias a través de los años. El estudio de las tendencias, además de constituir una fuente para la creación de hipótesis etiológicas sobre PC congénita, provee evidencias para la comprobación de las hipótesis etiológicas existentes y permite trazar estrategias para la prevención de las parálisis postneonatales o adquiridas (37).

Sin embargo, estos estudios han confrontado serias dificultades. La primera ha sido la ausencia de criterios estandarizados para la inclusión de pacientes bajo el término de PC, ya que las definiciones y clasificaciones han resultado imprecisas para tales propósitos (32,37,38,39,40). La segunda se refiere precisamente a lo difícil que resulta la obtención de datos a nivel poblacional para el cálculo de tasas en el transcurso de años (38), particularmente en países subdesarrollados que no cuentan con sistemas confiables para la recogida de la información, lo que puede llevar a subregistros de la frecuencia de PC o a un diagnóstico excesivo de este grupo de trastornos, al incluirse dentro de esta condición otras formas de daño neurológico debido a la carencia de medios de diagnóstico (7).

En diferentes países se han desarrollado registros de PC que han permitido la realización de estudios etiológicos y la planificación de los servicios de asistencia médica (9,11,32). Estos registros pueden ser de base clínica o poblacional. Los últimos, aunque más difíciles de establecer, resultan más informativos. Los registros de PC no solo facilitan la determinación de las tendencias en la prevalencia de este fenómeno a través de los años en determinada área geográfica, sino que además permiten su comparación con otras poblaciones y la identificación de sujetos para estudios colaborativos (32).

En el año 2004 existían en Europa 18 registros de base poblacional (41). En otros lugares del mundo existen también registros bien constituidos como los de

Australia y Canadá (32,41). En los Estados Unidos la mayoría de las investigaciones epidemiológicas acerca de este tema se han basado en encuestas poblacionales (42,43,44,45).

Uno de los estudios colaborativos más recientes es el que se ha llevado a cabo en Europa, denominado Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE), en el cual han participado catorce centros de ocho países a través de datos obtenidos de registros y encuestas poblacionales (9,11,23).

Las investigaciones etiológicas sobre PC han tenido dos vertientes en los últimos 20 años. Una de ellas tiene que ver con la determinación de la relación causal entre asfixia intraparto y PC (11). Aunque ha existido bastante acuerdo en que los eventos de asfixia aguda intraparto contribuyen solo a una pequeña proporción de los casos con PC (2,46,47,48,49) y en las dos últimas décadas del siglo XX se afirmó que el período prenatal constituía el de mayor probabilidad para la ocurrencia de daño cerebral causante de PC (11), la ineficiencia de los marcadores de asfixia perinatal resulta en una inseguridad continua en esta área (11,50) que ha conllevado a litigios en otras partes del mundo (48,51); por lo que, hasta tanto no se cuente con métodos más precisos en la determinación del momento de ocurrencia del daño cerebral, persistirá la confusión.

La segunda vertiente de las investigaciones está relacionada con 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 en las tres últimas décadas del pasado siglo y en los años que han cursado del presente, hecho favorecido por el desarrollo de los cuidados intensivos neonatales (11,36,52).

En Cuba no se recogen antecedentes de estudios de base poblacional sobre la prevalencia, tendencias ni factores de riesgo de PC, por lo que se desconoce el comportamiento clínico y epidemiológico de este grupo de trastornos en el país. De igual forma, se desconoce la contribución de la asfixia perinatal en la

ocurrencia de PC, así como la proporción en que se presenta la encefalopatía neonatal en los niños cubanos con PC.

Como la mayoría de los estudios epidemiológicos de PC habían sido realizados en países desarrollados, al diseñar esta investigación se pensó que la ejecución de un estudio etiológico en Cuba, país subdesarrollado pero que ha logrado significativos avances en materia de salud, haría posible abordar el estudio de su prevalencia y factores de riesgo desde una perspectiva diferente, lo cual podría aportar elementos novedosos, además de otros beneficios sociales como lograr una mejor planificación de los servicios de salud y educación especial, y orientar la prevención, a partir de investigaciones futuras.

Teniendo en cuenta los aspectos considerados anteriormente nos propusimos realizar este trabajo partiendo de los siguientes problemas de investigación:

1. ¿Cuál es la prevalencia de PC y de sus diversos tipos en la Provincia de Matanzas?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo de PC de mayor importancia epidemiológica en la población estudiada?

Para dar solución a los problemas planteados nos trazamos los siguientes objetivos:

1. Determinar la prevalencia de la PC en la población estudiada en forma general, por grupos de peso al nacer y según sus clasificaciones clínicas.
2. Identificar los factores de riesgo de PC congénita más importantes del período antenatal, intranatal y neonatal en la población donde se realizó el estudio.
3. Determinar la prevalencia de la asfixia primaria intraparto y de la encefalopatía neonatal en los niños con PC congénita en dicha población.

## **2. MARCO TEÓRICO**

## **2. MARCO TEÓRICO.**

### **2.1. Definición de parálisis cerebral.**

La PC era conocida en el antiguo Egipto (19), pero el año 1861 marca el inicio de la historia de este grupo de trastornos en los tiempos modernos, a partir del reporte que realizara a la Sociedad Obstétrica de Londres el cirujano ortopédico inglés William Little, quien describiera 47 niños con rigidez espástica en los que alguna circunstancia anormal había estado presente en el acto del parto, denominando a este trastorno “cerebral paresis” (53).

Fue Sigmund Freud quien en 1893, basado en el hecho de que los niños con PC a menudo presentaban otras alteraciones asociadas, sugirió que el trastorno debía originarse en etapas más tempranas del embarazo debido a efectos más profundos que influían en el desarrollo del feto (54).

En el año 1953 Minear encuesta a los miembros de la Academia Americana de Parálisis Cerebral y encuentra diferentes definiciones de PC (38). A partir de la formación del Club de Little es que se llega por consenso a la definición publicada por Mckeith y cols en 1959, donde se plantea que la PC es un desorden persistente pero no invariable del movimiento y la postura, que aparece en los primeros años de vida debido a un desorden no progresivo del cerebro como resultado de interferencia durante su desarrollo (55). Esta definición sirvió de base al resto de las que le sucedieron, entre las que se destacan la de Bax (56); la de Nelson y Ellenberg (57); y la de Mutch et al (58).

Casi todas las definiciones adolecen de algunas imprecisiones, las cuales se hacen más manifiestas a la hora de encarar estudios epidemiológicos. Así, por

ejemplo, cabe preguntarse: ¿Cuáles son los límites de edades en los cuales el trastorno motor debe estar presente para ser considerado PC?

Como las manifestaciones clínicas de PC pueden no estar presentes después del insulto inicial, el diagnóstico de PC se realiza más allá del período neonatal, aunque aproximadamente en una cuarta parte de los casos el daño neurológico se manifiesta ya en este período con la presencia de una encefalopatía neonatal (59) o incluso, con signos aislados como pueden ser trastornos de succión-deglución o trastornos en la alimentación (6). En general, aunque el daño de la función motora se manifiesta en los primeros 18 meses de edad postnatal, con un progreso motor retardado o aberrante (6,39), se plantea que el déficit motor debe estar presente a los dos o tres años de edad para ser considerado PC (38), aunque para lograr mayor consistencia en las investigaciones epidemiológicas se espere a que hayan pasado los cuatro años de edad, como sucedió en el estudio colaborativo europeo (9,11).

La PC diagnosticada en los primeros dos años de edad puede resolver durante la infancia temprana, especialmente cuando el daño funcional es ligero (36), como quedó demostrado en el Proyecto Colaborativo Perinatal llevado a cabo en los Estados Unidos hace cuatro décadas, donde la mitad de los niños diagnosticados como PC al año de edad no mantuvieron el diagnóstico al ser reevaluados a la edad de siete años (60). Por tanto, ¿qué tiempo debe permanecer el daño motor para ser considerado PC? No hay un acuerdo universalmente aceptado en cuanto a seguir considerando o no a estos pacientes como PC, aunque algunos autores lo recogen como una PC que “resolvió” (20,60).

Otro aspecto en apariencia contradictorio es el hecho de que el daño o insulto causante de la PC no debe ser progresivo pero que, sin embargo, las manifestaciones clínicas de ésta sean cambiantes en el tiempo, lo que es debido a que la lesión asienta en un cerebro inmaduro, en el que se produce una disrupción de los procesos normales de maduración, por lo que éste expresará de diferentes maneras en cada etapa de su desarrollo el daño recibido inicialmente. De esta

forma, resulta más objetivo plantear que la lesión sea “no progresiva” que esencialmente “estática” (38).

De acuerdo con las definiciones de PC, tampoco se ha precisado operacionalmente la severidad del trastorno motor para ser considerado PC. Mientras algunas definiciones incluyen solamente las formas discapacitantes, otras incluyen todos los grados de severidad (39,61,62).

Tampoco existen límites de edad universalmente aceptados para incluir a los pacientes con PC de origen postneonatal. Así, si bien en la mayoría de los estudios el límite inferior de edad en la cual debe estar enmarcada la lesión causante de PC son los 28 días (11,23), en algunos estudios se considera la edad de 7 días de nacido (11). En cuanto al límite superior las variaciones son mayores, siendo consideradas desde la edad de uno hasta los siete años (6,11,23). Más serio aún resulta el hecho de que muchos casos de PC postneonatal no son registrados como tales por las estadísticas de salud, al ser identificados por los médicos de asistencia según las causas que antecedieron al trastorno motor (38).

Por otra parte, existen síndromes que reúnen los criterios para ser considerados como PC y que sin embargo, no se incluyen dentro de este diagnóstico debido a que históricamente han sido excluidos del mismo, al presentar etiquetas diagnósticas que brindan mayor información, como por ejemplo: las trisomías 13 y 18, el Síndrome de Klinefelter o el Síndrome de Cornelia de Lange. Al respecto, ha sido considerado de gran valor, con vista al logro de consistencia en los estudios epidemiológicos, la clasificación de Badawi et al de trastornos genéticos que deben ser incluidos o excluidos de este diagnóstico (32), los cuales si bien en forma individual se presentan en raras ocasiones, colectivamente pueden conllevar a variaciones en los indicadores de frecuencia de PC.

Teniendo en cuenta la pobre fiabilidad y validez de las definiciones de PC existentes, en el año 2004 un comité internacional de expertos propuso una

definición que apareció publicada al año siguiente (6), la cual ha sido objeto de múltiples debates (61,63,64,65,66). La definición propuesta en abril de 2005 (6) es la que aparece en la introducción de este trabajo. En la misma no se expresa un límite de edad para la ocurrencia de la lesión causante de la PC, prefiriéndose emplear los términos “fetal o infantil” considerando que éstos resultan más útiles en la clínica que el establecimiento de límites arbitrarios de edad. Sin embargo, a nuestro modo de ver, ello constituye una limitación para esta definición cuando deba ser empleada en investigaciones epidemiológicas.

## **2.2. Clasificaciones.**

El desarrollo de las clasificaciones de PC ha sido problemático, habiéndose descrito en la literatura numerosos sistemas de clasificación. Cada sistema de clasificación ha estado dirigido a uno o varios propósitos entre los que se destacan la descripción clínica de los trastornos motores, la búsqueda de asociaciones entre tipos clínicos y etiología, la realización de estudios epidemiológicos y la intervención terapéutica.

Todas las clasificaciones presentan categorías fisiopatológicas donde se incluyen la espasticidad, la discinesia y la ataxia, aunque la terminología varía. La mayoría de las clasificaciones también reconocen las formas mixtas. Las clasificaciones difieren principalmente en el número de subtipos reconocidos entre los pacientes con movimientos involuntarios extrapiramidales o discinéticos y en la terminología empleada para describir la distribución topográfica en los pacientes con espasticidad.

La clasificación sueca de Hagberg y cols (8,58,67,68) incluye los síndromes extrapiramidales en el grupo discinético, haciendo distinción en este grupo de dos subgrupos: distónico y coreoatetósico, de acuerdo a los signos predominantes.

En cuanto a la nomenclatura de la distribución topográfica del daño en los pacientes con espasticidad la más controvertida ha sido la categoría diplejía. En

general se ha utilizado el término cuadriplejía o tetraplejía para designar aquellos casos en los que existe afectación sustancial de los cuatro miembros, con mayor severidad en las extremidades inferiores; diplejía para designar aquellos pacientes con mayor compromiso de las extremidades inferiores y solo ligera afectación de las superiores; paraplejía para los casos con afectación de los miembros inferiores solamente; y doble hemiplejía para los casos con afectación de los cuatro miembros, pero con predominio de las extremidades superiores (4,13,69,70). Pero el término diplejía ha sido empleado indistintamente como parálisis bilateral de cualquier tipo o solo como designativo de los casos con afectación de los cuatro miembros, con mayor severidad en los miembros inferiores (71). Los casos de monoplejía y triplejía espásticas, aunque raros, se presentan en la práctica clínica, pero no aparecen como categorías aparte en la mayoría de las clasificaciones.

De esta forma, la opinión del autor es que no existe un límite preciso entre las categorías cuadriplejía y diplejía, ni entre cuadriplejía y doble hemiplejía, ni entre diplejía y paraplejía, así como tampoco lo existe entre los términos diplejía espástica, diplejía atáxica y PC atáxica. Los límites han sido establecidos según el juicio clínico de los examinadores (por lo general entrenados en diferentes disciplinas) quienes a su vez han interpretado los términos de los diferentes sistemas de clasificación en forma diferente, lo cual ha llevado a variaciones significativas interobservadores y a una pobre fiabilidad en las clasificaciones (6,38,71,72).

Teniendo en cuenta la limitada fiabilidad de las clasificaciones que la antecedieron, la SCPE (9) emplea un sistema jerárquico de clasificación más pragmático, con objetivos investigativos epidemiológicos, en el cual se incluyen solamente tres categorías principales que son las de PC espástica, atáxica y discinética, de acuerdo a los signos predominantes, evitando así la categoría de PC mixta que aparece en otras clasificaciones, debido a su menor consistencia. Esta clasificación utiliza las subcategorías de unilateral y bilateral para clasificar las PC espásticas, y las de distónica y coreoatetósica, para las PC discinéticas. Al

final deja una categoría abierta que es la de no clasificable para los casos con hipotonía generalizada sin signos de ataxia.

No se debe pasar por alto que la terminación '-paresia' es empleada para denominar los defectos motores en los que existe limitación pero no imposibilidad total de algún miembro para la realización de la actividad; sin embargo, a menudo se utiliza indistintamente como equivalente a la de '-plejía', que denota parálisis total de la parte del cuerpo afectada. De esta manera, con frecuencia se utilizan por igual los términos diplejía y diparesia, cuadriplejía y cuadriparesia, etc. (4).

Si bien las clasificaciones de acuerdo a los síndromes clínicos presentes en los pacientes con PC han resultado inconsistentes, otros intentos de clasificaciones basados en el momento del insulto al cerebro, causas, neuropatología y alteraciones asociadas, han sido menos exitosos aún (38,71). Los intentos de establecer correlaciones entre cada síndrome clínico con causas específicas no han sido posibles en la generalidad de los casos, salvo algunas excepciones (4,71).

Las asociaciones de los hallazgos neuroimagenológicos con los síndromes clínicos han sido más difíciles de establecer; aunque este campo está siendo investigado más a fondo en la actualidad (73). Los estudios neuroimagenológicos han permitido la clasificación clínica de los niños con PC en cuatro grupos principales que son: malformaciones cerebrales tempranas, lesión a la sustancia blanca, encefalopatías neonatales, y un grupo heterogéneo de trastornos adquiridos postnatalmente (74).

Especial interés han tenido las clasificaciones funcionales y terapéuticas de PC. Las clasificaciones funcionales se han centrado en el grado de severidad del trastorno motor y fueron inicialmente expresadas en términos de limitación de la actividad. Los instrumentos de medición de las limitaciones funcionales han transitado desde el empleo de métodos de medición de los ángulos a nivel de las articulaciones (75), pasando luego por la escala de Asthworth para pacientes con

hipertonía (76), y otras clasificaciones basadas en las limitaciones funcionales para la deambulación, como la de Vohr y cols (77), la cual se muestra en el Anexo 2 de esta tesis. Pero de todos los instrumentos, el "Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa" desarrollado por Palisano y cols (78) ha representado un salto cualitativo en la evaluación de los pacientes con PC, con una validez, fiabilidad y significación pronóstica demostradas (79,80).

Nuevas propuestas de clasificación de la PC han surgido (5), a partir del modelo actual de clasificación de la Organización Mundial de la Salud denominado Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud, el cual es un modelo conceptual general que parte de una visión holística del proceso de salud-enfermedad, en el que se clasifican las anormalidades en dos niveles: 1) estructuras y funciones corporales, y 2) limitaciones en las actividades de la vida diaria o restricciones en la participación social (81).

La propuesta de clasificación de PC más reciente (6) cuenta de cuatro ejes principales. En un primer eje aparecen agrupados los trastornos del tono y los del movimiento, aunque se evalúan separadamente, y además se describen las habilidades motoras funcionales. En un segundo eje de clasificación aparecen los daños asociados, y en tercer lugar la distribución anatómica del daño motor (en el cual se incluyen las afectaciones motoras y del habla) y los hallazgos neuroimagenológicos. El último eje de clasificación se orienta hacia la etiología, a través de la descripción de la causa y el momento del daño cerebral, si pudieran ser identificados.

### **2.3. Diagnóstico.**

El diagnóstico de PC es básicamente clínico, aunque de lo expresado se infiera que su fiabilidad sea baja, debido a la ausencia de una prueba definitiva para PC, el desacuerdo inter-examinadores acerca de los hallazgos clínicos de los pacientes, y los cambios que se producen en los hallazgos clínicos en un mismo paciente a través del tiempo (82).

El diagnóstico positivo se basa en primer lugar en la historia del paciente, donde se deben recoger los antecedentes patológicos familiares y los factores de riesgo de PC presentes durante el embarazo, parto y período neonatal. En las PC postneonatales existe por lo general una causa bien determinada; sin embargo, en un número variable de casos de PC de cualquier tipo no es posible reconocer un evento adverso como causa de la misma (82).

En la anamnesis del paciente es necesario precisar con el mayor detalle el cumplimiento de los hitos del desarrollo psicomotor del niño, tratando de determinar la naturaleza no progresiva del trastorno (19,33,82).

El examen neuromotor clásico muestra por lo general una anormalidad definida en cualquiera de las siguientes áreas:

- Tono muscular: Hipertonía o hipotonía, o una combinación de ambas, a nivel de eje y/o de miembros.
- Movimiento y postura: Puede haber espasticidad o movimientos extrapiramidales (discinéticos) del tipo coreotetósico o distónico.
- Coordinación: Pueden presentarse signos de ataxia.
- Reflejos osteotendinosos: Por lo general hay hiperreflexia con clonus sostenido o persistente, particularmente en la forma espástica.
- Reflejos del desarrollo (primitivos y de protección): Puede haber ausencia, persistencia anormal u otras aberraciones de los mismos (24,36,82,83).

Con el objetivo de lograr consistencia en la valoración es necesario apoyarse en algunos instrumentos desarrollados para la valoración del desarrollo psicomotor a edades tempranas, dentro de los que se encuentran: las escalas de Bayley de Desarrollo Infantil (84,85), la medida de la Función Motora Gruesa (86), el Inventario de Evaluación Pediátrica de Discapacidad (PEDI) (87), la Escala de la Función Motora Bimanual (14) y el Sistema de Clasificación de Habilidad Manual (88).

La indicación de estudios complementarios depende de la edad del paciente, el tipo de PC, su severidad y las manifestaciones acompañantes. Los estudios neuroimagenológicos muestran anomalías entre el 70 y 90 % de los niños con PC (74). De especial interés pueden resultar los hallazgos de estudios neuroimagenológicos si hubieran sido realizados durante el período neonatal, cada uno de los cuales tiene sus indicaciones específicas (89). En edades posteriores los estudios neuroimagenológicos deben ser indicados cuando no se ha podido establecer una causa, prefiriéndose la Resonancia Magnética Convencional (73,90).

Los estudios genéticos y metabólicos deben ser indicados en los casos en que los datos clínicos y neuroimagenológicos no sean concluyentes y existan hallazgos atípicos en la historia o el examen físico (33,90), mientras que los estudios de coagulación se deben indicar especialmente en la PC de tipo hemipléjica, asociada a menudo a accidentes vasculares encefálicos perinatales (90,91).

Debido a la alta incidencia de daño cognitivo y neuropsicológico en niños con PC se recomienda evaluar estas esferas con los instrumentos disponibles, al igual que las dificultades en el bienestar físico, emocional y social (15). A los casos con epilepsia o síndromes epilépticos se les debe realizar electroencefalograma. Los daños auditivos u oftalmológicos deben ser pesquisados, así como los trastornos del habla y del lenguaje, los problemas oromotores, y los trastornos sensitivo-perceptivos (6,82,90).

## **2.4. Epidemiología de la PC.**

### **2.4.1. Frecuencia.**

Las variables de morbilidad más empleadas para conocer la frecuencia de una condición patológica dentro de una población son la prevalencia y la incidencia. La prevalencia es la proporción de una población con determinada condición en un momento determinado en el tiempo, y es usada para la planificación de los

servicios de salud; mientras que la incidencia es la proporción de casos nuevos de determinada condición o enfermedad que surgen en una población, y es la medida más usada en estudios etiológicos (72).

En el estudio de la PC ha resultado difícil determinar cuál medida resulta la de mayor precisión en la determinación de su frecuencia, y que permita la comparación de este fenómeno entre diferentes poblaciones y en el transcurso del tiempo. Ello se debe a que media un intervalo de tiempo variable entre el momento de ocurrencia del daño al cerebro y el momento en el cual se realiza el diagnóstico de PC, pudiendo ocurrir defunciones y migraciones en ese lapso de tiempo. La presencia de anomalías cerebrales que se asocian a la ocurrencia de PC, determinadas por técnicas de neuroimagen por ejemplo, ha constituido un punto de partida para la realización de estudios etiológicos; sin embargo, la estimación de la incidencia de la PC a partir del número de niños que presenten estas anomalías estructurales es impracticable, puesto que no se puede saber con certeza cuántos de los casos fallecidos durante el período perinatal (con o sin tales anomalías) habrían reunido posteriormente los criterios para ser considerados PC, suponiendo que hubieran sobrevivido (72).

La medida que más se acerca a la de incidencia de PC, en forma pragmática, es la prevalencia según número de sobrevivientes neonatales (72). En muchos estudios epidemiológicos se excluyen los casos con PC postneonatal, con lo cual lo que realmente se determina es la tasa de prevalencia de PC congénita según número de sobrevivientes neonatales o simplemente incidencia de PC congénita. Sin embargo, debido a la mejor disponibilidad del dato referente al número de nacidos vivos, en la mayoría de los estudios epidemiológicos de PC se ha empleado la prevalencia según número de nacidos vivos, término conocido como prevalencia de cohorte de nacimiento (92).

En estudios cuyos fines son la planificación de servicios de salud en el denominador se han incluido los niños de determinada edad residentes en el área estudiada en el período de tiempo de recolección de los datos. Pero si el propósito

del registro o encuesta es la determinación de factores de riesgo, en el cálculo de la tasa de prevalencia de PC congénita deberán tenerse en cuenta solamente los niños con PC cuyos nacimientos se hubieran producido en la región estudiada, excluyendo los inmigrantes, debiéndose emplear como medida de frecuencia la prevalencia de cohorte de nacimiento o según número de sobrevivientes neonatales.

Como durante la realización de estudios epidemiológicos con fines causales en enfermedades crónicas de la infancia (como la PC) pueden producirse un número considerable de defunciones, se ha empleado el término incidencia acumulada para incluir los casos que mueren después de haberse establecido su diagnóstico (93).

Como la PC es más frecuente a medida que la duración de la gestación es menor, se ha empleado el cálculo de tasas específicas de prevalencia de PC según grupos de edad gestacional: niños nacidos entre 20 y 27 semanas (pretérminos extremos), entre 28 y 31 semanas (muy pretérminos), entre 32 y 36 semanas (pretérminos moderados o tardíos) y mayor o igual a 37 semanas (nacidos a término) (8,72,94,95,96). Las tasas de prevalencia de PC por cada 1 000 nacidos vivos según grupos de edad gestacional, a partir de estudios realizados en Suecia Occidental (8,95,96), son de 77-86 para los niños pretérminos extremos, de 40-60 para los muy pretérminos y de seis a ocho para los pretérminos moderados; mientras en los nacidos a término la tasa es de 1,1-1,4.

Cuando no existe un registro confiable de la edad gestacional de los niños nacidos vivos en una población determinada, se ha empleado el peso al nacer como sustituto de ésta para la evaluación del grado de madurez, empleándose entonces las tasas específicas de prevalencia de PC según grupos de peso. Pero esta última medida no constituye un indicador específico de la influencia del grado de madurez en la ocurrencia de PC, puesto que presenta el inconveniente de que al hacerlo se combinan los efectos de dos variables: duración de la gestación y crecimiento intrauterino (72).

En los estudios epidemiológicos se ha empleado el cálculo de la frecuencia de PC según grado de severidad del daño motor y según grado de discapacidad asociada a la misma. En la determinación del grado de severidad del daño motor lo ideal resultaría la aplicación de algún instrumento de los mencionados en el acápite de clasificaciones de la PC, como la Escala de Función Motora Gruesa (78), pero en estudios de grandes poblaciones se han empleado clasificaciones más sencillas como la utilizada en la encuesta de PC en Europa (9), donde la valoración de la severidad del daño motor se realizó en base a la marcha, clasificándose a los pacientes en tres grupos: a) Con marcha restringida, b) Marcha con ayuda y c) Sin marcha.

Con independencia del método empleado, la determinación de niveles de pérdida funcional resulta de trascendental importancia cuando se tratan de establecer comparaciones, ya que a través de las mismas se pueden detectar diferencias en el nivel de precisión en la evaluación de los casos más leves, así como diferencias en las tendencias en el transcurso de los años en las formas graves y menos graves de PC (9,72).

#### **2.4.2. Enfoque multicausal y otros enfoques.**

El concepto de multicausalidad fue propuesto inicialmente por MacManon et al y surge después de un largo período donde prevaleció el enfoque determinista de la monocausalidad en el origen de las enfermedades. Según este enfoque, el origen de un evento dañino a la salud está determinado por diferentes factores causales y no existe como causa un factor único o aislado (97). Con el incremento de la importancia de las enfermedades crónicas en el siglo XX, el énfasis de las investigaciones ha estado en las características biológicas y de comportamiento como factores de riesgo de las enfermedades, en lugar de los factores ambientales, que durante los siglos precedentes ocupaban el centro de atención en las mismas mientras estuvo en auge la “teoría del germen” (98).

Según el enfoque multicausal todos los tipos de factores causales forman un “complejo o red causal” que contribuye al desarrollo de la enfermedad. Cada factor no es ni necesario ni suficiente para producir el estado de enfermedad, pero su combinación y potenciación llevan al efecto (99).

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, atribuyéndose el poder causal únicamente a ese aspecto (35).

En las investigaciones causales de enfermedades, sin embargo, las aproximaciones probabilísticas son más apropiadas que las deterministas, lo que no quiere decir que sean suficientes las evidencias estadísticas.

Sir Bradford Hill, padre de la Estadística Médica, enunció nueve aspectos a tener en cuenta para determinar si la asociación entre dos variables implica una relación de causalidad, aunque en su propia opinión ninguno de sus puntos de vista constituía una evidencia absoluta a favor o en contra de una relación causal, como ninguno podía ser considerado como indispensable (100). Esos criterios han sido explicados en otros trabajos (35,100), pero de ellos, el criterio de temporalidad sí debe ser considerado como indispensable en el análisis de asociación causal (101). Riegelman y Hirsch (102) definen empíricamente el concepto de causa contribuyente basado en tres aspectos:

1. Que la característica esté asociada con la enfermedad (evidencia epidemiológica).
2. Que la posible causa preceda al efecto (evidencia temporal).
3. Que la modificación de la causa modifique al efecto (evidencia experimental o de intervención de salud).

Aún cuando se cumplan estos criterios, no se puede asumir con confianza que la asociación sea de tipo causal, porque las evidencias podrían ser el resultado de la coincidencia. Pero la posibilidad de coincidencia puede disminuir en la medida en que se acumulen más evidencias, al decir de Dammann y Leviton (35), con lo cual coincide el autor de esta tesis.

El desarrollo de métodos estadísticos en las últimas décadas, unido al aumento de la disponibilidad de los recursos computacionales, ha universalizado el uso del modelo multicausal en las investigaciones epidemiológicas, al hacer posible la incorporación de múltiples variables en los modelos de análisis estadísticos, dentro de los que se destaca la técnica de la regresión logística (103).

A través de la separación de las partes del todo se han desarrollado modelos de salud y enfermedad al poder incluir varios factores en los mismos. Pero la extensa aplicación de modelos multivariados ha resultado a veces en el reduccionismo de la investigación epidemiológica a la investigación de asociaciones entre un factor y una enfermedad, después de haber realizado los ajustes para otros factores adicionales (104).

Las cadenas causales y los diferentes niveles en los cuales los factores operan son ignorados a menudo, y no se presta atención a la diferente contribución que pudiera tener cada factor en la génesis de la enfermedad, de manera que el interés se centra en la estimación de “independencia” entre los factores estudiados. Al hacer esto el modelo tiende a favorecer los determinantes más próximos, dentro de los que se encuentran los factores biológicos o individuales, sobre los más distales, dentro de los que se encuentran los factores sociales (104).

Esto ha propiciado errores de interpretación de los resultados entre los que se citan la “individualización” de la epidemiología, cuando a partir de unidades de análisis individuales se intentan realizar inferencias a nivel de grupos. De esta manera las poblaciones han sido concebidas como agregados de individuos más

que como grupos de individuos interactuantes y con niveles organizacionales que pueden influir en el riesgo de enfermedad (98,104).

Al respecto el autor de esta tesis coincide con el punto de vista de Diez-Roux (104) y Levins et al (105) en que la limitación del enfoque multicausal en la investigación epidemiológica no está en el método en sí ni en el método más general que le sirve de sustento (la simplificación de las partes del todo), sino en el error en la interpretación de los resultados obtenidos con dicho método, donde a menudo se asume que el mundo es como el método, cuando en realidad el método es solamente un instrumento para conocer determinado aspecto del mundo.

El paradigma genético ha dado lugar al surgimiento de la “epidemiología genética” como punto de partida en el análisis causal de las enfermedades, pero éste ha dado al traste al descubrirse que, aún cuando en casi todas las enfermedades exista una predisposición genética, no todos los individuos que presentan un marcador genético más o menos específico para determinada enfermedad llegan a presentarla, y aún cuando ésta se desarrolle, en ella son manifiestas variaciones interindividuales en su expresión, lo que apunta hacia la influencia de otros factores (106).

Nuevas aproximaciones se han propuesto en la actualidad para el análisis causal de las enfermedades. Una de ellas ha sido el análisis a múltiples niveles (98), modelo que se integra a la teoría de la complejidad, la cual parte del estudio de los sistemas adaptativos complejos (agentes individuales que pueden existir a diferentes niveles desde el subatómico hasta más allá del de población, y que son libres para actuar de modos no siempre predecibles, con interconexiones en sus acciones). Esta teoría ha ejercido influencia en diversos campos de la ciencia, pero aún no ha tenido una influencia notable en la teoría y la práctica de la Epidemiología (107).

En cualquier caso, el enfoque a utilizar debe estar en correspondencia con el alcance del estudio que se propone realizar. Cuando los objetivos se centran en el descubrimiento de los factores causales más próximos, los métodos epidemiológicos tradicionales (basados en técnicas de estadística descriptiva, por ejemplo) y los modernos (basados en el análisis de riesgo) resultan útiles. Pero cuando se trata de desentrañar los factores más distales (a nivel de población) con el objetivo de diseñar políticas preventivas en poblaciones humanas, los métodos epidemiológicos tradicionales y modernos pueden resultar inapropiados, por lo que se necesita desarrollar nuevos métodos o adaptar los que han sido aplicados en otras disciplinas. Estos últimos, no obstante, son muy complejos y no están exentos de errores de interpretación.

En el caso que nos ocupa, que es el estudio de la PC, hay que partir del hecho de que la PC no es considerada por la mayoría de los estudiosos del tema una enfermedad propiamente ni un trastorno, independientemente de que algunos sugieran que la misma pueda llegar a ser considerada una enfermedad; pero lo cierto es que aún se considera un síndrome heterogéneo o un término descriptivo que agrupa una serie de trastornos motores con múltiples causas (4,6,32,108,109). Por ello el enfoque multicausal aún resulta un método de aproximación idóneo en el estudio de sus causas.

Pero los estudios etiológicos de la PC han sido llevados a cabo mayoritariamente en países desarrollados, en un contexto social, cultural y económico diferente al de Cuba, país subdesarrollado pero con logros notables en la salud pública. Por esta razón, desde el punto de vista teórico, al diseñar esta investigación se pensó que la misma podría aportar resultados novedosos, además de servir de apoyo a las evidencias acumuladas de los estudios realizados con anterioridad, pudiendo constituir una base preliminar para investigaciones posteriores que se realizaran tanto en Cuba como en otros países con condiciones socioeconómicas similares.

Como este fenómeno no había sido estudiado a nivel poblacional en Cuba, se comenzó por la descripción del comportamiento de la PC en una población cubana

y se trató de establecer correlaciones con diversos componentes de la mortalidad perinatal y neonatal en aras de hallar determinantes a nivel poblacional que pudieran haber tenido algún impacto en su prevalencia. La identificación de factores de riesgo de PC en este estudio constituyó una aproximación inicial para la determinación de algunos de los factores más importantes a resolver a nivel poblacional.

Sin embargo, resulta conveniente apuntar que los análisis multivariados de riesgo de PC presentan un poder limitado debido a los tamaños muestrales que se requieren, además de que sus resultados son controvertidos a veces con relación a los de otras publicaciones y, en forma individual, no pueden satisfacer todas las expectativas, tanto de investigadores como de directivos de salud (72).

#### **2.4.3. Factores de riesgo de PC.**

El principal factor de riesgo de PC es la duración de la gestación: a medida que el niño nace más inmaduro, el riesgo de presentar una PC se incrementa. Ello ha condicionado que, para la realización de estudios etiológicos, a menudo los sujetos sean separados de acuerdo a su grupo de edad gestacional. Pero existen factores de riesgo que se presentan en niños de todas las edades gestacionales.

Por otra parte, resulta importante saber discernir entre factores de riesgo como factores causales potenciales o como predictores de ocurrencia de PC. Existen factores que son causales y predictores, pero la mayoría de los mejores predictores no constituyen factores de riesgo causales sino signos tempranos de enfermedad. Así han sido considerados la encefalopatía neonatal y el daño a la sustancia blanca determinado por ultrasonido neonatal (72).

Para su estudio, los factores de riesgo de PC congénita se han agrupado, de acuerdo al momento en que se presentan en: factores antenatales (antes y durante el embarazo), intranatales (durante el trabajo de parto y nacimiento) y neonatales (durante el primer mes de vida) (3,62).

### **a. Factores de riesgo antes del embarazo.**

El desarrollo socioeconómico ha sido un factor sociodemográfico estudiado como factor de riesgo de PC. Se ha planteado que la prevalencia de PC en los países subdesarrollados es más alta debido a una mayor incidencia de asfixia perinatal (19). La primera parte de esta afirmación ha sido negada por Clark y Hankins al encontrar que la prevalencia de PC en algunos países subdesarrollados es similar o algo inferior en algunos casos a la reportada en países desarrollados, lo que ha servido de apoyo a la hipótesis de que la PC es un evento del desarrollo y que no está influenciada significativamente por los cuidados perinatales (7). Pero tal análisis debe apoyarse no solo en el comportamiento estadístico de los indicadores de frecuencia de PC, sino también en el análisis cualitativo y cuantitativo de las causas probables de PC en uno y otro medio, ya que existen causas que han sido controladas en países desarrollados a través de medidas de salud pública y que, sin embargo, continúan estando presentes en países del tercer mundo. Así mismo, algunos factores de riesgo relacionados con el desarrollo tecnológico constituyen un problema como causa de PC en países desarrollados pero no en los subdesarrollados. Por otra parte, las tasas de incidencia y supervivencia en niños pretérminos son diferentes en los países desarrollados con respecto a los subdesarrollados, siendo mayores en estos últimos las tasas de mortalidad perinatal, neonatal y durante el primer año de vida, lo cual influye en la prevalencia de PC (72).

El bajo nivel socioeconómico de la familia se menciona como factor de riesgo de PC (19), pero el mismo no ha podido ser demostrado consistentemente, siendo más evidente, aunque en forma no muy significativa, en los recién nacidos pretérminos (110).

Dentro de los factores maternos de riesgo antes del embarazo se citan el retardo en el comienzo de la menstruación, las irregularidades menstruales y los intervalos intermenstruales prolongados, así como los períodos intergenésicos cortos o prolongados y la paridad de tres o más, en el caso de los niños pretérminos (3). El

antecedente de muertes fetales antes del embarazo de un niño con PC también ha sido un factor de riesgo, al igual que la presencia de determinadas condiciones maternas como las discapacidades cognitivas, convulsiones y enfermedades del tiroides (3).

Aunque se ha sugerido que las causas genéticas constituyen aproximadamente entre el uno y dos por ciento de los casos con PC (19) y que la genética de la PC puede estar relacionada en parte con la genética de la coagulación o de los componentes de la respuesta inflamatoria (2), se ha reportado la presencia de múltiples casos de PC en una misma familia y una mayor incidencia de PC en los descendientes de matrimonios consanguíneos (19). Otros autores han estimado que el 40 % de los casos de PC congénita idiopática son de causa genética (111). En realidad, la contribución de los factores genéticos varía en los distintos tipos de PC: en la ataxia congénita asociada a retardo mental se estima en 30-50 % de los casos; en las PC espásticas bilaterales sin factores etiopatogénicos aparentes perinatales o postnatales, en un diez por ciento; y en algunos casos de PC coreoatetoide, en el uno por ciento (19).

La edad paterna elevada ha sido considerada un factor de riesgo en este último tipo de PC (19), mientras que la edad materna avanzada (mayor de 35 años) se ha visto asociada a un riesgo incrementado de PC, particularmente en recién nacidos a término (25,108).

En los niños nacidos a término o casi al término, la raza negra se ha asociado a un riesgo incrementado de PC, pero con significación estadística limitada (108). Nelson y cols han encontrado diferencias entre sujetos blancos de origen hispánico con respecto a los no hispánicos en cuanto a algunos polimorfismos genéticos asociados a la ocurrencia de PC en niños pretérminos, y que intervienen en accidentes cerebrovasculares, en la respuesta inflamatoria y en la coagulación (112).

## **b. Factores de riesgo durante el embarazo.**

Se ha estimado que aproximadamente la mitad de las PC en niños con peso normal al nacer se relacionan con factores prenatales tales como malformaciones, accidentes cerebrovasculares prenatales e infecciones congénitas por TORCH (toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes); aunque en los niños pretérminos con PC estos factores son menos frecuentes (2).

Las malformaciones cerebrales se presentan en alrededor del 10 % de los niños con PC (113). Dentro de ellas, las displasias corticales cada vez son diagnosticadas con mayor frecuencia, con el desarrollo de las modernas técnicas de neuroimagenología (2). Hoy se sabe que en su génesis intervienen factores genéticos y ambientales (114). El hallazgo de asociación entre infección prenatal y desórdenes de la migración neuronal ilustra el hecho de que aún en los casos con malformaciones cerebrales puede haber otras causas subyacentes (36), lo que apoya el principio de multicausalidad.

La presencia de anomalías congénitas de cualquier tipo se asocia a un riesgo cinco veces mayor de PC entre niños de cualquier grupo de peso nacidos por parto simple, siendo el riesgo de PC 16 veces mayor entre aquellos con anomalías estructurales del Sistema Nervioso Central (SNC) (115). Sin embargo, los resultados de estudios donde se ha evaluado la asociación entre malformaciones fuera del SNC y PC son controvertidos (115,116).

Los accidentes cerebrovasculares perinatales (fetales o neonatales) son causa de convulsiones neonatales y PC de tipo hemiparesia espástica, aunque también pueden asociarse a cuadriparesia. En su génesis se han implicado factores maternos, placentarios, hematológicos, metabólicos, infecciosos, cardiopatías congénitas y complicaciones del parto; pero en los últimos años ha cobrado interés el estudio de los trastornos de la coagulación, tanto congénitos como adquiridos (91). Dentro de los primeros se reportan la mutación del factor V de Leiden, la mutación G202 10A del gen de la protrombina y deficiencias de la

proteína S, la proteína C y el factor VIII de la coagulación; y dentro de los segundos, trastornos de coagulación debido a la presencia en la sangre materna o del niño de anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulantes del Lupus, los cuales pueden ser indicadores de enfermedades autoinmunes o de exposición a drogas (2,19,91,117).

La infección y/o inflamación intrauterina, de las membranas fetales y del propio feto han estado asociadas con la ocurrencia de PC (72). Las infecciones maternas pueden afectar al feto por dos mecanismos principales que son:

- 1) Invasión por vía placentaria, vaginal o sanguínea directamente al feto.
- 2) Infección materna que afecta al feto de manera indirecta (22).

En el primer caso, la lesión depende del momento de la gestación en que ocurre la infección. Las infecciones por TORCH son el ejemplo más característico. La mayoría causa malformaciones mayores cuando la infección ocurre durante el primer trimestre del embarazo, sin embargo cuando la infección se produce al final del mismo puede ocurrir una infección del SNC dejando daño secuelar como una PC. Determinados virus neurotrópicos se han asociado con la PC y el nacimiento pretérmino, lo cual se ha determinado a través de la presencia de sus ácidos nucleicos en sangre de recién nacidos (118).

Las infecciones sin invasión fetal pueden causar daño al cerebro a través de la respuesta inflamatoria que generan, cuyo estudio se ha centrado en las infecciones intrauterinas. La infección intrauterina es causa de nacimiento pretérmino, y a menudo es crónica y asintomática hasta el momento en que comienza el trabajo de parto pretérmino o se rompen las membranas ovulares (119,120).

Las infecciones intrauterinas pueden originar una corioamnionitis, una funisitis o una vasculitis fetal. La corioamnionitis, a su vez, puede ser clínica cuando para su definición se empleen solo criterios clínicos, o histológica cuando se define por la presencia de leucocitos polimorfonucleares en las membranas fetales (35).

Desde los años 70 se había encontrado que el empleo de antibióticos en el período neonatal y la bacteremia diagnosticada en exámenes postmortem se asociaban con evidencias histológicas de daño a la sustancia blanca cerebral. Hoy en día no se considera que las bacterias tengan que llegar hasta el cerebro fetal para producir daño a la sustancia blanca, prevaleciendo el concepto de infección remota en la etiología de la PC y el daño a la sustancia blanca (120,121).

La corioamnionitis ha sido aceptada como factor de riesgo de daño a la sustancia blanca y discapacidad neurológica (121); sin embargo, los estudios que evalúan la contribución de la corioamnionitis en la evolución neurológica difieren ampliamente, debido a que unos evalúan la corioamnionitis clínica mientras otros, la corioamnionitis histológica (122). Wu et al a través de dos meta-análisis (123,124) demuestran que la corioamnionitis clínica se asocia significativamente a PC y leucomalacia quística periventricular en pretérminos, mientras que la corioamnionitis histológica se asocia a leucomalacia quística periventricular pero no significativamente a PC.

En la corioamnionitis histológica el elemento discriminante más importante no parece ser la inflamación de las membranas, sino la inflamación del cordón y su origen en la placa coriónica (35). Se ha visto que la corioamnionitis con funisitis se asocia a mayor riesgo de daño a la sustancia blanca en recién nacidos de muy bajo peso, mientras que la corioamnionitis sin funisitis no (125). La asociación entre vasculitis fetal y daño a la sustancia blanca o PC es más fuerte que la asociación entre corioamnionitis y daño a la sustancia blanca o PC (35). Indicadores de la respuesta inflamatoria fetal se asocian con un incremento de tres a seis veces en el riesgo de daño neurológico y más de diez veces en el daño focal a la sustancia blanca en el subgrupo de niños pretérminos con corioamnionitis histológica y tiempo de ruptura de membranas menor de una hora (125), en los que se supone que la respuesta inflamatoria sistémica fetal no haya sido por infección ascendente a través de las membranas rotas, sino secundaria a la propia corioamnionitis, lo que ha llevado a postular que la exposición

prolongada a la respuesta inflamatoria fetal sea particularmente peligrosa (35). El riesgo de incremento prominente del daño a la sustancia blanca en niños pretérminos con elevadas concentraciones sistémicas de citocinas provee un apoyo adicional a la hipótesis de que la respuesta inflamatoria fetal pudiera ser más dañina al cerebro fetal que la inflamación materna (121,126).

En niños a término o cercanos al término los marcadores de infección se asocian a un incremento en el riesgo de PC espástica. La temperatura materna mayor de 38 °C y el diagnóstico clínico de corioamnionitis se han asociado a un riesgo incrementado de PC idiopática (2,127). Nelson et al al medir las concentraciones de citocinas en muestras de sangre almacenadas desde el período neonatal han encontrado concentraciones más elevadas en niños con PC, la mayoría nacidos a término, con respecto a los controles normales (117). Los niveles de interferones  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  han sido también superiores a los controles en casi la mitad de los niños con PC incluidos en el estudio anterior, además de presentar elevación de otros factores inflamatorios (128).

Los niveles de citocinas en sangre postnatal en recién nacidos pretérminos no se han asociado a la ocurrencia de PC (129), lo cual contrasta con los resultados en niños mayormente a términos. Algunos aspectos a tener en cuenta en la interpretación de estos resultados han sido comentados por Hagberg (130). Debe recordarse que las citocinas inflamatorias pueden ser inducidas no solo por infección, sino también por enfermedades autoinmunes, isquemia y otros procesos patológicos (2).

La preeclampsia es otro factor asociado a PC, fundamentalmente en niños a término (3). Para su explicación se cuenta con dos modelos: el isquémico, en el que se asume que la disminución de la perfusión útero-placentaria es el eslabón primario y el lugar de convergencia de diversos procesos patogénicos involucrados en la génesis de la preeclampsia; y el inflamatorio, basado en que la

preeclampsia en sí es un evento inflamatorio, durante el cual se encuentran aumentadas las respuestas inflamatorias del feto y de la madre (27,131).

Sin embargo, paradójicamente la preeclampsia parece disminuir el riesgo de PC en recién nacidos pretérminos. En la explicación de este fenómeno se ha implicado el uso de sulfato de magnesio (27,131), el cual no ha sido una causa suficiente (132). Una hipótesis alternativa ha sido la de “hiperperfusión” útero-placentaria en estadios tempranos de la preeclampsia antes de que ésta se exprese clínicamente (131) y la más baja frecuencia de infecciones intrauterinas entre estas mujeres (36). Sin embargo, la explicación más plausible a nuestro entender, ha sido la de Greenwood et al (27), quienes llegan a la conclusión de que el aparente riesgo reducido de PC asociado con la preeclampsia en niños muy pretérminos se debe a las características del grupo control pareado según edad gestacional. Los controles pretérminos seleccionados son por sí mismos un grupo de la población general de neonatos que presentan un riesgo incrementado de PC, debido a que los eventos adversos antenatales y perinatales son más comunes entre estos que entre los controles a término, por lo que no cumplen su papel de controles en este tipo de estudio, pudiendo dar la apariencia de que la preeclampsia es un factor protector de PC en este grupo de edad gestacional.

La restricción en el crecimiento fetal es una complicación del embarazo que a menudo resulta en un neonato pequeño o bajo peso para la edad gestacional, definido como el peso al nacer por debajo del décimo percentil en las curvas de peso para la edad gestacional (133); aunque estos términos con frecuencia se emplean como similares. El bajo peso para la edad gestacional se asocia a un riesgo incrementado de PC en niños nacidos a término, pero en los pretérminos moderados o de muy bajo peso esta asociación no ha podido constatarse de igual manera (3,25,72,108). Dentro de las hipótesis planteadas para explicar la asociación entre restricción del crecimiento intrauterino y PC se encuentra aquella que plantea que la restricción del crecimiento intrauterino hace más vulnerable al feto al estrés hipóxico-isquémico intraparto y la que plantea la relación inversa,

es decir, que la restricción en el crecimiento intrauterino pudiera ser el resultado fundamentalmente de una hipoxia crónica. Wu et al comprobaron que la restricción en el crecimiento intrauterino severa se asocia de forma significativa con PC en niños a término y casi al término, lo cual parece depender con mayor frecuencia, según los hallazgos neuroimagenológicos, del daño a la sustancia blanca periventricular más que del daño hipóxico-isquémico global (108).

Greenwood et al (27) constatan un aparente efecto protector del bajo peso para la edad gestacional con respecto a la ocurrencia de PC en los niños nacidos con menos de 32 semanas, lo que no se evidencia en los nacidos a término. Ellos sugieren que, al igual que en la preeclampsia, el efecto “protector” del bajo peso para la edad gestacional se debe a los criterios de selección del grupo control en los niños pretérminos.

En la opinión del autor, y basado en los hallazgos del estudio anterior y otros (27,72,134,135), en el análisis de la relación restricción del crecimiento intrauterino-PC en niños muy pretérminos intervienen factores muy diversos, desde la forma en que se establece el grupo control, el modo de nacimiento, el tipo de tablas de crecimiento empleadas, hasta el nivel de atención perinatal de la muestra estudiada.

No solo la restricción del crecimiento intrauterino se ha asociado a mayor riesgo de PC, sino también las desviaciones del crecimiento intrauterino por encima o por debajo del peso esperado para la edad gestacional (135). Como la severidad de la PC varía con el peso al nacer (136) y los niños del sexo masculino parecen tener un riesgo mayor de PC que los femeninos (25), estos aspectos han sido investigados y se ha visto que, entre niños de nacimientos simples con PC, el tamaño intrauterino anormal, ya sea grande o pequeño, se asocia a discapacidad motora e intelectual más severa y al sexo masculino (137).

En las últimas décadas ha aumentado la frecuencia de embarazos múltiples, lo que se ha atribuido fundamentalmente a los tratamientos por infertilidad (138). El

embarazo múltiple es un factor de riesgo de PC y la prevalencia de PC se incrementa con la pluralidad (72,139). Pharoah y Cooke (140) reportan una prevalencia de PC de 44,8 vs. 12,6 vs. 2,3 por cada 1000 sobrevivientes en triples, gemelos y simples, respectivamente. El riesgo incrementado de PC entre embarazos múltiples se explica por varios factores: uno de ellos es su asociación con nacimiento muy prematuro y la ocurrencia de daño cerebral por hemorragia peri-intraventricular o leucomalacia, pero la placentación monocoriónica también aumenta el riesgo de PC en el gemelo sobreviviente no solo después de la muerte fetal sino también infantil temprana de su co-gemelo (29,30,31).

La fertilización in vitro se asocia a un mayor riesgo de nacimiento pretérmino, lo cual ha explicado su asociación con un incremento en el riesgo de PC (141), pero este aumento en el riesgo de PC no ha sido encontrado en una revisión sistemática reciente (142).

Existen causas poco frecuentes de PC como la ingestión de toxinas y de hormonas tiroideas por la madre, algunos desórdenes metabólicos y una extensa lista de síndromes genéticos raros (3,19,22,26,32,33).

Se ha sugerido que la asfixia anteparto es una causa importante de PC, pero que resulta difícil de demostrar debido a la ausencia de métodos no invasivos en la práctica clínica para su confirmación bioquímica. Sin embargo, por cordocentesis se ha podido detectar su ocurrencia en fetos de riesgo como aquellos con restricción del crecimiento intrauterino y los inmaduros (143).

### **c. Factores de riesgo intranatales.**

Como hemos visto, no se ha podido determinar la contribución de la asfixia fetal anteparto en la ocurrencia de PC, sin embargo, se ha estimado que la asfixia fetal primaria intraparto contribuye solo al seis por ciento de los casos con PC en los Estados Unidos (15,144) y al ocho por ciento de los niños con PC espástica en Australia (46).

En épocas anteriores se sobreestimó el papel de la asfixia intraparto como causa de PC, lo cual motivó el desarrollo de métodos de vigilancia fetal durante el parto, dentro de los cuales se destacan el puntaje de riesgo clínico, la monitorización electrónica de la frecuencia cardiaca fetal y la valoración de los gases y del estado ácido-base fetal. Sin embargo, con el tiempo se demostró que el puntaje de riesgo clínico tiene un valor predictivo positivo escaso para asfixia fetal anteparto e intraparto, con un índice de falsos positivos para asfixia intraparto elevado (145), así como que la monitorización electrónica fetal durante el parto no constituye un buen indicador de asfixia fetal intraparto (50,145) ni se asocia a menor riesgo de PC (146,147).

Aún cuando las alteraciones de la monitorización electrónica fetal son más frecuentes en niños con peso normal al nacer que luego son diagnosticados como PC,  $\frac{3}{4}$  de esos niños no presentan esas alteraciones. De las alteraciones de la monitorización electrónica fetal estudiadas, solo las desaceleraciones tardías múltiples y la disminución de la variabilidad latido-latido en la frecuencia cardiaca fetal se asocian a PC, pero con una elevada frecuencia de falsos positivos (148).

De esta manera vemos que la monitorización electrónica de la frecuencia cardiaca fetal durante el trabajo de parto tiene un valor predictivo limitado para PC, lo cual se sustenta en el hecho de que no son los eventos asfícticos intraparto la principal causa de la misma (2,15,21,149). 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 cardiaca fetal, las medidas de intervención disponibles en la actualidad para la prevención del daño cerebral y la PC no pueden cumplir su objetivo (21). 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 han sido identificadas como factores de riesgo de PC. 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 han sido identificados como factores de riesgo también (3,25).

La cesárea urgente ha sido un factor de riesgo de PC reportado, al igual que las posiciones fetales anómalas; sin embargo, en estos casos el evento en sí pudiera no ser el factor causal, sino que él está asociado a otros factores causales (3).

La operación cesárea no parece prevenir la PC, según lo ha evidenciado el comportamiento cronológico de estos dos fenómenos, puesto que el incremento en los índices de cesáreas en los Estados Unidos en las tres últimas décadas no se ha acompañado de una reducción en la prevalencia de PC (7).

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. Este umbral se corresponde con un déficit de base de 12 mmol/l o más en sangre obtenida de la arteria umbilical, y con un pH menor que 7,00, el cual se asocia a mayor morbilidad y mortalidad a corto plazo y a peor pronóstico neurológico en los casos de acidosis metabólica (48). Un déficit de base mayor que 11 mmol/l en sangre arterial en la primera hora posterior al nacimiento también se ha asociado a mal pronóstico a corto plazo (150). La presencia de acidosis metabólica en la práctica clínica provee una evidencia de la ocurrencia de una exposición asfíctica, así como de su severidad; pero no puede determinar si la exposición fue continua o intermitente, ni la duración de la misma, además de que no es específica de asfixia, pudiendo obedecer a otras causas como las infecciones (151).

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 (tres por 1 000

nacidos vivos), así como de las secuelas mayores en los niños sobrevivientes (151).

La asfixia aguda intraparto se asocia significativamente a PC del tipo de la cuadriplejía espástica y en menor grado, a la discinética (48); pero no a las formas espásticas hemipléjica ni dipléjica, ni tampoco a las atáxicas (144).

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, la Academia Americana de Pediatría y otras asociaciones internacionales han propuesto criterios para definir un evento de hipoxia aguda intraparto como causa suficiente para ocasionar PC, los cuales han sido modificados y actualizados (46,47,48,49), quedando como se muestran en el Anexo 3, según Hankins y Speers (48).

La presencia de meconio en el líquido amniótico se asocia a algún aumento en el riesgo de daño neurológico (152) por lo que aún es motivo de polémica su asociación con el sufrimiento fetal agudo. Parece bastante indicativo de sufrimiento fetal si se presenta durante el trabajo de parto en presentación cefálica, aunque en forma aislada no es patognomónico de sufrimiento fetal agudo, siendo necesario valorar en conjunto con otras pruebas. Sin embargo, la inmensa mayoría de los niños con este hallazgo no tienen un resultado neurológico adverso (50,149).

La exposición intrauterina a infección, como ya vimos, 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 (2,26,28,127). Ese incremento en el riesgo no requiere ruptura prolongada de membranas o infección reconocida en el niño, aunque la ruptura prolongada de membranas haya sido considerada un factor de riesgo de PC en niños de cualquier edad gestacional (3,26,149). El puntaje de Apgar bajo, la presencia de líquido amniótico meconial y el síndrome de aspiración de meconio son más frecuentes en neonatos expuestos a infección materna. Estos niños a menudo reciben erróneamente el diagnóstico de asfixia al nacer o encefalopatía hipóxico-isquémica (149).

#### **d. Factores de riesgo durante el período neonatal.**

El resultado del puntaje de Apgar está influenciado por factores no asfícticos, además de que describe puntualmente un hecho, pero no refleja el tiempo de asfixia intraparto (153). El puntaje de Apgar al minuto y a los cinco minutos 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 el test de Apgar al nacer. Sin embargo, las bajas puntuaciones más allá de los diez minutos de nacido se asocian a mayor mortalidad y a mayor frecuencia de PC (154), 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 (48).

La presencia de sintomatología neurológica anómala durante el período neonatal secundaria a asfixia en recién nacidos a término o mayores de 34 semanas de gestación, conocida como encefalopatía hipóxico-isquémica, ha sido el mejor predictor de secuelas neurológicas, principalmente PC, entre neonatos sobrevivientes a asfixia perinatal (153), sobre todo en sus grados más severos; sin embargo, la contribución de la asfixia intraparto en la ocurrencia de encefalopatía neonatal también ha sido sobreestimada. Badawi et al (152,155) han observado que las causas de encefalopatía neonatal son heterogéneas, y muchos patrones causales comienzan preconcepcionalmente o en el período anteparto. Según estos investigadores casi el 70 % de los niños con encefalopatía neonatal no presentan evidencia de hipoxia intraparto, y la hipoxia intraparto sin otros factores de riesgo anteparto se presenta solo en el cuatro por ciento de las encefalopatías neonatales (152).

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 (156), por lo que se ha tomado como punto de partida para estudios etiológicos en este grupo de niños (72,152,155).

La asfixia perinatal causante de daño cerebral y 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, ésta no debe haber sido causada por asfixia (157). Con respecto al pronóstico, éste se ha basado en el grado de severidad de la encefalopatía hipóxico-isquémica, para lo cual ha sido ampliamente usada la clasificación de Sarnat y Sarnat (158) y sus modificaciones.

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 postnatal (159,160). Esta sucesión de eventos patogénicos es especialmente importante en el nacimiento pretérmino, el cual se asocia a un riesgo incrementado de PC, proporcional al grado de inmadurez. Este factor de riesgo es ubicado por algunos autores como perinatal o al nacer, sin embargo, los mecanismos patogénicos a través de 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 (26). 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 postnatales condicionadas por su propia inmadurez y por los tratamientos que ellos reciben (3,36,160). 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, las cuales fueron crecientes al final de los años 70 y principios de

los 80 del pasado siglo (debido a la disminución en su mortalidad), comportándose luego de forma estable hasta el inicio de la década de los 90, en que se produce una tendencia a la disminución en algunos lugares a pesar de que la proporción de sobrevivientes se hubiera incrementado (7,8,36,72,94,95,96), lo que habla de un salto de calidad en la atención de estos niños.

Las principales lesiones anátomo-patológicas e imagenológicas que se presentan en los recién nacidos pretérminos, especialmente los más inmaduros, son el daño a la sustancia blanca y la hemorragia peri-intraventricular, con mayor fuerza de asociación con PC para la primera (161).

La PC se presenta en el 5 % de los recién nacidos muy pretérminos (36,161), aunque la frecuencia varía. Se reporta que es del 8,2 % en niños nacidos con 22 a 32 semanas de gestación en Francia (162), del 3,7 % en los de edad gestacional  $\leq$  33 semanas en un centro en Japón (163), y del 15 % en niños con bajo peso extremo en los Estados Unidos (164).

Los mecanismos por los que se produce el daño a la sustancia blanca son múltiples. Se describen básicamente dos modelos para explicarlo que son el modelo inflamatorio y el isquémico (36). En ellos 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 hipoglicemia, las hemorragias peri-intraventriculares, la toxicidad por hierro y la disminución de las defensas protectoras antioxidantes, todo ello asociado a la inmadurez (19,36,160,165,166). Los trastornos en el desarrollo y comportamiento del oligodendrocito parecen ser parte esencial en la patogénesis del daño a la sustancia blanca, ya que precisamente a partir del final del segundo trimestre, entre las 24 y 34 semanas de gestación, es que tiene lugar la oligodendrogénesis (19,36,121,166).

Varias terapias clínicas y condiciones patológicas frecuentes en estos neonatos pueden causar “golpes” sucesivos durante el período neonatal aumentando la probabilidad de daño cerebral (159). La ventilación mecánica prolongada, las transfusiones de sangre, la nutrición parenteral total, la persistencia del conducto arterioso, la hipotensión arterial, el síndrome de dificultad respiratoria, los neumotórax, la acidosis metabólica severa, la sepsis neonatal, las convulsiones neonatales, la hiponatremia (3,25,36) y la hipotiroxinemia neonatal transitoria (2,21,36) son algunos de los factores de riesgo de PC encontrados en recién nacidos pretérminos.

La displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad se ha asociado a un riesgo incrementado de PC entre los niños pretérminos (121,125). Los esteroides postnatales, empleados comúnmente en el tratamiento de la misma, 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 (167).

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 han sido evaluados con respecto a su impacto en el pronóstico neurológico en estos niños (168,169,170).

La ventilación mecánica en los inicios de su introducción 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 (72); pero a medida que se acumuló experiencia en su manejo, ella dejó de constituir un factor de riesgo de PC, con excepción de cuando se trata de una ventilación prolongada en niños pretérminos (3). En Cuba la ventilación mecánica durante el período neonatal se introdujo en forma extensiva en los años 80. En un estudio de cohorte realizado en Ciudad Habana en niños menores de 1 500 gramos se concluye que la ventilación mecánica no se asocia a un aumento significativo del índice de

secuelas del neurodesarrollo, pero que parece actuar como factor agravante de las secuelas en los niños pretérminos con depresión severa al nacer (171). La hipocapnia y la hiperoxia son productos de la asistencia ventilatoria que se asocian a mayor riesgo de PC en recién nacidos pretérminos y en a término sobrevivientes a asfixia (72,172). La asociación de hipocapnia y PC ha sido demostrada también en neonatos a término o casi al término con hipertensión pulmonar persistente tratados con hiperventilación (159).

Las convulsiones, la ictericia y la infección han sido factores neonatales de riesgo de PC identificados en un estudio en niños de todas las edades gestacionales en la India (173). Las convulsiones neonatales, al igual que las encefalopatías neonatales, constituyen indicadores tempranos de disfunción o daño cerebral, pero no constituyen una causa primaria de PC. El momento en que las mismas tienen lugar no se ha asociado a determinados factores intraparto o neonatales (174). Por su parte, es conocida la asociación de PC coreoatetósica con enfermedad hemolítica perinatal, pero el hecho de que niveles moderados de hiperbilirrubinemia incrementen el riesgo de PC es aún controvertido (26). La hipoglicemia neonatal también se ha asociado a PC, y sus efectos nocivos sobre el SNC parecen depender de su duración y severidad (175).

Resumiendo los aspectos esenciales tratados en este capítulo tenemos, en primer lugar, que no existe una definición ideal de PC que satisfaga por igual las exigencias de la práctica clínica y de los estudios epidemiológicos. En estos últimos, para la realización de comparaciones deben seleccionarse las mismas medidas de frecuencia. Existen factores de riesgo antenatales, intranatales y neonatales de PC congénita, algunos de los cuales resultan signos tempranos de afectación neurológica, mientras que otros se relacionan más directamente con las causas que originan la misma. Para la realización de estudios etiológicos resulta muy útil el empleo del enfoque multicausal y los análisis multivariados de riesgo, aunque no se deben obviar las limitaciones de los mismos cuando se traten de diseñar estrategias de prevención a nivel poblacional.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

### **3. MATERIAL Y MÉTODO.**

#### **3.1. Diseño.**

Esta investigación se define como observacional, y la misma transitó por diferentes niveles, desde el descriptivo hasta el analítico. Constó de tres etapas:

- a) 1ra Etapa: Constituyó un estudio de prevalencia de PC, en el cual se analizó además el comportamiento histórico de esta entidad durante los años de nacimiento incluidos en el mismo, por lo que además, se realizó un estudio de tendencias de la PC congénita durante ese período.
- b) 2da Etapa: Se realizó un estudio de caso-control (relación 1:3) para determinar los factores de riesgo más fuertemente asociados a PC congénita en la población-estudio, a través de un análisis de regresión logística.
- c) 3ra Etapa: Se determinó la frecuencia de la asfixia intraparto y de la encefalopatía neonatal dentro de los niños con PC congénita en la población estudiada.

#### **3.2. Fuentes de datos de la investigación.**

Los datos primarios de los posibles casos de PC fueron obtenidos de un registro inicial realizado por el autor de esta tesis en un período de recolección de siete años (Enero 1998-Diciembre 2004). Dicho registro incluyó todos los posibles casos de PC nacidos entre los años 1996 y 2002 en la Provincia de Matanzas cuyo déficit motor estuvo presente a los 2 años de edad postnatal o más allá de ese tiempo, además de los niños con PC nacidos en otras provincias en el mismo período de años de nacimiento y residentes en la Provincia de Matanzas en el período de investigación.

Los datos del registro primario fueron aportados por los pediatras y médicos generales de la atención primaria de salud, previa coordinación con la Vicedirección de Asistencia Médica de la Dirección Provincial de Salud en la Provincia de Matanzas, quienes además notificaron los niños con diagnóstico de PC nacidos en igual período que hubieran fallecido, así como su edad al momento de la defunción. Este registro incluyó los siguientes datos: nombre y apellidos del niño, fecha y hospital de nacimiento, nombre y apellidos de la madre, dirección particular, consultorio médico y número telefónico.

En la medida en que se fueron notificando los posibles casos estos fueron evaluados clínicamente en la Consulta Provincial de Neurodesarrollo Infantil del Hospital Ginecobstétrico Docente Provincial de Matanzas (HGODP-M), y en consulta habilitada con tal objetivo en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente de Colón “Mario Muñoz Monroy”.

De 120 pacientes notificados por los médicos de atención primaria como PC hubo 107 que reunieron los criterios diagnósticos de PC que se mencionarán más adelante, 86 de los cuales fueron evaluados clínicamente en las citadas consultas y 21 fueron considerados como tal a partir de la revisión manual de sus respectivas historias clínicas de hospitales y centros asistenciales de la Provincia donde estos pacientes habían recibido atención (Hospital Pediátrico Docente Provincial de Matanzas, Hospital Clínico-Quirúrgico Docente de Colón, Hospital Clínico-Quirúrgico de Cárdenas, Centro de Neurodesarrollo de Cárdenas y Consulta de Neurodesarrollo del HGODP-M).

A los 86 pacientes evaluados en consultas les fue practicado examen neurológico por el método de Amiel Tison (75) en los menores de 3 años de edad, o por método convencional (176) en los mayores de esta edad, siendo reevaluados en un período de tres a seis meses si existían dudas diagnósticas en la evaluación inicial. En consulta aparte se realizó la evaluación psicométrica de los casos que no habían sido evaluados con anterioridad, utilizando la prueba de Bayley II (84).

Se consideró retardo mental leve la presencia de un índice de desarrollo mental de 50-69 y retardo mental severo, si éste era menor de 50.

En la consulta de evaluación a cada paciente le fue completado un modelo confeccionado para los objetivos de esta investigación (ver Anexo 4) en el cual se incluyeron, además de los datos generales, datos referentes a la PC como tipo y subtipo de la misma, presencia de alteraciones asociadas, exámenes realizados hasta el momento de la evaluación, clasificación de la PC de acuerdo al grado de discapacidad motora, y posible clasificación de acuerdo al momento del daño neurológico y sus causas probables, siendo reclasificados en cuanto a este último criterio a posteriori, por consenso entre los tres investigadores que realizaron la evaluación clínica de los casos, luego de haber revisado las historias clínicas maternas y neonatales de los hospitales en que nacieron cada uno de los pacientes con diagnóstico confirmado de PC y haber completado un segundo modelo (ver Anexo 5) orientado hacia las causas y factores de riesgo.

En la clasificación del tipo de PC al inicio de la evaluación de los pacientes se empleó una modificación de la clasificación de Hagberg y cols (67) en la cual se tuvo en cuenta las categorías de PC espástica hemipléjica, cuadripléjica y dipléjica; la de PC discinética predominantemente distónica o coreoatetósica; y la de atáxica tal y como fue empleada por estos autores, pero sin considerar el término de diplejía atáxica. Los casos con diplejía y signos cerebelosos fueron clasificados como PC atáxica si estos últimos signos eran los predominantes. En esos momentos se utilizó las categorías de triplejía espástica y de PC mixta, describiendo los componentes de los trastornos motores en ese último caso. Pero al surgir durante la realización de este trabajo la clasificación europea (11) se asumió la misma, adaptando a los criterios de esta clasificación los casos clasificados inicialmente, con la diferencia de que se especificó en los pacientes con PC espástica bilateral si se trataba de una PC espástica cuadripléjica, dipléjica o tripléjica, tal y como aparece en el Anexo 6. Los casos de PC mixta fueron

incluidos entonces en las categorías correspondientes al trastorno motor predominante.

En la clasificación de la PC de acuerdo al grado de discapacidad motora se siguieron los criterios de Vohr y cols (77), los cuales se muestran en el Anexo 2. De acuerdo al momento del daño neurológico y sus causas probables, los pacientes evaluados en consulta fueron clasificados, respectivamente, según los criterios que aparecen en los Anexos 7 y 8.

Además de las historias clínicas obstétricas y perinatales de los casos con PC, se revisaron las de los controles, a quienes también se les completó el Modelo 2. Con la información recogida en ambos modelos se conformó una base de datos en una microcomputadora Pentium IV utilizando el sistema EXCEL del Programa Microsoft Office 2003.

### **3.3. Precisión de las evaluaciones y fiabilidad de los instrumentos de recolección de datos.**

La presencia de un mismo especialista, de los tres que participaron en la evaluación clínica de los casos, en la evaluación del total de los niños examinados en las dos consultas referidas, minimizó las variaciones interobservadores durante el diagnóstico y clasificación de los niños con PC. Los tres especialistas tenían experiencia en el diagnóstico y manejo de los pacientes con PC.

Los instrumentos empleados para la evaluación clínica de los niños con PC fueron de una fiabilidad y validez comprobadas, lo cual aseguró la objetividad y exactitud del Modelo 1 de recogida de datos. No obstante, la consistencia interna de este modelo fue verificada aplicando la técnica del  $\alpha$  de Cronbach ( $\alpha=0,758$ ) en un período previo al inicio de la investigación, a través de modelos completados a doble ciegas por los dos especialistas que se encargarían posteriormente de realizar esta actividad, tomando una muestra de diez pacientes con PC que solían atenderse en la Consulta Provincial de Neurodesarrollo Infantil del HGODP-M.

La fiabilidad del Modelo 2 de recolección de datos, así como de la clasificación de los pacientes con PC de acuerdo al momento del daño cerebral fueron comprobadas a través de la comparación de los modelos de este tipo completados por los dos especialistas que realizaron esta actividad con los completados a ciegas por un médico residente durante la realización de un estudio piloto (177) en el que se incluyeron los primeros 35 pacientes con diagnóstico confirmado de PC congénita, así como sus 70 controles respectivos ( $\alpha$  de Cronbach = 0,782). En el estudio piloto se confirmó además, por comunicación telefónica con los médicos de atención primaria, la normalidad neurológica del total de los controles seleccionados para el mismo, por lo que para el estudio definitivo se asumió que el resto de los controles tendrían el mismo comportamiento.

### **3.4. Marco y sujetos.**

#### **1ra Etapa:**

Los sujetos de análisis en esta etapa fueron los niños nacidos vivos en la Provincia de Matanzas en el período de tiempo comprendido desde el 1ro de enero del 1996 hasta el 31 de diciembre del 2002, que totalizaron 58 966 nacidos vivos institucionales y no institucionales, de los cuales hubo 58 787 sobrevivientes al período neonatal. Los nacidos vivos no institucionalmente representaron solamente el 0,1 % de los nacidos vivos.

En este estudio se diagnosticaron 107 casos de PC en la Provincia de Matanzas, cuyos criterios de inclusión fueron:

- a) Presencia de trastorno de la función motora permanente o crónico.
- b) De origen en el cerebro o cerebelo.
- c) De aparición temprana en la vida: primeros cuatro años de edad postnatal.
- d) No debido a enfermedad progresiva reconocida.
- e) Límite mínimo de dos años de edad postnatal al momento de la evaluación.
- f) Nacimiento en el período 1996 - 2002 en la Provincia de Matanzas.

Se excluyeron de este diagnóstico los niños con malformaciones mayores del 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 y cols (32).

De los 107 pacientes con diagnóstico de PC, 104 fueron clasificados como PC congénita, la cual se definió como aquella en la que, de acuerdo con los antecedentes recogidos en las historias clínicas, el daño cerebral se produjo durante la etapa fetal o neonatal, hasta los 27 días de edad postnatal. Estos pacientes fueron los que se incluyeron en los numeradores de las cohortes de prevalencia de PC congénita según grupos de peso, grados de discapacidad motora y años de nacimiento. En la clasificación de los pacientes de acuerdo al tipo de PC (según clasificación fisiopatológica y topográfica), alteraciones asociadas, momento del daño neurológico y causas probables de la PC se incluyeron solamente los evaluados en consulta.

## **2da Etapa:**

La muestra del estudio en esta etapa estuvo conformada por:

- a) Un grupo de casos de estudio (n=81), constituido por todos los pacientes con PC congénita diagnosticados en la etapa anterior que cumplieran como criterio de inclusión para ésta haber nacido por parto simple y tener el consentimiento informado de los padres para su participación como sujetos de la investigación. Así, del total de 104 niños diagnosticados como PC congénita en la etapa anterior, se excluyeron dos niños nacidos por partos gemelares y 21 que no acudieron a la consulta de evaluación y de los cuales no se contaba con el consentimiento informado de sus padres.
- b) Un grupo de controles (n=243), constituido por niños supuestamente sanos (sin ninguna lesión estática del SNC), nacidos por parto simple y pareados con los casos según grupos de edad gestacional, de acuerdo a la fecha de la última menstruación, según fueran nacidos “a término” (edad gestacional  $\geq$  37 semanas) o “pretérminos” (edad gestacional  $<$  37 semanas), en una proporción de tres controles por cada caso.

La selección de los controles de los niños con PC nacidos en el HGODP-M se llevó a cabo teniendo en cuenta el orden de inscripción de los mismos en el registro de partos de dicho hospital, seleccionando los tres niños nacidos vivos de igual grupo de edad gestacional (a término o pretérmino) nacidos de los tres partos posteriores al nacimiento de un niño diagnosticado posteriormente como PC congénita. En los casos con PC nacidos en otros hospitales, los controles fueron tomados de los tres primeros partos del mismo grupo de edad gestacional registrados en el libro de partos del HGODP-M coincidiendo con la fecha de nacimiento del caso.

La selección de los controles solamente de niños nacidos en el HGODP-M, único centro de atención perinatal de nivel III en la Provincia de Matanzas, se realizó teniendo en cuenta que era el centro que cumplía con los requisitos de calidad de las historias clínicas, y después de un análisis previo en el que no se constataron diferencias significativas en cuanto a las tasas de prevalencia de PC congénita según niveles de atención perinatal entre los cinco hospitales donde se producen nacimientos en la Provincia de Matanzas, así como tampoco en cuanto a casos y controles de acuerdo a su distribución por regiones geográficas de residencia (datos no mostrados).

Con este tamaño muestral, empleando el programa Epidat (178), se calculó que para una prevalencia de exposición del 15 % entre los controles, con un odds ratio (OR) esperado de 2,5 e intervalos de confianza del 95% (IC 95%), la potencia del estudio sería del 65 %.

### **3ra Etapa:**

A partir de los 83 niños con PC congénita evaluados en consulta (incluyendo los dos nacidos por parto gemelar) se determinó la proporción de los mismos que presentó encefalopatía neonatal y la proporción que presentó asfixia intraparto según diferentes criterios (ver en manejo de datos).

## **Manejo de Datos.**

### **1ra Etapa:**

Las variables estudiadas para dar cumplimiento al objetivo correspondiente a esta etapa se muestran en los Anexos 9.1, 9.2, 9.3 y 9.4.

Para la realización de los cálculos de la prevalencia de PC en forma global, y de PC congénita y sus cohortes de prevalencia según grupos de peso al nacer y según años de nacimiento, así como de las prevalencias de PC congénita según grupos de peso y años de nacimiento, y según grados de discapacidad motora y años de nacimiento, fue necesario considerar los numeradores y denominadores correspondientes (Anexo 10).

Los datos de los denominadores fueron obtenidos del Departamento de Estadística de la Dirección Provincial de Salud en Matanzas, así como las tasas anuales de mortalidad fetal tardía, mortalidad neonatal precoz y mortalidad neonatal tardía en dicha provincia en el período de tiempo estudiado. A partir de estas tasas se pudo analizar la posible relación de cada una de ellas con el comportamiento de la PC congénita a través de los años estudiados.

Conociendo el comportamiento histórico de la PC congénita se pudo determinar entonces su tendencia general, por grupos de peso y grados de discapacidad motora.

### **2da Etapa:**

Para el estudio de caso-control se consideró como variable dependiente la PC congénita, definida anteriormente en el acápite de Marco y sujetos, y operacionalizada como una variable cualitativa dicotómica (sí=caso; no=control).

Las variables independientes incluidas en esta etapa del estudio se muestran en los Anexos 11.1, 11,2 y 11,3; donde aparece reflejada la forma en que fueron

operacionalizadas las mismas. La generalidad de las covariables fue seleccionada de las historias clínicas tal y como aparecía señalada por los médicos de asistencia, según normas establecidas nacionalmente, con algunas excepciones, donde fueron empleadas definiciones operacionales dirigidas a facilitar los objetivos de este trabajo.

En el análisis de factores de riesgo de PC congénita se excluyeron variables como la presencia de fiebre  $\geq 38$  °C durante el embarazo, la administración de hormonas tiroideas durante el mismo, la presencia de malformaciones fuera del SNC en el niño (dentro de las variables intranatales) y la presencia de apnea, enfermedad de membrana hialina, neumotórax, hipertensión pulmonar primaria y meningoencefalitis bacteriana (dentro de las neonatales) debido a su baja frecuencia entre los casos y a la presencia de ceros en los controles.

Tampoco se incluyó la variable encefalopatía neonatal ni ninguno de los diagnósticos incluidos en la misma debido a que ella constituye un indicador temprano de disfunción o daño cerebral, y el propósito del estudio era determinar factores causales.

### **3ra Etapa:**

Asfisia al nacer severa suficiente para causar una PC se consideró la que cumplía con los criterios de Hagberg (96) modificados, tal y como se mencionan a continuación:

- a) Hipoxia intrauterina. Definida por la presencia de al menos uno de los siguientes signos: líquido amniótico meconial, frecuencia cardíaca fetal  $< 100$  ó  $> 160$  latidos por minuto, desaceleraciones tardías o patrón silente en la cardiotocografía, prolapso del cordón o abrupcio placentae.
- b) Puntaje de Apgar al primer o 5to minuto  $\leq 5$ .
- c) Ventilación asistida o convulsiones antes del tercer día de nacido.

De los casos que cumplieron los criterios anteriores, se consideró asfixia intraparto primaria aguda, aquella en la cual se excluyeron los factores de riesgo o condiciones que pudieran actuar prenatalmente o como elemento de confusión durante el período intranatal y que fueron tenidos en cuenta en este estudio, es decir: la presencia de antecedentes familiares de enfermedades neurológicas y psiquiátricas crónicas de base hereditaria, la presencia de enfermedades maternas crónicas antes o durante el embarazo (incluyendo la hipertensión arterial materna), la amenaza de aborto y de parto pretérmino, la administración antenatal de hormonas tiroideas o sulfato de magnesio, la presencia de infección cérvico-vaginal, fiebre  $\geq 38$  °C o sepsis urinaria en el embarazo, la corioamnionitis clínica o RPM > 24 h, así como el bajo peso al nacer, el bajo peso para la edad gestacional y la presencia de malformaciones dentro o fuera del SNC en el niño durante el período neonatal. El resto de los casos con asfixia severa, según los criterios de Hagberg modificados mencionados antes, pero que presentaban antecedentes de riesgo desde antes del parto, fueron considerados como asfixia secundaria.

Se consideró encefalopatía neonatal cualquiera de los siguientes diagnósticos recogidos de las historias clínicas: encefalopatía hipóxico-isquémica, independientemente de su grado de severidad, según clasificación de Sarnat y Sarnat (158); convulsión neonatal en la primera semana de vida y encefalopatía neonatal de cualquier otro origen.

Todas las variables con las que se trabajó en esta etapa fueron tratadas en forma dicotómica.

### **3.5. Procesamiento estadístico.**

A partir de la base de datos conformada utilizando el procesador de datos Excel del sistema Microsoft Office 2003, los datos de la investigación fueron exportados a una base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS versión 12.0. Con la base de datos en Excel se realizaron los cálculos de porcentajes y tasas de prevalencia, así como los gráficos y tablas correspondientes.

Para la descripción de las tendencias de la PC en el período estudiado se utilizó el procesador de datos Excel, el cual determinó automáticamente las tendencias lineales a partir del método de mínimos cuadrados. Previo a este análisis, se evaluó la consistencia, comparabilidad, estabilidad, existencia de valores aberrantes y periodicidad de las series temporales estudiadas.

Como los datos de las series fueron recolectados por los mismos observadores, con instrumentos de medición cuya consistencia fue comprobada, y los criterios diagnósticos de PC y sus clasificaciones fueron los mismos para todos los años incluidos en las series cronológicas, se asumió que las mismas eran consistentes. Algunas variaciones en las características demográficas de la población estudiada (denominadores de las tasas), así como de la composición etaria de los niños con PC fueron tenidas en cuenta, lo cual será tratado en el capítulo de Discusión. En la presentación de los resultados de las series cronológicas se emplearon gráficos aritméticos simples, empleando la escala semilogarítmica en las series en que resultaba más adecuado.

Utilizando el coeficiente de Spearman, calculado a partir del paquete estadístico SPSS se analizó la correlación entre el comportamiento de los componentes de la mortalidad perinatal e infantil estudiados con respecto a las tasas de prevalencia de PC congénita.

Antes de llevar a cabo el análisis de factores de riesgo de PC se compararon los dos grupos estudiados (Grupo de casos de estudio y Grupo de controles) en cuanto a la distribución en los mismos de los diferentes grupos de edad gestacional y de peso al nacer a que pertenecían los sujetos incluidos en esta etapa de la investigación, y se determinó que no existían diferencias significativas de las medias entre casos y controles en cuanto a estas variables, para lo cual se aplicó la prueba de t.

Para el estudio de factores de riesgo de PC se realizó un análisis multivariado de regresión logística condicional empleando el sistema por pasos hacia adelante,

considerando como significativo una  $p < 0,05$ . De esta forma se calcularon los OR y sus IC 95 %, ajustados para tres modelos de regresión logística múltiple en los que se analizó la asociación con PC de las variables de las etapas antenatal, intranatal y neonatal, en forma separada para cada etapa. Previo al análisis de regresión logística se realizó un análisis de colinealidad entre las covariables independientes candidatas a ser incluidas en el mismo, en forma global y por etapas, para el que se utilizó el coeficiente de Pearson. Para el análisis de regresión logística se seleccionó entonces una sola covariable, según sentido biológico, cuando existía una correlación alta ( $> 50\%$ ) entre dos o más de las posibles covariables independientes.

En cada modelo de análisis de regresión logística se comprobó la bondad del ajuste de los mismos a los datos a través del estadígrafo Ji Cuadrado de Hosmer y Lemeshow. Si la probabilidad asociada al estadígrafo de prueba era mayor de 0,05, se consideró que los modelos se ajustaban a los datos; de igual forma se comprobó la no existencia de colinealidad entre las covariables que resultaron significativas después de haber llevado a cabo cada modelo.

Las variables tipo de parto e infecciones mayores fueron tratadas como "dummy" o internas durante el análisis de regresión logística, tomando como categoría indicadora en el primer caso, el parto transpelviano, y en el segundo, la ausencia de infección o sepsis neonatal.

### **3.6. Consideraciones éticas.**

El proyecto de esta investigación fue evaluado y aprobado por el Consejo Científico del HGODP-M, el Consejo Científico Provincial de la Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas y la Dirección Nacional del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA).

En las citaciones para las consultas y a la llegada a las mismas, se explicó a los padres o tutores los objetivos de la investigación, y se recogió por escrito el

consentimiento de los mismos para la obtención de los datos de las historias clínicas de los pacientes (Ver Anexo 12). En los casos en que los pacientes no acudieron a consulta tras dos o tres citaciones enviadas a sus padres, se asumió que estos últimos no estaban dispuestos a que sus hijos participaran en la investigación y no se incluyeron en el estudio de casos y controles. Sin embargo, en la determinación de las tasas de PC en forma global, por grupos de peso, grados de discapacidad motora y años de nacimiento sí se incluyeron todos los pacientes con PC nacidos en el territorio en el período estudiado.

## **4. RESULTADOS**

## **4. RESULTADOS.**

### **4.1. Prevalencia de PC en Matanzas.**

De un total de 58 966 niños nacidos vivos en la Provincia de Matanzas durante el período 1996-2002, la PC se presentó en 107 niños con edades comprendidas entre los dos y ocho años, lo cual representa una prevalencia general de PC de 1,81 por 1 000 nacidos vivos. La PC fue clasificada como congénita en 104 de los casos, con lo que se obtuvo una tasa de prevalencia de PC congénita de 1,76 por cada 1 000 nacidos vivos. Hubo además tres pacientes con PC residentes en el territorio que nacieron durante el período de tiempo estudiado pero que no fueron incluidos en el estudio porque su nacimiento se produjo fuera de la Provincia.

La tasa global de PC según número de sobrevivientes neonatales en la población estudiada fue de 1,82 por cada 1 000, y la tasa de PC congénita tomando en consideración este mismo denominador fue de 1,77 por cada 1 000.

En el caso de la PC postneonatal, la prevalencia fue de 0,5 por 10 000 nacidos vivos, al presentarse solamente tres casos con este tipo de PC (2,9 % del total de casos con PC). Los tres pacientes afectados eran del sexo masculino, presentaron hemiparesia espástica de diverso grado de severidad y sus causas fueron: 1) Infección del SNC por *Haemophilus Influenzae*, 2) Enfermedad cerebrovascular en un niño con cardiopatía congénita que presentó infartos cerebrales recurrentes luego del primero, que estuvo en relación con intervención quirúrgica cardíaca, y en quien se sospecha una trombofilia y 3) Traumatismo craneoencefálico agudo.

Dentro de los casos con PC congénita hubo un predominio del sexo masculino, con una relación de 1,5:1 entre sujetos masculinos y femeninos.

**Tabla 1. Distribución por pesos de los niños nacidos en la Provincia de Matanzas durante el período 1996-2002 y tasas específicas de prevalencia de PC congénita según grupos de peso.**

Grupos de Peso (g)	Total de Nacidos Vivos		Casos con PC Congénita		Prevalencia de PC x 1000 nacidos vivos
	No.	%	No.	%	
< 1500	163	0,28	3	2,88	18,4
1500 - 1999	752	1,28	6	5,77	7,98
2000 - 2499	2551	4,33	11	10,58	4,31
<b>Subtotal &lt; 2500</b>	<b>3466</b>	<b>5,88</b>	<b>20</b>	<b>19,23</b>	<b>5,77</b>
<b>≥ 2500</b>	<b>55357</b>	<b>93,88</b>	<b>81</b>	<b>77,88</b>	<b>1,37</b>
Sin peso recogido	143	0,24	3	2,88	
<b>Total</b>	<b>58966</b>	<b>100</b>	<b>104</b>	<b>100</b>	<b>1,76</b>

Fuentes: Registro de parálisis cerebral en Matanzas obtenido a partir de informes de los médicos de la Atención Primaria de Salud.  
Departamento de Estadística de la Dirección Provincial de Salud.

La tabla 1 muestra la distribución por pesos de los niños nacidos en la Provincia de Matanzas durante el período 1996-2002 y las tasas específicas de PC congénita por grupos de peso. Como se puede observar, cerca del 94 % del total de nacidos vivos tuvieron un peso al nacer  $\geq 2\ 500$  gramos aportando las 4/5 partes del total de pacientes con PC en el territorio; sin embargo, la tasa específica de PC para este grupo de peso, tal y como se esperaba, fue la más baja. La tasa de PC específica para cada grupo de peso aumentó a medida que el peso al nacer fue menor, de forma que, por cada 1 000 nacidos vivos, ésta fue de 18,4 en el grupo de peso menor de 1500 gramos y de 5,1 en el grupo de 1 500 a 2 499 gramos.

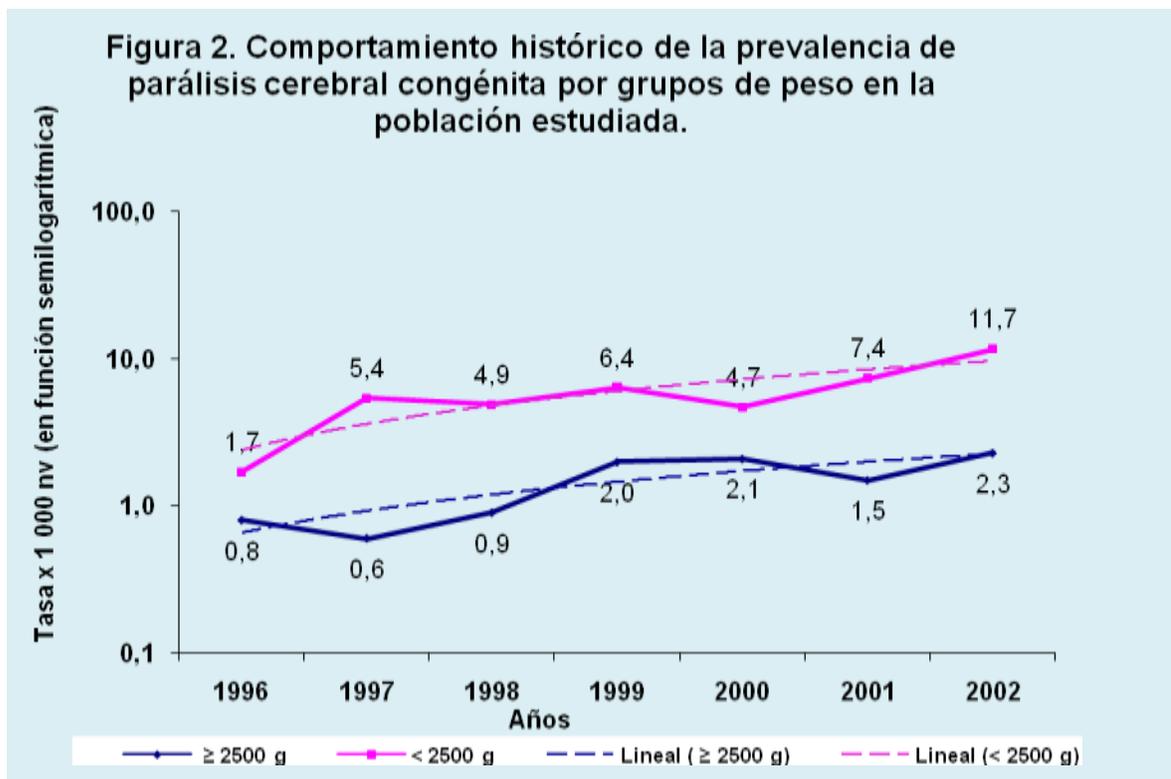
Las prevalencias específicas según grupos de edad gestacional no se pudieron hallar en este trabajo a nivel poblacional por no recogerse habitualmente en las

Estadísticas de Salud en Cuba la distribución de los nacimientos según edad gestacional, pero en algunos registros de PC en otros países se ha podido incluir esta variable, con lo que se han podido hallar o estimar las tendencias de la prevalencia de PC edad gestacional-específica (8,52,72,94).

En el presente estudio, de los 83 pacientes con PC congénita evaluados en consulta, no se presentó ningún caso con edad gestacional menor de 28 semanas; solamente 1,2 % nacieron con edad gestacional de 28-31 semanas; el 19,3 % perteneció al grupo de 32-36 semanas y el 79,5 % al grupo  $\geq 37$  semanas, lo que puso de manifiesto una mayor contribución de los recién nacidos a término y pretérminos moderados o tardíos en la ocurrencia de PC.

La figura 1 muestra el comportamiento anual de la prevalencia de PC congénita en la población estudiada y su tendencia lineal, la cual fue creciente durante el transcurso de los años de nacimiento de 1996 al 2002.





En la figura 2 aparece representado el comportamiento anual de la PC congénita según grupos de peso al nacer en niños con peso < 2 500 y  $\geq$  2 500 gramos, respectivamente, así como la tendencia lineal en cada caso, la cual fue hacia el aumento en ambos grupos de peso.

El análisis de la correlación entre las tasas anuales de mortalidad fetal tardía, de mortalidad neonatal precoz y de mortalidad neonatal tardía con respecto a las tasas anuales de prevalencia de PC congénita en la población estudiada mostró una correlación inversa de las tres primeras, analizadas por separado, con respecto al comportamiento de la PC congénita, y este hallazgo fue significativo únicamente para la correlación tasa de mortalidad fetal tardía – tasa de prevalencia de PC congénita (Ver tabla 2).

**Tabla 2. Relación con PC congénita de las tasas de mortalidad fetal tardía, neonatal precoz y neonatal tardía (Matanzas 1996 - 2002).**

<b>Años</b>	<b>Tasa de mortalidad fetal tardía</b>	<b>Tasa de mortalidad neonatal precoz</b>	<b>Tasa de mortalidad neonatal tardía</b>	<b>Tasa de PC congénita</b>
<b>1996</b>	12,9	2,1	2,6	1,17
<b>1997</b>	11,2	2,5	1,6	0,96
<b>1998</b>	12,7	2,5	1,3	1,28
<b>1999</b>	11,2	1,7	0,8	2,23
<b>2000</b>	10,1	2,6	0,3	2,29
<b>2001</b>	10,6	2,3	0,8	1,85
<b>2002</b>	9,2	2,0	1,7	2,82
<b>*</b>	<b>-0,79 †</b>	<b>-0,25</b>	<b>-0,37</b>	<b>1,00</b>

\* Coeficientes de correlación con respecto a la tasa de PC.

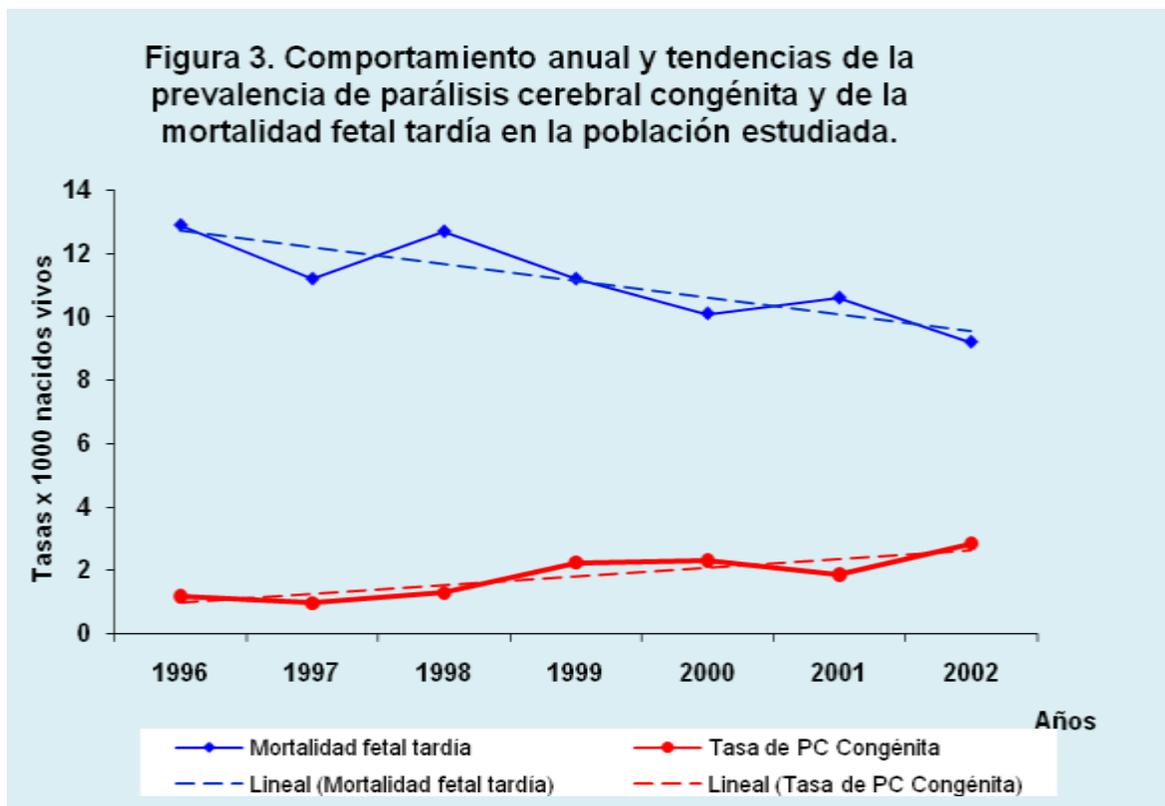
† Significativo

Fuentes: Registro de parálisis cerebral en Matanzas obtenido a partir de informes de los médicos de la Atención Primaria de Salud.

Departamento de Estadística de la Dirección Provincial de Salud.

En las figuras 3, 4 y 5 se muestran separadamente los comportamientos anuales de las tasas de mortalidad fetal tardía, de mortalidad neonatal precoz y de mortalidad neonatal tardía, con relación a los de la prevalencia de PC congénita.

En la figura 3 es evidente una tendencia decreciente en las tasas de mortalidad fetal tardía en el transcurso de los años estudiados a la vez que la prevalencia de PC tendió a aumentar.

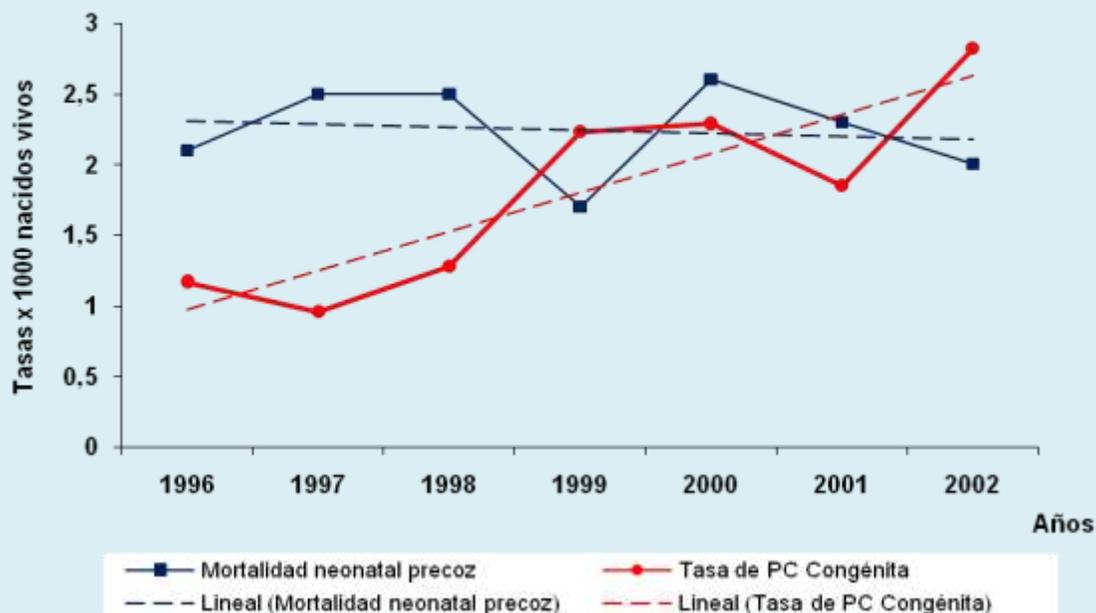


En la figura 4 se puede apreciar cómo las tasas de mortalidad neonatal precoz, aunque fueron bajas, mostraron pocas variaciones en los años estudiados, por lo que la línea de tendencia obtenida fue prácticamente horizontal, con una disminución muy discreta.

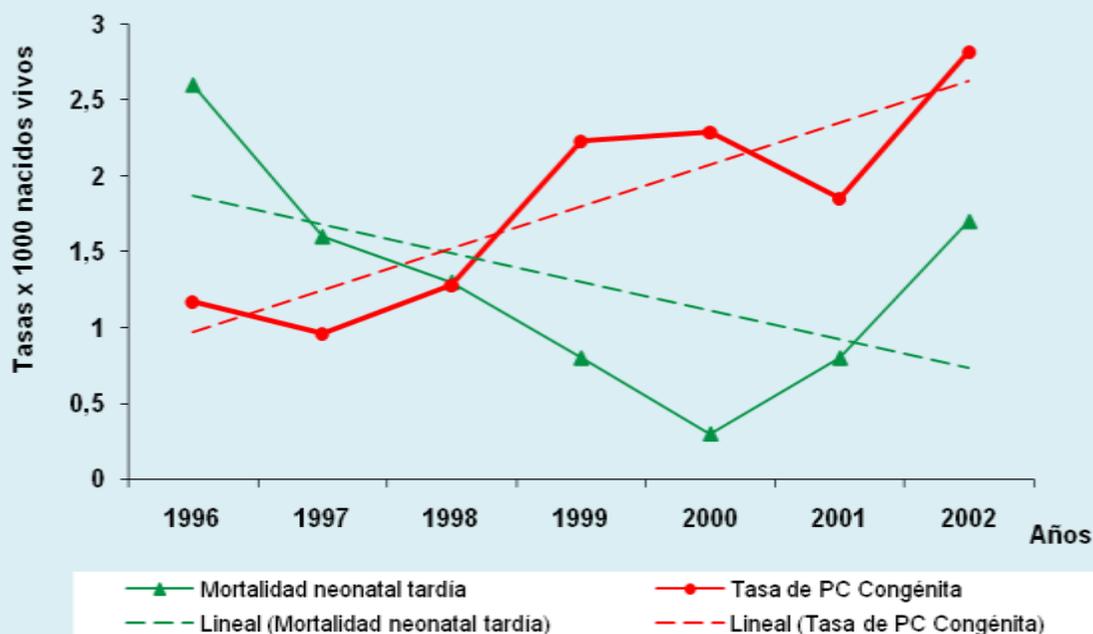
Las tasas de mortalidad neonatal tardía tendieron a disminuir hasta el año 2000, pero a partir de ese año aumentaron. De todas formas, la tendencia lineal en todo el período analizado fue hacia la disminución, lo cual contrasta con la tendencia creciente que mostró la prevalencia de PC congénita (Ver Figura 5).

Durante los años de nacimiento estudiados hubo cinco pacientes con PC congénita que fallecieron. De ellos, dos fueron incluidos en el estudio, pero hubo tres no incluidos por tener menos de dos años de edad al momento de su defunción. Los cinco niños fallecidos representan el 4,6 % de los casos con PC congénita de la población estudiada.

**Figura 4. Comportamiento anual y tendencias de la prevalencia de parálisis cerebral congénita y de la mortalidad neonatal precoz en la población estudiada.**



**Figura 5. Comportamiento anual y tendencias de la prevalencia de parálisis cerebral congénita y de la mortalidad neonatal tardía en la población estudiada.**



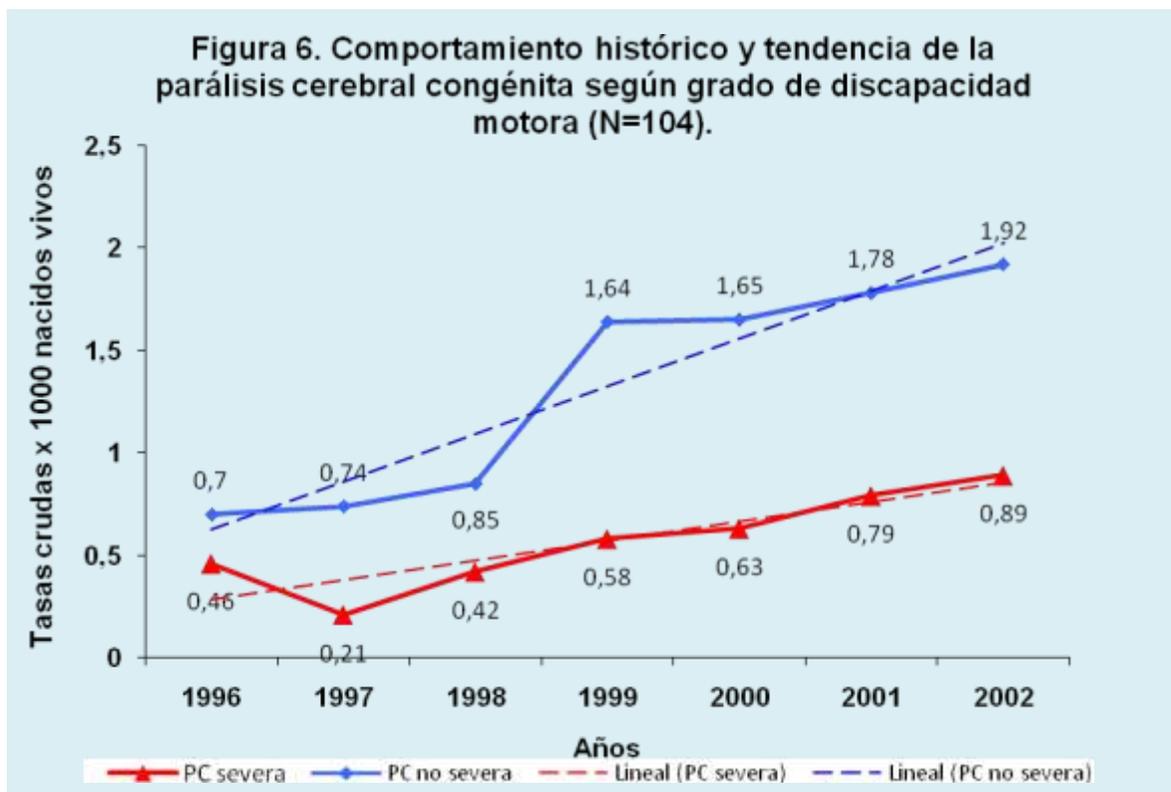
En el estudio realizado el grado de discapacidad motora empleando la clasificación de Vohr y cols pudo ser precisado en los 83 niños con PC congénita evaluados en consulta, de los cuales 27,7 % presentaron una PC ligera, 41 % moderada y 31,3 % severa. Pero al revisar las historias clínicas de varios centros de la Provincia donde habían recibido atención los niños con PC que no pudieron ser evaluados en consulta, se pudo conocer la distribución del grado de discapacidad motora y sus tasas en el total de los 104 niños diagnosticados con PC congénita (Tabla 3). Como puede verse, la tercera parte de ellos presentó una discapacidad motora severa, con una tasa de prevalencia de 0,56 por cada 1 000 nacidos vivos.

**Tabla 3. Clasificación de pacientes con PC congénita según grados de discapacidad motora. Matanzas (Años de nacimiento 1996-2002).**

<b>Grado de severidad de la PC</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>Tasas de prevalencia x 1000 nacidos vivos</b>
Ligera	30	28,8	0,51
Moderada	41	39,4	0,69
Severa	33	31,7	0,56
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100,0</b>	<b>1,76</b>

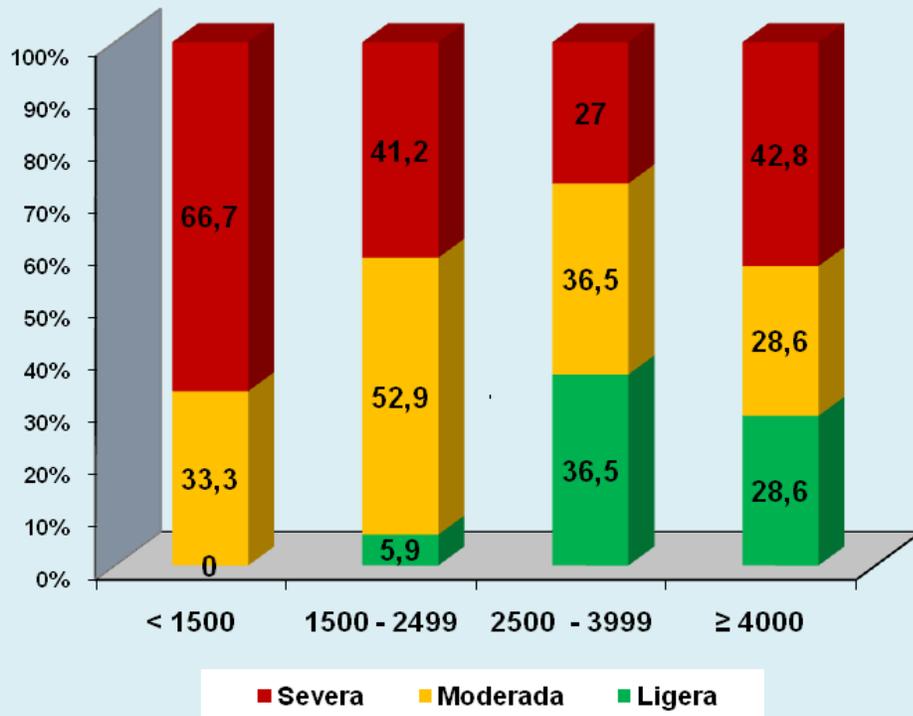
Fuentes: Modelos de recogida de datos de Consultas de Evaluación e historias clínicas de centros de salud de la Provincia de Matanzas. Departamento de Estadística de la Dirección Provincial de Salud.

Para el análisis del comportamiento histórico de la PC congénita de acuerdo a sus grados de discapacidad motora, los pacientes con discapacidad motora ligera y moderada fueron agrupados bajo el término de PC no severa. Como se muestra en la figura 6, tanto las formas severas de discapacidad motora como las no severas tuvieron tendencias al incremento durante los años estudiados.



La figura 7 muestra la proporción de los grados de discapacidad motora de los casos con PC congénita según diferentes grupos de peso al nacer. En el mismo se puede observar cómo en los niños menores de 1 500 gramos con PC predominó el daño motor severo y cómo a medida que el peso era mayor, hasta 3 999 gramos, el tanto por ciento de casos severos iba disminuyendo en cada grupo de peso, a la vez que aumentaba el de los casos ligeros. Sin embargo, en los niños con peso al nacer  $\geq 4\ 000$  gramos nuevamente la proporción de casos con discapacidad motora severa resultó mayor. Hubo tres pacientes con PC congénita no incluidos en el análisis debido a que se desconocía su peso al nacer.

**Figura 7. Proporción de grados de discapacidad motora según grupos de peso al nacer en pacientes con PC congénita (N=101).**



La clasificación clínica del tipo y subtipo de PC constituye una parte importante de este trabajo. Como se observa en la tabla 4, la PC espástica fue la forma más frecuente, y dentro de ella, la diplejía espástica, seguida de la cuadriplejía espástica. La PC atáxica se presentó en cerca del 10 % de los casos, y la discinética, en una minoría de los mismos. Hubo cuatro pacientes con formas mixtas, los cuales aparecen dentro de otras categorías en la tabla, al clasificarlos de acuerdo al trastorno predominante, pero que hubieran sido incluidos en la categoría de PC mixta según otras clasificaciones.

**Tabla 4. Clasificación fisiopatológica y topográfica de pacientes con PC congénita evaluados en consulta, y tasas estimadas de prevalencia.**

Clasificación fisiopatológica y topográfica		Número de Casos	% del total de PC n=83	% del total de PC espásticas n=72	Tasas estimadas de prevalencia x 1000 n.v *
Tipos (SCPE)	Subtipos Complementarios				
Espástica Bilateral	Cuadripléjica	24	28,9	33,3	1,25
	Dipléjica	34	41,0	47,2	
	Tripléjica	1	1,2	1,4	
Espástica Unilateral	Hemipléjica	13	15,7	18,1	0,28
Atáxica	Atáxica	8	9,6	-	0,17
Discinética	Distónica	1	1,2	-	0,04
	Coreoatetósica	1	1,2	-	
No Clasificable	Hipotónica†	1	1,2	-	0,02

\* Considerando que en consulta fueron evaluados el 80 % de los niños con PC congénita de la Provincia.

† Se incluyó por ser un caso con hipotonía e hiperreflexia osteotendinosa.

Fuentes: Modelos completados en Consultas de Evaluación de niños con PC. Departamento de Estadísticas de la Dirección Provincial Salud.

La distribución de los diferentes tipos de PC según edad gestacional se presenta en la tabla 5. En esa tabla se observa que la diplejía espástica fue la forma más frecuente tanto en los niños nacidos a término como en los pretérminos, seguida en ambos casos de la cuadriplejía espástica y luego por la hemiplejía espástica.

**Tabla 5. Proporción de tipos de parálisis cerebral según grupos de edad gestacional en niños evaluados en consulta.**

Tipo y Subtipos de PC	Edad Gestacional. No (%)	
	< 37 semanas	≥ 37 semanas
Diplejía espástica	7 (41,2)	27 (40,9)
Cuadriplejía espástica	6 (35,3)	18 (27,3)
Hemiplejía espástica	3 (17,6)	10 (15,2)
Atáxica	0	8 (12,1)
Discinética	1 (5,9)	1 (1,5)
Triplejía espástica	0	1 (1,5)
Hipotónica	0	1 (1,5)
<b>Total</b>	<b>17 (100)</b>	<b>66 (100)</b>

Fuente: Modelos completados en Consultas de Evaluación de niños con PC.

En la tabla 6 se muestran las alteraciones neurocognitivas y sensoriales encontradas en los niños estudiados, las cuales en su conjunto se presentaron en 85 % de los mismos. En orden descendente las más frecuentes fueron el retraso mental, la epilepsia, los defectos oftalmológicos y los trastornos del habla y del lenguaje.

En cuanto al retraso mental, hubo un discreto predominio del daño intelectual severo sobre el ligero, siendo estimada la tasa de prevalencia de daño intelectual severo en niños con PC congénita en la población estudiada en 0,59 por cada 1 000 nacidos vivos. El 79 % de los niños con cuadriplejía espástica presentó retraso mental severo y el 70 % presentó epilepsia. A su vez, el 44,7 % de los casos con epilepsia eran niños con PC espástica cuadripléjica. Las tasas estimadas de daño visual severo (ambliopía bilateral) y de hipoacusia resultaron ser, en forma respectiva, de 0,29 y 0,25 por cada 1 000 nacidos vivos.

**Tabla 6. Alteraciones neurocognitivas y sensoriales acompañantes en pacientes con parálisis cerebral congénita evaluados en consulta (N=83).**

Alteraciones asociadas	No.	%
- Retraso mental	52	62,6
Leve *	24	28,9
Severo †	28	33,7
- Epilepsia	38	45,7
- Hipoacusia sensorineural	12	14,4
Bilateral	7	8,4
Unilateral	5	6,0
- Defectos oftalmológicos	31	37,3
Ambliopía severa y bilateral	14	16,8
Ambliopía ligera / unilateral	3	3,6
Estrabismo	12	14,4
Alteraciones de la refracción	3	3,6
- Hidrocefalia	5	6,0
- Trastornos del habla y del lenguaje	28	33,7
- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	2	2,4

Leyenda: \* RM Leve: CI 50 - 69

† RM Severo: CI < 50.

Fuente: Modelos completados en Consultas de Evaluación de niños con PC.

Los estudios neuroimagenológicos y neurofisiológicos que tenían realizados los niños con PC congénita en el momento de su evaluación en consulta con vista a la realización de este trabajo son mostrados en la tabla 7. En la misma se puede apreciar que el tanto por ciento de cada uno de los estudios neuroimagenológicos indicados resulta bajo, al igual que el de los potenciales evocados auditivos y de tallo cerebral y/o la electroaudiometría.

**Tabla 7. Exámenes neuroimagenológicos y neurofisiológicos que tenían realizados los niños con parálisis cerebral evaluados en consulta (N=86).**

<b>Exámenes</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
- Ultrasonografía cerebral transfontanelar	38	44,2
- Tomografía Axial Computadorizada	39	45,3
- Resonancia Magnética Convencional	11	12,8
- Tomografía por emisión de fotón único	2	2,3
- Electroencefalografía	45	52,3
- Potenciales Evocados Auditivos y de Tallo Cerebral	29	33,7
- Potenciales Evocados Visuales	15	17,4
- Potenciales Evocados Somato - Sensoriales	2	2,3
- Oftalmoscopia Directa	33	38,4

Fuente: Modelos completados en Consultas de Evaluación de niños con PC.

Con los criterios seguidos en esta investigación para la clasificación del momento del daño cerebral, los cuales fueron esencialmente clínicos, se pudo encontrar un factor de riesgo o causa probable del daño en el 90,3 % de los 83 pacientes con PC congénita evaluados en consulta. Sin embargo, si se toman como base los 107 casos con PC encontrados en la Provincia de Matanzas en el período estudiado (figura 8), vemos que pudo asignarse un momento probable de ocurrencia de la lesión cerebral en 77,6 % de los casos, y pudo sospecharse una causa o grupo de causas en 72,8 % de los casos con PC de cualquier origen, como veremos más adelante. Según se observa en la figura 8, la mayoría de las causas encontradas fueron las perinatales-neonatales, seguidas de las causas mixtas (pre-, peri- y neonatales) y las prenatales, con un comportamiento similar en estas dos últimas.

Figura 8. Clasificación de los pacientes con PC de acuerdo al momento probable del daño cerebral (N=107).

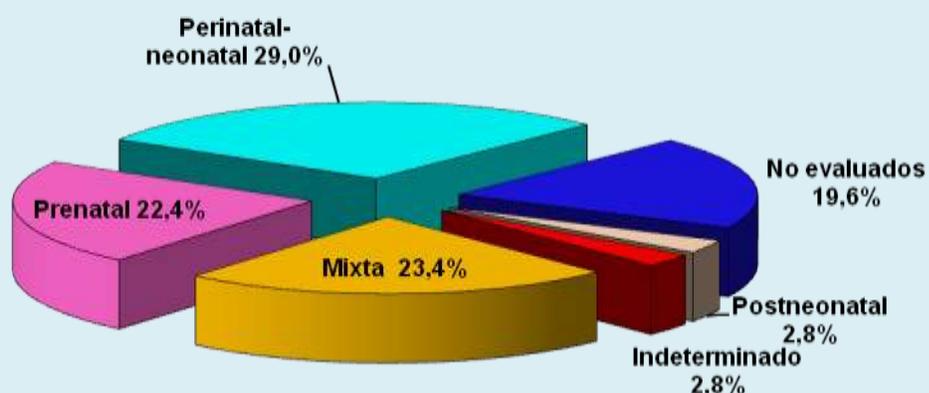


Tabla 8. Distribución de los niños con parálisis cerebral congénita según momento probable del daño cerebral y grupos de edad gestacional

Momento del daño cerebral	A Término		Pretérmino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Prenatal	22	33,3	2	11,8	24	28,9
Perinatal-neonatal	24	36,4	7	41,2	31	37,4
Mixta	17	25,8	8	47,0	25	30,1
Indeterminado	3	4,5	0	0,0	3	3,6
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>	<b>83</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Modelos completados a partir de datos obtenidos en Consultas de Evaluación de niños con PC y de sus historias clínicas al nacer.

En la tabla 8 se puede observar cómo, de los niños con PC congénita evaluados para la realización de este trabajo, en el caso de los nacidos a término hubo un predominio de las causas perinatales-neonatales, seguidas de las prenatales; mientras en el caso de los pretérminos las causas mixtas constituyeron la mayoría, seguidas de las perinatales-neonatales.

En la tabla 9 se describen las agrupaciones de causas encontradas según el análisis clínico individual de cada paciente con PC evaluado en consulta. Al asignar una causa o agrupación de causas probables solo tratamos de aproximarnos a la búsqueda de los patrones causales más frecuentes dentro de la población, puesto que el estudio independiente de cada factor de riesgo fue llevado a cabo aparte. En la lista de eventos causales que aparece en la tabla 9 solo se han recogido aquellos que, al ser más frecuentes, pueden ser encontrados con mayor facilidad ante cada paciente individual.

En las causas perinatales puras se destacaron las infecciones neonatales y la asfixia perinatal. Las infecciones neonatales mayores se presentaron como posible causa, tanto en forma aislada como asociada a otros eventos, en 26,7 % de los casos; mientras que la asfixia perinatal en forma aislada o acompañada de otros eventos estuvo presente en 30,2 % de los casos. En el diagnóstico de asfixia perinatal se consideró el realizado por los médicos de asistencia al egreso de los pacientes de los hospitales donde nacieron.

En resumen, la prevalencia de PC en la población estudiada fue de 1,81 por cada 1 000 nacidos vivos, siendo bajas tanto la prevalencia de PC congénita como la de PC postneonatal. Las PC congénitas se presentaron mayormente en niños con peso al nacer  $\geq 2\ 500$  gramos y en los nacidos a término. Hubo una tendencia creciente en la frecuencia de la PC congénita, que fue evidente tanto para los nacidos con bajo peso como  $\geq 2\ 500$  gramos, así como en todos los grados de discapacidad motora. Por tipos, la PC espástica estuvo presente en 87 % de los casos evaluados en consulta, y hubo un predominio de las causas perinatales-neonatales.

**Tabla 9. Agrupaciones causales probables de parálisis cerebral de acuerdo al análisis clínico individual de los pacientes evaluados en consulta (N=86).**

<b>Momento del daño cerebral / Causa(s) probable(s)</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Prenatal:</b>		
- Infección bacteriana	2	2,3
- Infección por TORCH (Citomegalovirus)	2	2,3
- Crecimiento intrauterino retardado (CIUR)	3	3,5
- Hipertensión arterial materna asociada a otras condiciones	7	8,1
- Hipertensión arterial materna aislada	2	2,3
- Otras: Malformaciones	3	3,5
Microcefalia de causa indeterminada.	1	1,2
- Desconocida	4	4,6
<b>Perinatal-neonatal:</b>		
- Asfixia perinatal	10 *	11,6
- Sepsis o infección neonatal	7	8,1
- Asfixia perinatal + sepsis neonatal	5 *	5,8
- Depresión al nacer de causa no especificada	2	2,3
- Sepsis neonatal + ictericia no fisiológica	1	1,2
- Asfixia y/o sepsis neonatal + hipertensión pulmonar + hiperventilación	1 *	1,2
- Meningoencefalitis bacteriana neonatal	1	1,2
- Trauma al nacer	3	3,5
- Trabajo de parto prolongado(inducido)	1	1,2
<b>Mixta:</b>		
- Asfixia anteparto + intraparto con o sin sepsis neonatal	6 *	7
- Hipertensión materna + CIUR + otras condiciones perinatales	4	4,6
- Hipertensión materna + prematuridad + sepsis neonatal	4	4,6
- Hipertensión materna + asfixia perinatal	4 *	4,6
- Malformaciones + depresión al nacer	2	2,3
- Trauma al nacer + otras condiciones prenatales	2	2,3
- Gemelaridad, hipertensión materna, prematuridad y sepsis neonatal	2	2,3
- CIUR + meningoencefalitis neonatal	1	1,2
<b>Inclasificable</b>	3	3,5
<b>Postneonatal o adquirida:</b>		
- Enfermedad cerebrovascular	1	1,2
- Traumatismo craneoencefálico	1	1,2
- Infección del Sistema Nervioso Central	1	1,2

\* Casos en los cuales intervino la asfixia perinatal.

Fuente: Modelos completados a partir de datos obtenidos en Consultas de Evaluación de niños con PC y de sus historias clínicas al nacer.

## 4.2. Factores de riesgo de PC congénita en la población estudiada.

### 4.2.1. Factores antenatales.

En la tabla 10 se presentan los resultados del análisis de regresión logística de las variables antenatales estudiadas como posibles factores de riesgo de PC. Teniendo en cuenta los OR obtenidos, el antecedente familiar de enfermedad neurológica o psiquiátrica crónica fue el factor de riesgo antenatal más fuertemente asociado a PC, seguido de la amenaza de aborto durante el embarazo, la infección cérvico-vaginal durante el mismo y la hipertensión arterial materna antes o durante el mismo. De las enfermedades neurológicas y psiquiátricas familiares recogidas, el daño cognitivo y la epilepsia estuvieron presentes, respectivamente, en 9,9 y 4,9 % de los casos estudiados.

**Tabla 10. Resultados de análisis de regresión logística de variables antenatales en los pacientes estudiados.**

Variables	Caso n=81	Control n=243	OR (IC 95 %)	p	$\beta$	ET	Wald
<b>Antecedente familiar de enf. neurológica o psiquiátrica</b>	14	3	15,0 (4,0-56,3)	0	2,7	0,7	16,2
<b>Amenaza de aborto</b>	11	12	6,6 (1,4-31,2)	0,016	1,9	0,8	5,8
<b>Infección cérvico-vaginal</b>	24	29	2,9 (1,4-5,6)	0,002	1,1	0,3	9,8
<b>Hipertensión arterial</b>	23	32	2,6 (1,3-5,1)	0,004	0,9	0,3	8,4
<b>Edad materna <math>\geq</math> 35 años</b>	12	22	NS				
<b>Sexo masculino</b>	47	130	NS				
<b>Uso de Sulfato de Magnesio</b>	4	2	NS				
<b>Bajo peso para la EG</b>	14	18	NS				
<b>Amenaza de parto pretérmino</b>	11	12	NS				

OR: Odds ratio

IC 95 %: Intervalo de confianza al 95%

NS: no significativo

Fuente: Modelo de recolección de datos completado a partir de historias clínicas maternas y neonatales.

**Tabla 11. Resultados de análisis de regresión logística de variables intrinatales en pacientes estudiados.**

Variables	Caso n=81	Control n=243	OR (IC 95 %)	p	$\beta$	ET	Wald
Alteraciones de la FCF	23	5	22,8 (7,5-69,9)	0	3,1	0,6	30
Tipo de parto:							
a) Transpelviano	59	170	*	0,008			11,8
b) Cesárea urgente	14	9	1,6 (0,5-5,4)	0,42	0,49	0,6	0,7
c) Cesárea electiva	7	55	0,4 (0,1-0,96)	0,041	(-1,04)	0,5	4,2
d) Parto instrumentado	8	9	3,6 (1,2-10,3)	0,019	1,3	0,5	5,5
RPM > 24 horas	19	28	2,9 (1,4-6)	0,003	1,1	0,4	8,6
LA meconial	30 †	68		NS			
Placenta previa	1	4		NS			
Corioamnionitis clínica	9	9		NS			
Inducción del parto	21	37		NS			
Presentación no cefálica	2	19		NS			
Desaceleraciones tardías	5	2		NS			
Circulares apretadas al cuello	6	7		NS			
Eventos agudos del cordón	5	2		NS			

\* Categoría indicadora  
 † (n=78)  
 NS: no significativo  
 LA: Líquido amniótico

OR: Odds ratio  
 IC 95 %: Intervalo de confianza al 95 %  
 FCF: frecuencia cardiaca fetal

Fuente: Modelo de recolección de datos completado a partir de historias clínicas maternas y neonatales.

#### **4.2.2. Factores intranatales.**

Los factores intranatales de riesgo de PC obtenidos por análisis de regresión logística en este trabajo se muestran en la tabla 11. La presencia de alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal durante el trabajo de parto y el parto fue la variable del período intranatal que presentó una asociación más fuerte y significativa con la ocurrencia de PC congénita. De los tipos de parto analizados, tomando el transperelviano como referencia, la cesárea electiva constituyó un factor protector significativo para la ocurrencia de PC; mientras que el parto instrumentado se asoció a un aumento significativo en el riesgo de PC y la cesárea urgente se asoció a un aumento en el riesgo de PC, pero no estadísticamente significativo. La RPM > 24 h se asoció significativamente a la ocurrencia de PC aunque en menor grado que las alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal y el parto instrumentado.

#### **4.2.3. Factores neonatales.**

En el análisis de regresión logística de factores de riesgo neonatales se decidió no incluir la variable Apgar al primer minuto de 0-6 debido a que durante el análisis de colinealidad entre las variables independientes del período neonatal esta variable mostró una correlación directa con el Apgar al 5to minuto de 0-6, la ventilación mecánica y las infecciones mayores. Tampoco se incluyó en el análisis de regresión logística la variable ventilación mecánica por haber mostrado colinealidad con otras variables.

De esta forma, como se muestra en la tabla 12, de las variables neonatales incluidas en el modelo de análisis de regresión logística, las que presentaron una asociación más fuerte y significativa con la ocurrencia de PC fueron el conteo de Apgar al 5to minuto de 0-6 y la presencia de sepsis neonatal, ambas asociadas a un riesgo mayor de 20 veces para la ocurrencia de PC. La presencia de una infección mayor localizada se asoció a cierto aumento en el riesgo de PC congénita pero seis veces menor que el de la sepsis neonatal, y con una pobre significación estadística.

**Tabla 12. Resultados del análisis de regresión logística de las variables del período neonatal en los pacientes estudiados.**

Variables	Caso n=81	Control n=243	OR (IC 95 %)	p	$\beta$	ET	Wald
<b>Apgar (0-6) al 5to min</b>	26	2	24,3 (5,0-117,2)	0	3,2	0,8	15,8
<b>Infecciones mayores:</b>							
<b>a) Sin infección ni sepsis</b>	38	231	*	0			41,9
<b>b) Infección localizada</b>	6	6	3,9 (1,0-15,1)	0,05	1,4	0,7	3,9
<b>c) Sepsis neonatal</b>	37	6	23,4 (8,8-62,2)	0	3,2	0,5	40,1
<b>Dificultad respiratoria</b>	18	14		NS			
<b>BALAM</b>	6	0		NS			
<b>Ventilación prolongada</b>	12	2		NS			
<b>Ictericia no fisiológica</b>	3	1		NS			

\* Categoría indicadora

OR: Odds ratio

NS: no significativo

IC 95 %: Intervalo de confianza al 95%

BALAM: Broncoaspiración de líquido amniótico meconial

Fuente: Modelo de recolección de datos completado a partir de historias clínicas maternas y neonatales.

#### **4.3. Prevalencia de asfixia perinatal y encefalopatía neonatal en los niños con PC congénita de la población estudiada.**

Teniendo en cuenta los criterios de Hagberg de asfixia al nacer de severidad suficiente como para causar una PC (96), modificados según se explicó en el capítulo de material y método, la asfixia se presentó en 37 (44,5 %) de los 83 niños con PC congénita evaluados en consulta, de los cuales 23 fueron clasificados como hipoxia intrauterina según los criterios para esta categoría incluidos dentro de los anteriormente citados, lo que representa el 62,1 % del total de asfixias perinatales. La tasa estimada de hipoxia intrauterina como causa de PC en la población estudiada resultó entonces de 0,49 por cada 1 000 nacidos vivos.

Al descartar de los 23 casos con hipoxia intrauterina todos los factores de riesgo o condiciones recogidos en este trabajo que pudieran actuar prenatalmente o como elemento de confusión en el período perinatal, el resultado fue que la asfixia intraparto primaria estuvo presente solo en cinco pacientes, los cuales representan el 6 % de los 83 niños de todas las edades gestacionales evaluados en consulta y el 7,5 % de los nacidos a término. Cuando se llevó a cabo una estimación a nivel poblacional se obtuvo una prevalencia de la asfixia primaria intraparto según estos criterios de 1,05 por cada 10 000 nacidos vivos de cualquier edad gestacional, y de 1,09 por cada 10 000 niños a término nacidos vivos. Para ello se tuvo en cuenta que el índice de prematuridad en el período de nacimientos estudiado era de aproximadamente el 7 % de los nacidos vivos (181), con lo cual se estimó que hubo 54 839 nacidos vivos a término y 85 niños nacidos a término con PC congénita dentro de los 58 966 niños nacidos vivos que constituyeron la población estudiada.

La encefalopatía hipóxico-isquémica de cualquier grado se presentó en 23 de los casos estudiados (27,7 % de los 83 pacientes con PC congénita evaluados en consulta). Por su parte, la proporción de la encefalopatía neonatal de cualquier etiología en este estudio fue alta, estando presente en 37 de los 83 pacientes con PC congénita evaluados en consulta, lo que representa el 44,5 %.

En resumen, en el análisis de los factores de riesgo de PC los de mayor importancia según el orden descendente de sus OR fueron: Apgar al 5to minuto de 0-6, sepsis neonatal, alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, antecedente familiar de enfermedad neurológica o psiquiátrica, amenaza de aborto, RPM > 24 h, infección cérvico-vaginal en el embarazo e hipertensión arterial materna. La cesárea, particularmente la electiva, parece ser un factor protector contra la PC. De los niños con PC evaluados en consulta, la asfixia perinatal se presentó en el 44,5 % y la asfixia intraparto primaria aguda en solo el 6 %, para una tasa estimada a nivel poblacional en esta última de alrededor de 1 por cada 10 000 nacidos vivos.

## **5. DISCUSIÓN**

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1. Análisis de la prevalencia de PC en Matanzas.**

En este estudio la diferencia fue mínima al emplear como medidas de frecuencia la prevalencia según cohorte de nacimiento o según número de sobrevivientes neonatales, lo cual se debe a la baja tasa de mortalidad neonatal de la población estudiada (1,92 por cada 1 000 nacidos vivos en el período 1996-2002).

Si se compara la prevalencia de PC en la población estudiada con respecto a la de otros países (Anexo 13), se observa que la misma estuvo algo por debajo del valor promedio de 2 por cada 1 000 nacidos vivos obtenido a partir de los estudios que han empleado como denominador el número de nacidos vivos, incluyendo el estudio colaborativo europeo (9). Esto podría deberse a varios factores: el primero sería que hubiera un subregistro de casos, lo cual no debe ser la causa, independientemente de que en este tipo de estudio siempre existe la posibilidad de sesgo debido a emigraciones y defunciones; pero las emigraciones son escasas en el territorio estudiado, y la posibilidad de defunciones sin haber sido notificado previamente el paciente como PC se minimizó a través de la revisión de los informes de fallecidos de las edades comprendidas en el estudio. Además, en la Provincia de Matanzas el seguimiento de recién nacidos de alto riesgo neurológico se realiza en dos centros que constituyen una fuente de información constante acerca de la aparición de nuevos casos de PC y su evolución. Por otra parte, durante el período de recolección de datos para el estudio existía gran estabilidad en la ubicación de los médicos de atención primaria, a través de quienes se identificaron los pacientes con PC para luego ser confirmado el diagnóstico en nuestra consulta.

La segunda explicación se relaciona con el hecho de que la incidencia de nacimientos de niños con peso al nacer menor de 1 500 gramos en la Provincia de Matanzas es baja comparada con los reportes de otros países (193), lo cual se puso de manifiesto en el período estudiado. Un estudio reciente en China (191) muestra también una baja prevalencia de PC, que se ha relacionado con la baja incidencia y sobrevivencia de los recién nacidos pretérminos en ese país.

Considerando en la población estudiada una prevalencia de PC peso específica de 18,4 por cada 1 000 nacidos vivos en niños con peso al nacer menor de 1 500 gramos, tal y como se obtuvo en el presente estudio, de producirse un aumento en la frecuencia relativa de nacimientos de niños de este grupo de peso del 0,28 % al 1 % del total de nacimientos, se produciría un aumento en la prevalencia de PC de 1,81 a 1,94 por cada 1000 nacidos vivos, suponiendo que permanecieran sin variación el número total de nacidos vivos y las tasas de PC de los diferentes grupos de peso, acercándose más al valor medio de 2 por cada 1 000 nacidos vivos de otros estudios. Ello demuestra que la baja incidencia de nacimientos de niños con peso menor de 1500 gramos pudiera ser una de las razones que contribuyen a la baja prevalencia de PC en la población estudiada.

Otros factores que pudieran influir notablemente en la baja tasa de PC congénita encontrada son la existencia de programas de detección precoz de malformaciones congénitas y el acceso de toda la población a los servicios de salud en Cuba, lo cual posibilita la identificación de riesgo preconcepcional y un adecuado control prenatal.

Se ha considerado que la PC postneonatal constituye 5-60 % de las PC en todo el mundo (72), aunque en su frecuencia influyen los límites de edad tenidos en cuenta para la inclusión de los pacientes en esta categoría. Pero es necesario enfatizar en que, de los tipos de PC según su origen, es ésta la más susceptible a cambios por ser la que más se asocia (inversamente) al nivel de desarrollo socioeconómico de un país.

La PC postneonatal constituye el 7,8 % de los casos con PC en Europa (9), con una prevalencia de 1,26 por cada 10 000 nacidos vivos en el período de años de nacimiento 1976-1990 (23). Hagberg y cols (96) reportan en Suecia durante los años de nacimiento 1991-1994 un porcentaje de PC postneonatales similar al obtenido en Matanzas, si bien en el período 1995-1998 estas se presentaron en un porcentaje mayor de niños con PC (8) con respecto al encontrado en Matanzas.

La baja prevalencia de PC postneonatal en la población cubana estudiada se relaciona con la amplia cobertura del programa de inmunizaciones en Cuba, además del tratamiento efectivo de las infecciones tanto dentro como fuera del SNC en los lactantes y niños en general. Pero aún se presentan con relativa frecuencia los accidentes en la niñez, por lo que no se descarta la posibilidad de que pueda haber un subregistro en este tipo específico de PC, condicionado por el hecho comentado de que los médicos de asistencia habitualmente reportan los casos con PC de origen postneonatal de acuerdo a las causas que originaron la misma, sin reflejar sus resultados a largo plazo.

En Europa (23) las tres causas más frecuentes de este tipo de PC son: las infecciones (50 %), los episodios vasculares (20 %) y los traumatismos craneoencefálicos (18 %), las cuales coinciden con las encontradas en nuestro estudio. La PC de tipo hemiplejía espástica se presenta con frecuencia en las PC postneonatales, en las que se observa un predominio del sexo masculino, con una frecuencia mayor de anomalías congénitas fuera del SNC, como las cardiopatías congénitas (72).

El sexo masculino se presenta con mayor frecuencia no solo en niños con PC postneonatal, sino que es un hallazgo frecuente en niños con PC congénita también (9,25,183,184). En adultos, el sexo masculino constituye un factor de riesgo para accidentes vasculares encefálicos isquémicos, mientras que estudios en animales de laboratorio han mostrado dimorfismo sexual en el desarrollo del SNC, aparente tanto en el período embrionario como postnatal prepuberal (194).

En otras poblaciones los recién nacidos de muy bajo peso representan el 1,4 % de los neonatos, mientras los recién nacidos de bajo peso moderados (1 500-2 499 gramos) representan del cinco al siete por ciento (193). La incidencia de nacimientos de niños de muy bajo peso en la población estudiada fue baja, según comentamos antes, mientras que la del grupo 1 500-2 499 gramos se encontró en el rango mencionado.

La tasa de prevalencia de PC peso-específica en el grupo de peso menor de 1500 gramos se consideró baja, teniendo en cuenta las tasas de 28-78 por cada 1 000 nacidos vivos reportadas en otros estudios (9,11,20,52,95,183). De forma similar, los recién nacidos con peso de 1 500-2 499 gramos mostraron una tasa de prevalencia de PC baja comparada con la de 6-14 por cada 1 000 nacidos vivos encontrada en otros estudios (9,11,20,95,183).

Los niños con peso al nacer  $\geq 2 500$  gramos muestran no solo las tasas más bajas de PC sino también las más estables a través de los años, con rangos más estrechos de variaciones entre los diferentes centros. Las prevalencias reportadas son de uno a 1,4 por cada 1 000 nacidos vivos (11,95,183). Como vemos, la prevalencia peso específica para niños con peso al nacer  $\geq 2 500$  gramos en la población estudiada coincidió con la reportada por otros autores; no obstante, al analizar la contribución de los recién nacidos de este grupo de peso al total de casos con PC congénita, vemos que ésta se encontró por encima de la reportada en otros trabajos, en los que constituye entre el 50 y 65 % de los casos (20,136).

La PC se presenta en alrededor del 12-19 % de los niños pretérminos extremos y del cinco por ciento de los muy pretérminos (36), aunque la mayoría de los estudios refieren este dato en base al peso, informando una frecuencia de PC del 8-10 % en los recién nacidos de muy bajo peso (195). Por otra parte, los recién nacidos de peso de 1 500-2 500 gramos constituyen entre el 18-37 % de los niños con PC según Amiel-Tison y cols (193), por lo que en el actual estudio los recién nacidos de este grupo de peso representaron un porcentaje menor, al constituir el 16,3 %.

Datos de Suecia en el período de años de nacimiento 1991-1994 indican que, de los niños con PC, 36 % nacen con una edad gestacional < 28 semanas, 25 % con 28-32 semanas, 2,5 % con 32-38 semanas, y 37 % al término (90,96). Esto no se manifestó así en los niños con PC que evaluamos en consulta, en los que hubo un mayor predominio de los niños nacidos a término, mientras que los grupos de menor edad gestacional estuvieron menos representados.

En los trabajos de Hagberg y cols en Suecia se ha podido observar, luego de una disminución inicial en la prevalencia de PC desde los años 1950 a 1970, una tendencia al incremento a partir de entonces, hasta un período de estabilización de 1987 a 1990, y luego disminución desde 1991 hasta 1998. El aumento de la prevalencia de PC entre 1971 y 1982 tuvo lugar en todos los grupos de peso y concomitó con la disminución de la mortalidad perinatal, principalmente en los recién nacidos muy prematuros, aunque durante los años que le siguieron (período 1983-1986) el mayor aumento de la tasa de PC fue en la población de niños nacidos a término (8,68,95,96,182,184,196). Es probable que el desarrollo de la atención perinatal en la población cubana estudiada se haya acompañado también de un aumento de la incidencia de PC congénita en todos los grupos de peso, principalmente en los nacidos a término, aunque la tasa general de PC congénita se haya mantenido baja debido a la baja incidencia de nacimientos de niños con peso < 1 500 gramos. Sería interesante la comparación de las tendencias de la PC en Cuba con la de otros países del tercer mundo, pero no se cuenta con referencias para ello.

Tanto los análisis de las tendencias de la PC en forma global, como por grupos de peso o de acuerdo a niveles de discapacidad, han sido basados en las condiciones de países industrializados. Así por ejemplo, ha existido preocupación desde hace algunos años acerca de que, a pesar de la tendencia a la disminución en la incidencia de PC en algunos de estos países, o de haberse alcanzado una meseta en otros, en algunos estudios las formas graves de la misma parecen estar incrementándose (11,37,95,197). En el estudio de PC en Europa (9) se

obtuvo una tasa de prevalencia media global de PC severa de 0,43 por 1 000 nacidos vivos, considerando como PC severa la presencia de un coeficiente de inteligencia menor de 50 y la imposibilidad para la marcha. La frecuencia global de niños con PC severa tuvo una tendencia creciente durante el período 1976-1990, con una meseta en los años 80 y una ligera tendencia a la disminución al final de los años 80, esta última no significativa. En Australia Occidental se ha podido observar un incremento en las formas más severas de discapacidad en niños con PC nacidos durante los años 80 y 90, las cuales se presentan en mayor proporción en los niños nacidos a término (72).

La discapacidad motora severa en el presente estudio, con respecto al resto de los grados de discapacidad, tuvo una proporción similar a la encontrada en la SCPE (9); pero su tasa estimada de prevalencia fue algo superior a la de aquella, aunque se encontró dentro del rango de los estudios incluidos en la misma.

El hallazgo en esta investigación de que los recién nacidos de los subgrupos de peso al nacer de los dos extremos mostraran una proporción mayor de grado de discapacidad severa se relaciona con la conclusión de Jarvis y cols (137) de que las desviaciones del crecimiento intrauterino tanto por encima como por debajo de la media se asocian a discapacidad motora e intelectual más severa en niños con PC, aunque no se ha podido determinar si el crecimiento anormal sea la causa o una consecuencia de la discapacidad (135).

Al comparar la frecuencia de la discapacidad motora severa en nuestro estudio (figura 7) con los reportes de Pharoah et al (136) se obtuvo que, con respecto al último, en el primero la discapacidad motora severa en niños menores de 1500 gramos fue cerca del doble, mientras en el grupo 1 500-2 499 gramos fue similar y en el grupo  $\geq 2 500$  gramos fue ligeramente inferior.

Una explicación al fenómeno de que la PC severa sea más frecuente en los niños de muy bajo peso al nacer puede ser el hecho conocido de que los cuidados intensivos neonatales hacen posible la sobrevivencia de una proporción mayor de

niños severamente afectados dentro de los recién nacidos de muy bajo peso con respecto a los de bajo peso moderados o de peso  $\geq 2\ 500$  gramos que, comparativamente, requieren de los cuidados intensivos neonatales con mucha menor frecuencia. La otra explicación podría ser que la atención perinatal no sea óptima y que por lo tanto el número de recién nacidos más vulnerables sea el que presente en mayor proporción secuelas más graves. En Francia, por ejemplo, 1/3 de los niños nacidos con menos de 32 semanas de gestación presenta imposibilidad para la marcha (162).

Los grados más ligeros de PC son los más susceptibles de no ser registrados (9) por lo que no se descarta esa posibilidad en este estudio, si se parte del hecho de que los criterios de inclusión empleados en el mismo se corresponden con la propuesta actual de definición de PC, en la cual se incluyen solo las PC discapacitantes y no aquellas que cursan sin limitación motora funcional; por tanto, se incluyen solo los grados del II al V según el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (15,78,79,86). Este hecho tiene la ventaja de lograr una mayor precisión en el diagnóstico, pero es un aspecto que debe tenerse en cuenta cuando se establecen comparaciones con otros estudios donde se incluyan también las formas no discapacitantes de PC, como el realizado en Estonia (62).

Un indicador de la calidad de la atención médica que reciben los niños con PC en la población estudiada lo constituye el hecho de que el porcentaje de fallecidos es bajo, y coincide con el reporte de Hutton y cols (198) de que aproximadamente cinco por ciento de los niños con PC fallecen durante los primeros cinco años de edad.

De los tipos y subtipos clínicos de PC, la espástica ha sido reportada como promedio en 85 % de los casos con PC en otros estudios (9,71) con un rango entre 76-93 %, según Colver y Sethumadhavan (71), lo cual se manifestó así en el presente estudio. Sin embargo, según la revisión realizada por estos autores, de los casos con espasticidad, la PC espástica bilateral se presenta en el 62 % (rango 51-77 %), y las formas unilaterales en el 38 % (rango 23-49 %), lo que

demuestra que en nuestro estudio hubo un predominio de las formas bilaterales sobre las unilaterales que rebasó los rangos encontrados por los autores citados para los casos con espasticidad (71).

En la mayoría de los estudios la diplejía es la forma más frecuente, representando 30-40 % del total de casos con PC (69), y alrededor del 33 % de los casos con espasticidad, con amplio rango entre 19-62 % (71). En la investigación actual la diplejía espástica fue la forma más frecuente, estando en el rango reportado dentro de las formas espásticas y en el límite superior con relación al total de PC. La cuadriplejía espástica estuvo dentro del rango reportado del 6-43 % del total de casos con PC (8,11,95,96,136,182,184), aunque en la India se reporta en una proporción mayor (199).

En esta investigación se utilizó la clasificación europea de las PC espásticas en bilaterales y unilaterales basado en la inconsistencia de la clasificación de la PC espástica en los subtipos cuadriplejía y diplejía (71), la cual se puso de manifiesto durante la revisión de los trabajos de PC incluidos en el estudio SCPE (9,11), donde existían diferencias en los porcentajes relativos entre estos dos subtipos de PC (11,71), las cuales se minimizaban al incluir ambos subtipos en una sola categoría: PC espástica bilateral. La cuadriplejía espástica y la diplejía espástica parecen compartir mecanismos etiopatogénicos comunes, constituyendo solo expresiones de un grado diferente de severidad del daño cerebral (71). No obstante, en el presente trabajo se decidió incluir en la clasificación los subtipos clínicos cuadriplejía, diplejía y triplejía con el objetivo de ser más específicos al establecer comparaciones con otros estudios, además de que en la actualidad esas categorías son reconocidas aún por prestigiosos autores (200,201).

En el estudio de PC en Europa (9) los porcentajes respectivos de PC discinética, atáxica y no clasificable encontrados con respecto al total de niños con PC son: 6,5; 4,3 y 3,7; por lo que comparativamente, en el estudio llevado a cabo en la población de Matanzas hubo un porcentaje menor en las categorías discinética y no clasificable, y mayor en la de PC atáxica.

Como el 57 % de los pacientes incluidos en este estudio tenían de 2-5 años, y el 43 % más de 5 años al momento de su evaluación, la baja frecuencia relativa de casos con PC discinética en nuestro trabajo pudiera ser dependiente del límite inferior de edad considerado para la inclusión de casos (dos años), con respecto al límite de cinco años tenido en cuenta en otros estudios (9,11,72,185). Como es sabido, esta forma se define mejor después de los 2-3 años de edad, sin embargo, de ser esa la razón tuviera que suceder lo mismo con la PC atáxica, lo cual no ocurrió en este estudio, donde ella se presentó en el rango reportado (9,15,69).

Si comparamos las tasas de los diferentes tipos de PC en nuestro trabajo (tabla 4) con las obtenidas en Europa (9), vemos que la PC espástica bilateral mostró una tasa cercana a la de 1,16 por 1 000 nacidos vivos obtenida en el estudio europeo; la PC espástica unilateral estuvo por debajo del valor de 0,6 por 1 000 nacidos vivos reportada en ese estudio; al igual que la discinética, que allá es de 0,14 por 1 000 nacidos vivos. Sin embargo, la PC atáxica estuvo por encima del rango de 0,03-0,14 por 1 000 reportado por diferentes centros participantes en el estudio europeo en el cual se observan amplias variaciones entre centros en las frecuencias reportadas de este tipo de PC.

Nuestros resultados discrepan con los de Hagberg y cols en su estudio de las PC espásticas bilaterales (67), en el cual éstas se presentan mayormente en recién nacidos pretérminos respecto a los a término. Este mismo grupo de trabajo (95) encontró un predominio de las hemiplejías espásticas en los niños nacidos a término, y un predominio de las diplejías espásticas en los niños pretérminos.

Como aparece reflejado en la última definición de PC, aunque la discapacidad motora de origen cerebral es el daño que define a los pacientes incluidos bajo este término, los pacientes con PC presentan a menudo condiciones o desórdenes que acompañan a la discapacidad motora y que se ha visto son determinantes en la evolución de los mismos ante los diversos tratamientos que reciben. La proporción con que estas alteraciones se presentaron en conjunto en los pacientes estudiados coincide con la reportada en otros trabajos (69,90,199).

El retraso mental, daño intelectual o cognitivo ocurre en la mitad o 2/3 de los pacientes con PC (15,90,199), lo que fue corroborado aquí. Los niños con coeficiente de inteligencia menor que 50 representan el 31 % de los casos con PC congénita en Europa, con una tasa de 0,61 por 1 000 nacidos vivos (9), lo que se manifestó así mismo en los niños estudiados. La proporción con que la cuadriplejía espástica estuvo asociada a retraso mental severo en este trabajo coincide con la encontrada en otros estudios (90,202), así como la proporción con que este tipo de PC se presentó con epilepsia (203).

La epilepsia se ha presentado en el 45 % de los niños con PC (90), tal y como se manifestó en este estudio, donde además ella estuvo asociada a la cuadriplejía espástica en la mayoría de los casos, hecho reportado también (204). Pero la frecuencia de los tipos de epilepsia no pudo ser determinada en nuestra investigación.

Los desórdenes visuales como las cataratas, las retinopatías, la ambliopía, el estrabismo, los errores de refracción, el nistagmo y las alteraciones visuo-perceptuales son frecuentes en los niños con PC, donde a menudo existe un daño a nivel de las vías nerviosas y de la corteza cerebral relacionada con esta función (90). El daño visual y los trastornos de la motilidad ocular se han presentado en 28 % de los niños con PC (69,90). Estos desórdenes, incluyendo los errores de refracción, se presentaron en 37 % de los niños estudiados, en los que la ambliopía bilateral/severa estuvo presente en una proporción superior al 11 % encontrado en el estudio colaborativo europeo (9), pero más cercano al de otros estudios (184,189). La tasa de ambliopía bilateral/severa estimada en la población estudiada también fue discretamente superior a la obtenida en Europa (9).

Los trastornos del habla y del lenguaje se reportan en el 38 % de los niños con PC y la hipoacusia o daño auditivo en el 14 % (90). La frecuencia de ambos trastornos en los pacientes estudiados fue similar a lo reportado.

El porcentaje de cada uno de los estudios neuroimagenológicos indicados a los niños con PC estudiados resultó bajo, particularmente para la Resonancia Magnética Convencional debido a la no disponibilidad de equipo de Resonancia Magnética en la Provincia de Matanzas durante los años estudiados, en que no existía tampoco equipo de Tomografía Axial Computarizada, ni la cobertura de equipos de ultrasonografía que existen en la actualidad en las salas de Neonatología del país, lo cual limitaba sus indicaciones. En forma global los estudios neuroimagenológicos fueron indicados en el 76 % de los niños con PC congénita estudiados, lo cual dista aún del 90 % encontrado en Suecia solo para estudios de Resonancia Magnética y Tomografía Axial Computarizada (96), pero hay que recordar que el nuestro es un estudio realizado en una provincia de un país subdesarrollado.

Los potenciales evocados auditivos y de tallo cerebral y/o la electroaudiometría se indicaron en una proporción muy baja de pacientes, si se tiene en cuenta que existe en Cuba un programa de pesquisaje de discapacidad auditiva en niños con antecedentes de riesgo, además de que este estudio debe formar parte de la evaluación del niño con PC (90). Un estudio realizado en Atlanta reporta también deficiencias en la detección precoz de hipoacusia severa congénita (con y sin PC), la cual no fue detectada hasta los tres años de edad en casi la mitad de los casos (205). Estos resultados nos hacen pensar que es posible que exista un subregistro de los trastornos sensoriales (particularmente auditivos) en los niños estudiados, independientemente de que el tanto por ciento encontrado se ajuste al reportado en la literatura (90), pero cabe la posibilidad de que en esos estudios también haya un subregistro de los mismos.

En Suecia Occidental, excluyendo los casos postneonatales, se ha podido identificar el momento probable de la lesión cerebral en 73 % de los niños nacidos a término y 66 % de los pretérminos (8). Estudios realizados en ese país han mostrado un predominio de las causas prenatales en los niños nacidos a término y de las perinatales-neonatales en los pretérminos (8,95,96). Las causas prenatales

han sido reportadas como las más frecuentes en niños nacidos a término en otros estudios también (2,28), estimándose que ellas contribuyan al 70-80 % de las PC incluyendo los casos con causas desconocidas en los que ha existido una tendencia a considerarlos como prenatales (3,15,69,206). Sin embargo, 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 (72). Pero incluso, en países desarrollados cada día aparecen más evidencias de que los eventos perinatales constituyen una causa frecuente de encefalopatía neonatal y PC.

Un estudio de base poblacional realizado en Francia (207) muestra que el evento principal que llevó a la encefalopatía neonatal severa en los neonatos a término estudiados ocurrió en el período intraparto en la mayoría de los casos. Por su parte, Cowan y cols (208) en un estudio en un centro de atención terciaria reportan que nueve de cada diez niños a término con encefalopatía neonatal y/o convulsiones, pero sin malformaciones congénitas mayores ni síndromes reconocibles específicos, presentan hallazgos sugestivos de daño cerebral perinatal en las imágenes obtenidas por Resonancia Magnética.

La neuroimagen ha posibilitado una mayor precisión en el establecimiento del momento de la lesión cerebral en pacientes con PC. En el estudio de base poblacional de PC en niños a término en California, Wu et al (108) reportan haber encontrado evidencia de daño cerebral agudo alrededor del nacimiento en 1/3 de los niños que contaban con estudios neuroimagenológicos.

En una revisión sistemática reciente basada en los resultados de estudios neuroimagenológicos se encuentra que los porcentajes en que los eventos prenatales, perinatales y postnatales contribuyen a la ocurrencia de PC son del 34, 43 y 6 %, respectivamente (113). En esa misma investigación se demuestran diferencias en las frecuencias reportadas del momento de la lesión causante de PC entre los estudios de base poblacional y los de base clínica, con una frecuencia mayor de los eventos prenatales y menor de los perinatales-neonatales

en los primeros con respecto a los segundos. Estos hechos demuestran que la naturaleza y el momento de los eventos causales de PC aún constituyen materia de debate.

La tendencia creciente observada en la prevalencia global de PC congénita en la población estudiada, debe ser real debido a varios hallazgos: 1) Ella se manifestó no solo en el total de casos estudiados, sino también por grupos de peso y por grados de discapacidad motora; 2) Hubo una correlación inversa estadísticamente significativa entre el comportamiento cronológico de las tasas de mortalidad fetal tardía con respecto a las tasas anuales de prevalencia de PC congénita, de manera que la tendencia decreciente encontrada en la mortalidad fetal tardía pudiera ser uno de los factores que influyen en la tendencia creciente encontrada en la prevalencia de PC; 3) Esta última no parece depender de la mayor proporción de casos con menos de cinco años de edad incluidos en el estudio, debido a que en él solamente se incluyeron las formas discapacitantes de PC, además del hecho de que los niños que presentan una PC ligera a los dos años de edad parecen continuar con ese diagnóstico a la edad de cuatro, según se ha reportado en un estudio reciente (62), lo que sugiere que las diferencias que eventualmente se pudieran encontrar en las tendencias entre diferentes estudios no deben ser causadas, al menos considerablemente, por variaciones en la proporción de grupos etarios incluidos en los mismos.

De todas formas, para un análisis de tendencia esta serie cuenta con el mínimo de años requeridos, además de que en la población estudiada, al igual que en el resto del país, se produjo un descenso en las tasas de natalidad durante los años estudiados; por lo que no se descarta que la tendencia creciente en la frecuencia de PC congénita pudiera estar influenciada por este último fenómeno, mas no en su totalidad.

## **5.2. Análisis de factores de riesgo de PC.**

El diseño de este estudio, con controles pareados según grupos de edad gestacional, se realizó con el objetivo de indagar en los factores de riesgo de PC congénita que son comunes a niños de todas las edades gestacionales, una vez controlada la variable duración de la gestación, que como se explicó en el Marco Teórico, constituye el principal factor de riesgo de PC según otros trabajos (72).

La exclusión de los niños nacidos por partos gemelares o múltiples, conforme suele hacerse en este tipo de investigaciones, permitió que la muestra fuera más homogénea, centrándose en la mayoría de la población, si tenemos en cuenta que la prevalencia de partos gemelares o múltiples en la población estudiada es del 1,1 % de los partos (209). Al excluir los nacidos de partos gemelares y múltiples se eliminó el segundo factor de riesgo más importante de PC según otros estudios, que es la pluralidad (72). De esta manera, los resultados de esta investigación son extrapolables a todos los niños nacidos por parto simple y de cualquier edad gestacional que nacen en la Provincia de Matanzas.

Una limitación de este estudio es que, por razones éticas, no se pudieron incluir todos los niños con PC congénita de la población estudiada, lo cual fue la intención inicial del autor, por lo que el mismo se llevó a cabo incluyendo el 80 % de los pacientes. Debido a esto, con el objetivo de incluir un mayor número de covariables en el estudio, además de evitar los efectos de confusión que pudiera causar la concomitancia de factores causales que tienen lugar en diferentes momentos del desarrollo, se decidió realizar el análisis de los posibles factores de riesgo partiendo de tres modelos de regresión logística múltiple en los que se determinaron los factores de riesgo según cada etapa del desarrollo ontogenético, es decir, estudiando por separado los factores de riesgo del período antenatal, intranatal y neonatal, lo cual estuvo en correspondencia con el objetivo de la investigación para esta etapa.

El análisis de todas las variables que podrían constituir factores de riesgo en un único modelo en el cual se incluyeran todas no se llevó a cabo teniendo en cuenta que podrían haber asociaciones más fuertes con PC de los factores de riesgo más cercanos en el tiempo a la ocurrencia de la misma, las cuales minimizarían o anularían el papel causal de algunos factores presentes en etapas más lejanas de la cadena de eventos causales. Por ejemplo: si A fuera un factor causal que causara B, y B se relacionara causalmente con C, y éste a su vez, con la enfermedad D, si C y D estuvieran fuertemente correlacionados pudiera suceder que A apareciera en el análisis como un factor no relacionado con D; por lo tanto, la no asociación encontrada pudiera ser engañosa (152).

No obstante, al analizar solamente los factores supuestamente asociados a PC por etapas, las asociaciones encontradas podrían ser engañosas también en algunos casos, al no tener en cuenta las influencias entre sí de covariables de etapas diferentes.

La no asociación con PC de algunas de las variables incluidas en este estudio no indica que las mismas no sean factores de riesgo de PC en forma absoluta, sino que en la población estudiada ellas no constituyen un factor de riesgo importante, además de que, dentro de los factores causales, pudieran existir variables no incluidas en los modelos de análisis, que si se incluyeran podrían tener un efecto que potenciara o minimizara la fuerza de asociación con PC de algunas de las variables estudiadas.

Es por ello que, en la interpretación de los resultados de estudios etiológicos que parten del enfoque multicausal en el origen de las enfermedades, las evidencias estadísticas no son suficientes y deben ante todo estar sustentadas en el cúmulo de conocimientos del aspecto de la ciencia particular objeto de investigación, a la vez que para el análisis se empleen métodos teóricos generales.

### **5.2.1. Factores antenatales de riesgo.**

La asociación de la PC y encefalopatía neonatal con antecedentes familiares de enfermedades neurológicas y psiquiátricas ha sido reportada en otros estudios (2,3,19,22,62). El hecho de que determinadas enfermedades neurológicas sean más frecuentes en familiares de niños con PC puede ser debido a que algunas causas de PC se presentan también en estas otras afecciones (daño cognitivo, epilepsia).

En el estudio de retraso mental llevado a cabo en Cuba en los años 2002-2003 (210) se observó que esta discapacidad se presenta en la Provincia de Matanzas en el 1 % de los habitantes, por lo que el mayor porcentaje encontrado en los antecedentes familiares de los niños con PC en nuestro estudio demuestra que esta discapacidad es más frecuente en los familiares de los niños con PC. Otras investigaciones han encontrado mayor incidencia de trastornos motores en parientes de niños con PC, y de daño cognitivo y convulsiones en madres de niños con PC (3); asociación de la enfermedad de Alzheimer con la PC (19); existencia de causas genéticas de PC (2,19,111); y un posible vínculo de la genética de los factores involucrados en los mecanismos etiopatogénicos de infección-inflamación-coagulación con la PC (112). Pero se debe señalar que este riesgo puede estar sobrevalorado en el presente estudio por un sesgo de declaración, ya que el antecedente de enfermedad neurológica familiar fue precisado mejor en los casos, al ser atendidos directamente en consulta, que en los controles, en los que se obtuvo el dato solamente a través de la revisión de sus historias clínicas.

La asociación con PC de la enfermedad hipertensiva durante el embarazo ha sido constatada en otros trabajos, particularmente en relación a la preeclampsia/eclampsia y a niños nacidos a término (3,27,62). La prevalencia de hipertensión arterial en la Provincia de Matanzas es de 26,3 por cada 100 habitantes de 15 y más años de edad, y constituye la más alta del país (211). Esto se refleja en una elevada proporción de mujeres con enfermedad hipertensiva durante el embarazo (212), lo cual se manifestó aquí en la frecuencia con que la

hipertensión arterial estuvo presente no solo en los casos estudiados, sino también en los controles (13 %). En los Estados Unidos, por ejemplo, ella se presenta con una incidencia del 1,6-12,6 %, mientras en países del tercer mundo su incidencia alcanza hasta el 40 % en grupos de alto riesgo (213). La enfermedad hipertensiva durante el embarazo no solo se asocia a mayor mortalidad y morbilidad materna sino que también predispone a complicaciones en el feto como la prematuridad, el retardo en el crecimiento intrauterino, la asfixia perinatal y el daño cerebral (213, 214).

La exposición a infecciones maternas durante el embarazo, incluyendo las infecciones del tracto genitourinario, se ha asociado a daño a la sustancia blanca cerebral (26). Según nuestros resultados, las infecciones cérvico-vaginales en el embarazo constituyeron un factor de riesgo de PC en la población estudiada; al igual que la amenaza de aborto, factor de riesgo de PC reconocido también (62).

El sulfato de magnesio se ha investigado por un supuesto efecto protector del mismo contra la PC en niños pretérminos, que ha sido confirmado en un ensayo clínico recientemente (215), aunque las evidencias de estudios anteriores no hubieran podido demostrarlo (132), habiéndose encontrado efectos nocivos en algunos ensayos clínicos. Nuestros resultados a través del análisis multivariado llevado a cabo en niños de todas las edades gestacionales demuestran que el uso antenatal del sulfato de magnesio no parece constituir un factor de riesgo de PC, independientemente de que, durante sendos análisis bivariados realizados en niños a término y pretérminos en la Provincia de Matanzas en el mismo período de estudio (216,217), el mismo se asociara a un incremento en el riesgo de PC, aunque no estadísticamente significativo. Esto hace pensar que él no constituya un factor de riesgo per se, sino que se asocie a otros factores de riesgo de PC.

La elevada edad materna ha sido reportada en otros estudios como factor de riesgo de PC y encefalopatía neonatal (25,108,155), al igual que la asociación de estos dos fenómenos con el sexo masculino (9,19,25,59,155,183); pero en éste tales asociaciones no fueron significativas. En los últimos años en Cuba, a la par

que se ha producido una disminución en la natalidad, se ha incrementado la proporción de mujeres con partos a edades avanzadas. Es posible que la mayor proporción de mujeres con esta característica entre los controles haya tenido que ver con el resultado obtenido en este trabajo. Por otra parte, un estudio reciente de sección cruzada en Turquía no demostró que el sexo tuviera un efecto significativo en la prevalencia de PC (218).

### **5.2.2. Factores intranatales de riesgo.**

Las alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal son un factor de riesgo de PC constatado con anterioridad (48,148). No se pudieron introducir en el análisis características más específicas de la cardiotocografía asociadas a PC según esos otros trabajos debido a que se tuvieron en cuenta solo los informes escritos por los médicos obstetras a cargo de los pacientes en el momento del parto, y las descripciones la mayoría de las veces adolecen de no mostrar detalles tales como la disminución de la variabilidad latido-latido, la clasificación de las desaceleraciones variables y tardías de acuerdo a su duración e intensidad, etc., por lo que dentro de las mismas se incluyeron solamente la presencia de bradicardia o taquicardia fetal. Como una variable aparte se estudió la presencia de desaceleraciones tardías.

Las alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal por supuesto que no son una causa de PC, pero constituyen un indicador de distrés fetal, situación de alarma que indica que, de no tomarse medidas urgentes durante el parto, existe una grave amenaza para la vida o la sobrevivencia fetal sin secuelas neurológicas. Las mismas son el común denominador para diversas causas de PC, no solo intraparto (como todas aquellas asociadas a hipoxia-isquemia aguda por causas funiculares y placentarias, infección, traumatismo, etc.) sino también anteparto, que hacen que el feto tenga una pobre capacidad para poder resistir el estrés del parto.

Pero aún cuando ellas se manifestaran, si hipotéticamente se pudiera contar con intervenciones que posibilitaran no solo la sobrevida sino la sobrevida sin secuelas, entonces ellas no constituirían factores de riesgo de PC, por lo que el hallazgo de que las mismas se asociaran de una forma estadísticamente significativa a PC en esta investigación pudiera constituir un indicador de que no fueran efectivas las medidas de intervención disponibles en el momento en que nacieron los niños estudiados o de que el seguimiento del trabajo de parto no fuese óptimo.

La otra posibilidad, defendida enérgicamente por algunos investigadores en décadas recientes (2,3,7,15,21,28,44,48,57,115,148,149), es el hecho comentado de la posibilidad de que las causas más frecuentes de PC sean las prenatales, y de que por lo tanto, las intervenciones basadas en los hallazgos de signos de distrés fetal intraparto, como las alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, no puedan tener un impacto considerable en su prevención. Pero esta posibilidad no parece ser la más probable de acuerdo a los hallazgos de este estudio.

La existencia de colinealidad entre las variables alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y Apgar al minuto de 0-6, fue una de las razones por las que esta última no fue incluida en el análisis de factores de riesgo neonatales, además de su asociación con el puntaje de Apgar al 5to minuto de 0-6. Por tanto, en este trabajo lo que se hizo fue sustituir la variable Apgar bajo al minuto por la de alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, basados en la relación tan estrecha que existe entre ambas (62,154), pero no entre las alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y el Apgar bajo al 5to minuto de nacido, lo que permite analizar estas dos últimas variables en forma independiente en un modelo multivariado. A su vez, la asociación tan fuerte entre las alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y la ocurrencia de PC pudo haber minimizado la fuerza de asociación con PC de algunos indicadores de distrés fetal como la presencia de líquido amniótico meconial y la presencia de desaceleraciones tardías, cuyas asociaciones con PC han sido variables en diferentes estudios (3,50,62,144,146,147,148,149,152,219).

La operación cesárea no se ha asociado a mayor riesgo de PC con relación a los partos vaginales según otros autores (220), pero la cesárea urgente sí (173, 221), incluso en relación con la encefalopatía neonatal. Badawi et al han hallado asociación inversa entre la realización de operación cesárea electiva y la ocurrencia de encefalopatía neonatal, y afirman que esta asociación no debería ser interpretada como que la cesárea electiva pudiera prevenir la discapacidad, pero sí la ocurrencia de algunos eventos adversos para el niño como los eventos catastróficos en el parto (152). Sin embargo, Nelson et al (149) afirman que no existen evidencias de que la cesárea electiva en niños a término pueda prevenir el daño cerebral causante de PC, y Stelmach et al en su estudio de factores de riesgo de PC en Estonia (62) encuentran que tanto la cesárea electiva como la emergente se asocian a incremento del riesgo de PC.

En la opinión del autor, las diferencias encontradas en los hallazgos de diferentes estudios con respecto a la asociación del modo de nacimiento por cesárea y el riesgo de PC se debe, amén de las dificultades metodológicas que pudieran presentar algunos de esos estudios, a las indicaciones de cesárea, particularmente electiva, entre los diferentes lugares donde han sido realizados los estudios. En un centro donde los criterios para la realización de cesárea electiva sean muy rigurosos, ésta pudiera mostrarse como un factor protector de PC cuando se analiza la asociación entre ambas (tal como sucedió en el presente trabajo), mientras que en un centro donde las cesáreas electivas se realicen de un modo más extenso ésta pudiera aparentar ser un factor de riesgo de PC al tener mayor probabilidad no solo de asociarse a causas antenatales de PC, sino también a situaciones de riesgo asociadas al proceder.

Las instrumentaciones en el parto se asociaron a un riesgo 25 veces mayor de PC en un estudio multivariado realizado en Nueva Delhi (173). El hecho de que las instrumentaciones en el parto se hayan asociado significativamente a PC al analizar las variables del período intraparto, es un indicio de que las instrumentaciones en el parto constituyen un proceder que se asocia a mayor

riesgo de secuelas neurológicas graves, pero también de que pueden haber factores relacionados con su indicación o con las consecuencias que se deriven de la aplicación de esta medida que actúen como factores causales primarios o mediadores en su asociación con PC.

La rotura prematura de membranas se ha asociado a PC (3,127,222), al igual que la corioamnionitis (27,35,122,123,124,125,219). La corioamnionitis puede resultar en daño cerebral por varios mecanismos: interrupción del flujo sanguíneo placentario, fiebre materna y/o liberación de citocinas proinflamatorias durante la respuesta materno-fetal a la infección (223). Sin embargo la asociación de ambas con PC resulta débil al ser comparada con la de otros indicadores de infección feto-neonatal (35).

En este estudio la corioamnionitis no se pudo demostrar que constituyera un factor de riesgo de PC, pues al parecer para ello se hubiera necesitado de una muestra más amplia, a pesar de que en el estudio se trabajó con la corioamnionitis clínica, la cual según se ha reportado se asocia a mayor riesgo de PC que la corioamnionitis histológica (35,126). La RPM > 24 h se asoció en este estudio a PC en forma significativa, sin embargo, su fuerza de asociación con PC fue menor que la de las covariables del período neonatal relacionadas con la ocurrencia de infección en esa etapa, es decir, la sepsis y la infección neonatal.

### **5.2.3. Factores neonatales de riesgo.**

El principal hallazgo del análisis multivariado realizado en la población estudiada fue que el Apgar bajo al 5to minuto de vida y la sepsis neonatal constituyeron los principales factores de riesgo de PC durante el período neonatal (Tabla 12).

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 constituye un factor de riesgo común para dos de los mecanismos etiopatogénicos involucrados a manera de hipótesis en la génesis de la PC que son el daño

neuronal mediado directamente por citocinas y el daño cerebral secundario a isquemia. Durante la sepsis neonatal se producen hipotensión y coagulación intravascular diseminada, las cuales pueden producir daño isquémico al cerebro (36). 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 (224).

La infección neonatal localizada causa con menor frecuencia trastornos hemodinámicos, por lo que la demostración de que la misma no se asociara de manera significativa a PC en este estudio sirve de apoyo indirectamente a la hipótesis del daño isquémico puesto que, como se ha podido apreciar, la asociación sepsis neonatal-PC resultó más fuerte que la asociación infección neonatal-PC. Pero esto no niega la hipótesis del daño cerebral por citocinas, ya que de todas formas, la infección neonatal se asoció también a un mayor riesgo de PC.

El Apgar bajo al 5to minuto, al igual que la encefalopatía neonatal, puede constituir una manifestación temprana de daño neurológico antenatal, antenatal-intranatal, o bien únicamente intranatal, como en la asfixia intraparto primaria aguda, la que será discutida más adelante. Pero también puede ser un indicador de daño cerebral perinatal, bien durante el parto o durante los primeros minutos que le siguen al mismo. En estos dos últimos casos, cuando lo que se pretende es determinar causas con vista a la prevención a nivel poblacional, sería conveniente poder discernir si las causas de mayor prevalencia son “imputables a las prácticas obstétricas” o a la calidad de la reanimación neonatal, es decir, “imputables a las prácticas de los neonatólogos”. Pero en esta investigación no se pudo precisar la calidad de las medidas de resucitación neonatal ni el conteo de Apgar más allá de los cinco minutos de vida, debido a que los informes de las historias clínicas con relación a estos dos elementos eran incompletos.

#### **5.2.4. Factores de riesgo de los períodos antenatal, intranatal y neonatal analizados en conjunto.**

El hecho de que tanto el Apgar bajo al 5to minuto como la presencia de alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal se asociaran fuertemente a la ocurrencia de PC en este trabajo podría ser un indicio de que son los eventos intraparto los más importantes como factores de riesgo de PC en la población estudiada. La otra posibilidad es que una parte considerable de los niños con PC nacieran deprimidos con mayor frecuencia que los niños sin PC debido a que estuvieran dañados neurológicamente desde antes del parto, lo cual está avalado por el hallazgo en esta investigación de que los antecedentes de enfermedades neuropsiquiátricas crónicas, la amenaza de aborto durante el embarazo, las infecciones cérvico-uterinas y la hipertensión arterial materna constituyeron factores de riesgo importantes en esta investigación, aunque, como señalamos anteriormente, el riesgo en este estudio para los antecedentes familiares de enfermedades neurológicas y psiquiátricas pudiera estar sobrevalorado.

A las situaciones anteriores habría que agregar la influencia de determinados factores causales suficientes o contribuyentes que actúan durante el período neonatal y que pueden superponerse a los anteriores en los casos de PC congénita. Pero de las variables incluidas en este estudio solamente la sepsis neonatal cumplió esa condición.

Según el análisis multivariado realizado, resulta difícil afirmar o negar categóricamente que la asociación encontrada entre Apgar bajo al 5to minuto de vida y PC sea de tipo causal, como tampoco en qué medida contribuyan cada uno de los escenarios planteados al final del acápite de los factores neonatales de riesgo de PC, en la discusión de este trabajo, con respecto a la asociación entre estas dos variables. Para ello se necesitaría de un estudio prospectivo de cohorte, lo cual plantea dificultades dada la poca frecuencia con que un episodio de asfixia intraparto causa PC en ausencia de antecedentes preconcepcionales y anteparto.

Un estudio prospectivo llevado a cabo en la Provincia de Matanzas en niños nacidos durante los años 1996-1998 (225) mostró que la PC se presentaba en el 12 % de los niños con Apgar bajo al 5to minuto de vida, lo cual fue corroborado durante la realización de un estudio posterior (226). Confrontando estos resultados con los de la investigación que discutimos, ellos confirman el concepto actual de que el Apgar bajo al 5to minuto de vida es útil para identificar una situación de riesgo, debido a una mayor probabilidad de muerte neonatal, pero su valor predictor de PC y otras discapacidades es limitado, y más limitado aún es el valor predictor del Apgar al minuto de vida, el cual no se correlaciona con el resultado posterior (49,227).

La asociación entre asfixia intraparto y PC resulta difícil de interpretar de acuerdo a los hallazgos de cualquier estudio de base poblacional por más amplia que sea la muestra y adecuado el diseño del estudio. Siempre va a existir la posibilidad de que a la hora de interpretar los resultados la balanza se incline hacia cualquiera de los dos extremos: el de aquellos que sostienen que los eventos de asfixia intraparto constituyen la minoría de los casos (2,7,15,21,48,57,149,228), o hacia el de los que consideran que la asfixia intraparto aún constituye una causa frecuente de encefalopatía neonatal y PC (8,62,95,96,108,113,207,208). La principal duda está en los niños que presentan dificultades al nacer y que desde antes ya tenían factores prenatales de riesgo ¿Acaso un niño con antecedentes preconceptionales u obstétricos de riesgo de PC no podría presentar una asfixia aguda intraparto independientemente de que, pese al riesgo, no haya presentado afectación neurológica prenatal? Del mismo modo resulta difícil determinar clínicamente, a menos que se cuente con estudios neuroimagenológicos realizados en el período neonatal inmediato, el momento de la lesión cerebral en un niño que nace deprimido debido a una lesión cerebral presente desde antes del parto.

Análisis estadísticos a partir de estudios epidemiológicos han planteado la hipótesis de que cuando la anoxia intraparto se asocia a cuidados subóptimos, 9

de cada 10 casos de PC podrían atribuirse a la anoxia (229). Por otra parte, los criterios de asfixia intraparto como causa de PC obtenidos por consenso internacional en los últimos años (48) son, como su nombre lo indica, criterios de expertos, surgidos a partir del análisis de estudios epidemiológicos fundamentalmente, pero no excluyen la posibilidad de que un grupo importante de casos con PC secundaria a asfixia intraparto queden excluidos de los denominados "criterios esenciales". Ejemplos de estos casos han sido señalados en algunos reportes (230,231). Por tanto, aunque tales criterios resultan útiles en la solución de situaciones litigantes, la realidad es que aún persiste una brecha de inseguridad motivada por los aspectos aún no conocidos de los factores contribuyentes para la ocurrencia de PC y por la imposibilidad de no poder demostrar en la práctica clínica en múltiples ocasiones lo que en teoría se plantea. Este último aspecto adquiere mayor connotación en los países del tercer mundo donde la carencia de medios para la medición del estado ácido-base fetal, la realización de cultivos microbiológicos confiables, y de estudios de coagulación y neuroimagenológicos, por solo citar algunos, es una realidad indiscutible.

Como múltiples causas pueden interactuar por diferentes patrones causales, es difícil adscribir a una sola entidad el grado de causabilidad que pueda tener en el fenómeno PC, máxime cuando existen factores que cuando están presentes en forma única no resultan suficientes para producir daño cerebral, teniendo que estar presentes dos o más eventos o condiciones para sobrepasar las defensas naturales del organismo y producir el mismo (232).

El presente estudio, al ser un estudio retrospectivo, adolece de algunas limitaciones para la estimación de la contribución de la asfixia intraparto a la ocurrencia de PC a nivel poblacional puesto que, en primer lugar, habitualmente no se realiza la gasometría de sangre del cordón umbilical al nacimiento en la población estudiada, y en segundo lugar, se dificulta descartar con un nivel adecuado de precisión otras posibles causas de PC como las trombofilias, infecciones prenatales, malformaciones cerebrales y accidentes cerebrovasculares

isquémicos pre y perinatales, al no ser pesquisados sistemáticamente. Por todas estas razones no pudimos basar nuestros estimados de la contribución de la asfixia intraparto en la incidencia de PC en los criterios esenciales a que nos referíamos (los cuales además fueron publicados en un momento posterior al inicio de la recolección de nuestros datos), por lo que nuestros estimados se basaron en la presencia de una combinación de indicadores indirectos de asfixia intraparto que individualmente se han asociado a PC en éste y otros trabajos (62,96). De esta forma fue que obtuvimos que la asfixia intraparto primaria aguda es un evento poco frecuente, mientras que la asfixia secundaria resulta una causa frecuente de PC en la población estudiada.

Pero, ¿hasta qué punto se trata de asfixia secundaria y no de otras causas que pudieran simular la misma, teniendo en cuenta la definición de asfixia empleada, que se basa solo en indicadores clínicos, los cuales, como se conoce, son inespecíficos para definir este fenómeno?

La sepsis neonatal parece ser el principal factor de riesgo de PC durante el período neonatal en los niños estudiados, si asumimos que el Apgar bajo al 5to minuto de vida pudiera ser una expresión temprana de anormalidad neurológica. La asociación de la sepsis neonatal con PC pudiera ser de tipo causal, bien como causa directa o como causa contribuyente en niños que ingresan al Servicio de Neonatología por otros motivos y luego se infectan, siendo la sepsis el último “golpe” para producir el daño cerebral. Pensamos que sean las sepsis adquiridas o postnatales, puesto que la corioamnionitis clínica no se pudo demostrar que resultara un factor de riesgo en la población estudiada, y la RPM > 24 h se asoció débilmente a PC en el análisis realizado. De acuerdo con este resultado podemos plantear otras hipótesis:

a) La infección intrauterina subclínica (no evaluada en este trabajo) no se descarta como una causa importante de PC, puesto que las infecciones cérvico-vaginales sí constituyeron un factor de riesgo en el mismo, pero la infección intrauterina

subclínica requiere de medios para su diagnóstico no disponibles en nuestra práctica clínica. Ella podría predisponer a Apgar bajo al nacer y sepsis neonatal.

b) Al emplear en esta investigación como criterio de definición de sepsis neonatal solo el diagnóstico clínico de los médicos de asistencia, sin incluir criterios de cultivos microbiológicos (debido a la baja positividad de los mismos en los hospitales donde nacieron los niños estudiados), cabe la posibilidad de que algunos o muchos de los niños valorados con el diagnóstico de sepsis neonatal y que después resultaron tener una PC hayan presentado otras alteraciones (metabólicas, neurológicas, hematológicas, infecciosas no bacterianas, etc.) que pudieran tener expresiones clínicas similares a las de la sepsis neonatal. Si se analiza la frecuencia de la sepsis neonatal en cada uno de los grupos estudiados, encontramos una tasa de 24,6 por 1 000 nacidos vivos para el grupo control, la cual se encuentra por encima del rango de incidencia de sepsis neonatal de 3,5-8,9 por cada 1 000 nacidos vivos reportado en el área de América del Sur y el Caribe (233); pero en ello puede haber influido el modo en que se estableció el grupo control, a partir de niños atendidos en un centro de atención perinatal de tercer nivel. En el grupo de estudio la proporción es de 27/81, lo que se corresponde con una tasa muy por encima de las anteriores. Esto puede servir de apoyo a la hipótesis causal en la asociación sepsis neonatal - PC, pero no niega la posibilidad de algunos errores diagnósticos. De cualquier manera, la sepsis neonatal se ha asociado históricamente a una alta mortalidad y secuelas (234). En la población estudiada se ha logrado disminuir notablemente la mortalidad por sepsis y es posible que ello se haya acompañado de una mayor sobrevivencia de niños con secuelas, pero no existen patrones históricos de referencia para la comparación.

c) No se puede negar tampoco la posibilidad de que el uso de esteroides prenatales pueda enmascarar las manifestaciones de infección perinatal en la madre, lo cual ha sido referido en la literatura (234), y de que pueda aumentar la predisposición de estos neonatos a las infecciones, con lo que aumentara el riesgo

de PC en niños en los que el riesgo del empleo de estos medicamentos antenatalmente superara sus beneficios.

Tampoco se puede negar la existencia de otros factores perinatales de riesgo que no necesariamente producen PC por la vía de las sepsis neonatales, unos por su baja frecuencia, como las instrumentaciones en el parto, y otros porque no fueron evaluados en este trabajo, como la maniobra de Kristeller durante el parto.

Por las razones anteriores, no se puede afirmar que en la asociación de Apgar bajo al 5to minuto con PC intervengan principalmente factores prenatales, sino que los perinatales no deben ser minimizados y requieren ser investigados con mayor profundidad, sobre todo si tenemos en cuenta algunas evidencias obtenidas en esta investigación que indican que los factores de riesgo del período intranatal y neonatal tienen la mayor contribución en la ocurrencia de PC en la población estudiada:

1. Fueron las causas perinatales-neonatales las más frecuentemente encontradas durante el análisis individual de las causas de PC.
2. Las formas bilaterales espásticas fueron las que predominaron en este estudio, las cuales con frecuencia se asocian a daño cerebral perinatal, aunque no sean exclusivas de este momento del daño.
3. El Apgar bajo al 5to minuto de vida fue el factor de riesgo más frecuentemente asociado a la PC en estos niños, seguido de la sepsis neonatal.
4. Los factores antenatales presentaron una fuerza de asociación más débil con PC.
5. El análisis histórico del comportamiento de la prevalencia de la PC congénita mostró una asociación inversa, estadísticamente significativa, con la disminución de la mortalidad fetal tardía; aunque este último argumento es discutible, pues

podría interpretarse como que al morir menos fetos aquellos que presentaran daño cerebral antenatal tendrían mayores posibilidades de supervivencia.

### **5.3. Análisis de la prevalencia de asfixia perinatal y encefalopatía neonatal en los niños con PC congénita.**

La tasa de prevalencia de hipoxia intrauterina como causa de PC obtenida en esta investigación, con los criterios que se siguieron, es menor que el estimado de 1 por cada 1 000 nacimientos de Low JA de asfixia moderada-severa como causa de PC, tomando en consideración otros criterios (151).

El estimado realizado en la población estudiada para la asfixia intraparto primaria está por encima del encontrado por Badawi y cols (59,152,155), quienes han encontrado una proporción cercana a 0,2 por 10 000 nacidos vivos a término. No obstante, el porcentaje hallado en el actual estudio se ajusta a los últimos reportes de países desarrollados donde la asfixia intraparto primaria constituye entre el 4 y el 6 % de las PC en niños a término (108,144,235), lo que evidencia que la misma constituye una causa poco frecuente de PC.

Los porcentajes de la variable encefalopatía hipóxico-isquémica pueden estar por encima de las proporciones reales, debido a que durante el período analizado existía la creencia de que la mayoría de las encefalopatías neonatales eran de causa hipóxico-isquémica, lo cual fue refutado posteriormente (152).

La presencia de encefalopatía neonatal en el 44 % de los niños con PC parece confirmar que ella constituya un indicador temprano de PC. Según los resultados de estudios prospectivos, la PC se presenta en 13-63 % de los sobrevivientes neonatales a encefalopatía neonatal (59,207). Badawi y cols (59) encontraron un 24 % de encefalopatía neonatal en los pacientes con PC del registro australiano, tomando en consideración criterios similares a los nuestros para definir la encefalopatía neonatal, con excepción de que los autores citados no tuvieron en cuenta los grados ligeros de encefalopatía, lo cual no es una razón suficiente para

explicar la mayor proporción de encefalopatías neonatales dentro de los niños cubanos con PC estudiados, ya que la encefalopatía ligera no es común que se asocie a secuelas a largo plazo. Esta diferencia pudiera explicarse por la diferente contribución que pudieran tener determinadas causas específicas en cada una de estas poblaciones.

Amén de las limitaciones que se pudieran presentar con cualquier estudio causal retrospectivo, las principales limitaciones de la investigación realizada están en la extensión de la muestra para el análisis de riesgo, la relativa baja proporción de los estudios con Resonancia Magnética en los niños con PC y el establecimiento del grupo control únicamente con niños nacidos en el hospital centro de referencia a nivel provincial. Este último aspecto no debe haber influido en el resultado de los factores de riesgo determinados, pero sí pudiera haberlo hecho en algunas de las variables que no presentaron una asociación significativa o que presentaron una asociación débil con PC, lo que no niega que puedan constituir factores de riesgo.

A pesar de ello, el análisis de riesgo realizado tiene varios aspectos que lo distinguen: la precisión de los casos incluidos, su diseño con controles pareados según edad gestacional, y la característica de la población objeto de estudio de ser la de un país subdesarrollado.

## **6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## **6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.**

La tasa de prevalencia de PC en la población estudiada es baja, tanto para la PC congénita como para la postneonatal; pero la tendencia de la PC congénita es hacia el incremento, debido principalmente a la disminución de la mortalidad fetal tardía.

Las características más importantes de la PC congénita en la población estudiada son: la mayor contribución con relación a otros estudios de los niños con peso al nacer  $\geq 2\ 500$  gramos en su ocurrencia, la mayor proporción de las formas bilaterales dentro de las PC congénitas espásticas y la tendencia al aumento en todos los grados de discapacidad motora.

Las causas perinatales y neonatales presentan una contribución importante en la ocurrencia de PC en la población estudiada, lo que no niega las evidencias actuales de que la frecuencia de determinadas causas prenatales de PC sea mayor de lo que antes se pensaba, pero sugiere que las causas perinatales constituyen un factor contribuyente nada despreciable en el origen de una proporción considerable de los casos con PC, al menos en la población estudiada.

La asfixia intraparto primaria como causa de PC congénita resulta un evento poco frecuente y no constituye un factor fundamental de riesgo de PC en la población estudiada, sino otros eventos asociados a depresión severa al nacer, dentro de los cuales la sepsis neonatal parece constituir uno de los eslabones finales de la cadena de eventos patogénicos causantes de PC con patrones etiológicos de inicio prenatal o perinatal.

La contribución relativa de las diferentes causas y factores de riesgo en la ocurrencia de daño cerebral causante de PC varía de una población a otra a

través del espacio y el tiempo, ya que depende de condiciones contextuales específicas dentro de las que se incluyen aspectos metodológicos relacionados con el diseño de las investigaciones y las características particulares de las diversas poblaciones que se estudien. Ello se debe a que la PC es un síndrome multietiológico.

El principal problema en el establecimiento del momento del insulto cerebral lo constituye la ausencia de la necesaria evidencia temporal, lo que deja un margen de error, tanto en estudios a nivel poblacional como en el diagnóstico etiológico ante un paciente individual. Este margen de inseguridad será más estrecho en la medida en que continúen desarrollándose y aumente la disponibilidad de los estudios neuroimagenológicos en esta área, especialmente durante el período neonatal.

Con la determinación de la prevalencia de la PC y la identificación de los factores de riesgo más importantes para la misma en la población estudiada el Ministerio de Salud Pública en Cuba podrá disponer de una guía para la elaboración de estrategias de intervención que podrían contribuir a evitar el incremento de la frecuencia de esta afección en nuestro país.

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo recomendamos:

- Continuar monitorizando la frecuencia de la PC a través del establecimiento de un registro continuo de base poblacional.
- Registrar la edad gestacional de todos los nacimientos por las Estadísticas de Salud en Cuba, con vista a poder determinar las tasas de PC de acuerdo a grupos de edad gestacional al nacer.
- Continuar desarrollando los programas de seguimiento de los recién nacidos de alto riesgo y el cumplimiento de los programas de pesquisaje de enfermedades y discapacidades, como las malformaciones congénitas y las discapacidades auditivas.

- Establecer prioridades para la realización de estudios neuroimagenológicos de alta tecnología en los pacientes con PC.
- Llevar a cabo estudios etiológicos de base poblacional sobre la PC en Cuba, con diseños metodológicos que permitan profundizar en el estudio de los patrones causales en los que el Apgar bajo, la encefalopatía neonatal y la sepsis neonatal estén incluidos, así como evaluar mejor el papel de la asfixia intraparto secundaria a noxas prenatales.
- Determinar el comportamiento de las causas de PC en cada país o región con el objetivo de trazar estrategias propias de prevención, en lugar de extrapolar los resultados de estudios foráneos.

Para evitar que continúe aumentando la incidencia de PC es necesario:

- Mejorar los medios de diagnóstico microbiológico y cumplir con las medidas para la profilaxis de las infecciones y sepsis neonatales.
- Continuar mejorando la calidad de la atención perinatal y neonatal a través del aseguramiento de una adecuada vigilancia del bienestar fetal intraparto, así como mediante el aseguramiento de una resucitación cardiopulmonar óptima en niños con depresión al nacer.
- Cumplimentar las medidas dirigidas a la identificación y control de riesgo preconcepcional para lograr un adecuado control de la hipertensión arterial antes y durante el embarazo, y el tratamiento efectivo de las infecciones del tracto genitourinario en las mujeres en edad fértil.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## Referencias Bibliográficas.

1. Honeycutt A, Dunlap L, Chen H, al Homsí G, Grosse S, Schendel D. Economic Costs Associated With Mental Retardation, Cerebral Palsy, Hearing Loss, and Vision Impairment: United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wky Rep* 2004; 53(3):57-9.
2. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11(6):487-91.
3. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother* 2003; 49(1):7-12.
4. Robaina-Castellanos GR, Riesgo-Rodríguez S, Robaina-Castellanos MS: Definición y clasificación de la parálisis cerebral: ¿un problema ya resuelto? *Rev Neurol* 2007; 45(2):110-117.
5. Rosenbaum P, Stewart D. The World Health Organization International Classification of Functioning, Disability, and Health: a model to guide clinical thinking, practice and research in the field of cerebral palsy. *Sem Pediatr Neurol* 2004; 11(1):5-10.
6. 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.
7. Clark SL, Hankins GD. Temporal and demographic trends in cerebral palsy – Fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 18(3):628-33.
8. 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.
9. 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.
10. Cancho Candela R, Fernández Alonso JE, Lanza Fernández E, Lozano Domínguez MA, Andrés de Llano JM, Folgado Toranzo I. Estimación de la

- prevalencia de parálisis cerebral en la comunidad de Castilla y León (España) mediante el registro de minusvalías. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(2):97-100.
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. Wichers MJ, van der Schouw YT, Moons KG, Stam HJ, van Nieuwenhuizen O. Prevalence of cerebral palsy in The Netherlands (1977-1988). *Eur J Epidemiol* 2001; 17(6):527-32.
  13. Rosenbaum P. Cerebral palsy: what parents and doctors want to know. *BMJ* 2003; 326(7396):970-4.
  14. Beckung E, Hagber G. Neuroimpairment, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44(5):309-16.
  15. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician* 2006; 73(1):91-100.
  16. Colver A: Study protocol: SPARCLE - a multi-centre European study of the relationship of environment to participation and quality of life of children with cerebral palsy. *BMC Public Health* 2006, 6:105.
  17. Joesch JM, Smith KR. Children's health and their mothers' risk of divorce or separation. *Soc Biol* 1997; 44:159-69.
  18. Anttila H, Autti-Rämö I, Suoranta J, Mäkelä M, Malmivaara A. Effectiveness of physical therapy interventions for children with cerebral palsy: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2008; 8:14.
  19. Legido A, Katsetos CD. Parálisis cerebral: nuevos conceptos etiopatogénicos. *Rev Neurol* 2003; 36(2):157-65.
  20. Robertson ChMT, Svenson LW, Joffres MR. Prevalence of Cerebral Palsy in Alberta. *Can J Neurol Sci* 1998; 25(2):117-22.
  21. Nelson KB. Can We Prevent Cerebral Palsy? *N Engl J Med* 2003; 349(18):1765-9.
  22. Pascual JM, Koenigsberger MR. Parálisis cerebral: factores de riesgo prenatales. *Rev Neurol* 2003; 37(3):275-80.

23. Cans C, McManus V, Crowley M, Guillen P, Platt MJ, Johnson A, et al. Cerebral palsy of post-neonatal origin: characteristics and risk factors. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18(3):214-20.
24. Zeldin AS, Ratanawongsa B, Bazzano ATF. Cerebral Palsy. *eMedicine Neurology*. [online]. [Citado 08 Octubre 2008]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/neuro/TOPIC533.HTM>
25. Stanley FJ, Blair E, Alberman E. Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways. *Clinics in Developmental Medicine*. No 151. London: Mac Keith Press; 2000.
26. 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.
27. 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.
28. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard Disabil Res Rev* 2002; 8(3):146-50.
29. Blickstein I. Do multiple gestations raise the risk of cerebral palsy? *Clin Perinatol* 2004; 31(3):395-408.
30. Pharoah POD. Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin Perinatol* 2006; 33(2):301-13.
31. Pharoah POD. Neurological outcome in twins. *Semin Neonatol* 2002;7(3):223-30.
32. Badawi N, Watson L, Petterson B, Blair E, Slee J, Haan E, et al: What constitutes cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40(8):520-7.
33. Gupta R, Appleton RE. Cerebral palsy: not always what it seems. *Arch Dis Child* 2001; 85(5):356-60.
34. Johnston MV, Ferriero DM, Vannuci SJ, Hagberg H. Models of cerebral palsy: which ones are best? *J Child Neurol* 2005; 20(12):984-7.
35. 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.

36. O'Shea TM. Cerebral Palsy in Very Preterm Infants: New Epidemiological Insights. *Ment Retard Disabil Res Rev* 2002; 8(3):135-45.
37. Blair E. Trends in cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 2001; 68(5):433-8.
38. Shapiro BK. Cerebral palsy: A reconceptualization of the spectrum. *J Pediatr* 2004; 145 (Supl 2):S3-7.
39. Kavcic A, Vodusek DB. A historical perspective on cerebral palsy as a concept and a diagnosis. *Eur J Neurol* 2005; 12(8):582-7.
40. Morris C. Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:3-7.
41. Cans C, Surman G, McMacnus V, Coghlan D, Hensey O, Johnson A. Cerebral palsy registries. *Semin Pediatr Neurol* 2004; 11(1):18-23.
42. Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics* 2002; 110(6):1220-5.
43. Bhasin TK, Brocksen S, Avchen RN, Van Naarden Braun K. Prevalence of four developmental disabilities among children aged 8 years –Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1996 and 2000. *MMWR Surveill Summ* 2006; 55(1):1-9.
44. Cummins SK, Nelson KB, Grether JK, Velie EM. Cerebral palsy in four northern California counties, birth 1983 through 1985. *J Pediatrics* 1993; 123(2):230-7.
45. Murphy CC, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P, Drews CD. Prevalence of cerebral palsy among ten-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. *J Pediatrics* 1993; 123(5):S13-20.
46. MacLennan A. A template for defining a causal relationship between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. International Cerebral Task Force. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40(1):13-21.
47. The American College of Obstetricians and Gynecologists, task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy; American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and

- pathophysiology. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2003.
48. Hankins GDV, Speer M. Defining the Pathogenesis and Pathophysiology of Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(3):628-36.
  49. Orna Flidel-Rimon O, Stuart Shinwell E. Neonatal aspects of the relationship between intrapartum events and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2007; 34: 439–449.
  50. González de Dios J. Definición de asfixia perinatal en la bibliografía médica: necesidad de un consenso. *Rev Neurol* 2002, 35(7):628-34.
  51. Hutton JL, Pharoah POD. Life expectancy in severe cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2006; 91:254–258.
  52. Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007; 369(9555):43-50.
  53. 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.
  54. Accardo PJ. Freud on diplegia--commentary and translation. *Am J Dis Child* 1982; 136:452-5.
  55. Mac Keith RC, Mackenzie ICK, Polani PE. The Little Club: Memorandum on terminology and classification of "cerebral palsy". *Cerebral Palsy Bulletin* 1959; 5:27-35.
  56. Bax MCO. Terminology and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1964; 6:295-7.
  57. Nelson KB, Ellenberg JH. Epidemiology of cerebral palsy. *Adv Neurol* 1978; 19:421-35.
  58. Mutch LW, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat VM. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Dev Med Child Neurol* 1992; 34(6):547-55.

59. Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, Dixon G, Watson L, Keogh JM, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(5):293-8.
60. Nelson KB, Ellenberg JH. Children who 'outgrew' cerebral palsy. *Pediatrics* 1982; 69(5):529-36.
61. Carr LJ, Reddy SK, Stevens S, Blair E, Love S. Definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug; 47(8):508-10.
62. 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.
63. Badawi N, Novak I, Mc Intyre S, Edwards K, Raye S, deLacy M, et al. Proposed new definition of cerebral palsy does not solve any of the problems of existing definitions. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(1):78.
64. Alberman E, Mutch L. Commentary on the revised versions of the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:32.
65. Blair E, Badawi N, Watson L. Definition and classification of the cerebral palsies: the Australian view. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:33-4.
66. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:8-14.
67. Hagberg B, Hagber G. The changing panorama of cerebral palsy—bilateral spastic forms in particular. *Acta Paediatr* 1996; Supl 416:48-52.
68. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-70. 1. Analysis of general changes. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64(2):187-92.
69. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy—definition, classification, etiology and early diagnosis. *Indian J Pediatr* 2005; 72(10):865-8.
70. Jones MW, Morgan E, Shelton JE, Thorogood C. Cerebral palsy: introduction and diagnosis (part I). *J Pediatr Health Care*. 2007; 21(3):146-52.
71. Colver AF, Sethumadhavan T. The term diplegia should be abandoned. *Arch Dis Child* 2003; 88(4):286-90.

72. Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11(2):117-25.
73. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Palsy Study. *JAMA* 2006; 296(13):1602-8.
74. Hoon AH Jr. Neuroimaging in cerebral palsy: Patterns of brain dysgenesis and injury. *J Child Neurol* 2005; 20(12):936-9.
75. 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.
76. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67(6):931-3.
77. Vohr BR, O'Shea M, Wright LL. Longitudinal Multicenter Follow-up of High-risk Infants: Why, Who, When, and What to Asses. *Semin Perinatol* 2003; 27(4):333-42.
78. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(4):214-23.
79. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, Russell DJ, Walter SD, Wood EP, et al. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther* 2000; 80(10):974-85.
80. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, Palisano RJ, Russell DJ, Raina R, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA* 2002; 288(11):1357-63.
81. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva: World Health Organization; 2001.
82. Robaina Castellanos G, Riesgo Rodríguez S, Robaina Castellanos M. Evaluación diagnóstica del niño con parálisis cerebral. *Rev Cubana Pediatr* [online] 2007; 79(2). [Citado 08 Mayo 2008]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312007000200007&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000200007&lng=es&nrm=iso)

83. Pozo Lauzán D. Parálisis cerebral. En: Pozo Lauzán D, Pozo Alonso AJ. Epilepsia y discapacidades neurológicas en el niño. [online]. La Habana. Editorial Ciencias Médicas, 2007. [Citado 24 Noviembre 2008]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros/epilepsia/cap\\_5.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros/epilepsia/cap_5.pdf)
84. Bayley N. Bayley Scores of Infant Development, 2a ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1993.
85. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. New York: The Psychological Corporation; 1969.
86. Russell DJ, Rosenbaum PL, Lane M, Gowland C, Goldsmith CH, Boyce WF, et al. Training issues in the gross motor function measure: methodological and practical issues. *Phys Ther* 1994; 74(7):630-6.
87. Haley SM. Pediatric evaluation of disability inventory (PEDI): development, standardisation, and administration manual. Boston: New England Medical Center Hospital, PEDI Research Group; 1992.
88. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rosblad B, Beckunq E, Arner M, Ohrvall AM, Rosenbaum P. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(7):549-54.
89. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate. *Neurology* 2002; 58(2):1726-38.
90. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shewell M, et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. *Neurology* 2004; 62(6):851-63.
91. 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.
92. Stanley FJ, Blair E. Cerebral Palsy. En: Pless IB, editor. *The Epidemiology of Childhood Disorders*. New York, NY: Oxford University Press; 1994. p. 473-97.

93. Paneth N, Hong T, Korzeniewski S. The descriptive epidemiology of cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006; 33(2):251-67.
94. Drummon PM, Colver AF. Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970-97. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16(2):172-80.
95. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, van Wendt L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. *Acta Paediatr* 1996; 85(8):954-60.
96. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr*. 2001; 90(3):271-7.
97. MacMahon B, Pugh TF, Ipsen J. *Epidemiologic methods*. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1960.
98. Diez-Roux AV. Bringing context back into Epidemiology: variables and fallacies in multilevel analysis. *Am J Public Health* 1998; 88(2):216-22.
99. Rizzi DA. Causal reasoning and the diagnostic process. *Theoretical Medicine* 1994; 15:315-33.
100. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58:295-300.
101. Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company; 1986.
102. Riegelman RK, Hirsch RP. *Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica*. 2ª ed. *Bol Oficina Sanit Panam* 1991; 111(2):152-74.
103. Nick TG, Campbell KM. Logistic regression. *Methods Mol Biol*. 2007; 404:273-301.
104. Diez-Roux AV. On genes, individuals, society and Epidemiology. *Am J Epidemiol* 1998; 148(11):1027-32.
105. Levins R, Lewontin RC. *The dialectical biologist*. Boston, MA: Harvard University Press, 1985.

106. Dekkers W, Rikkert MO. What is a genetic cause? The example of Alzheimer's disease. *Med Health Care Philos* 2006; 9(3):273-84.
107. Pearce N, Marletti F. Complexity, simplicity, and epidemiology. *Int J Epidemiol* 2006; 35:515-9.
108. 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.
109. Bax MC, Flodmark O, Tydeman C. Definition and classification of cerebral palsy. From syndrome toward disease. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:39-41.
110. Sundrum R, Logan S, Wallace A, Spencer N. Cerebral palsy and socioeconomic status: a retrospective cohort study. *Arch Dis Child* 2005; 90(1):15-8.
111. Costeff H. Estimated frequency of genetic and non genetic causes of congenital idiopathic cerebral palsy in west Sweden. *Ann Hum Genet* 2004; 68(Pt5):515-20.
112. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether J, Lammer E. Genetic Polimorphisms and Cerebral Palsy in Very Preterm Infants. *Pediatr Res* 2005; 57:494-99.
113. 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]. Disponible en: <http://jcn.sagepub.com/cgi/content/abstract/23/2/216>
114. Montenegro MA, Cendes F, Saito H, Serra JG, Lopes CF, Piovesana AM, et al. Intrapartum complications associated with malformations of cortical development. *J Child Neurol* 2005; 20(8):675-8.
115. Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr* 2001; 138(6):804-10.

116. Coorssen EA, Msall ME, Duffy LC. Multiple minor malformations as a marker for prenatal etiology of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33(8):730-6.
117. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Philips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44(4):665-75.
118. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA; South Australian Cerebral Palsy Research Group. Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. *BMJ* 2006; 332(7533):76-80.
119. 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.
120. Yoon BH, Park CW, Chaiwurapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy *BJOG* 2003;110 Supl20:124-7.
121. 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.
122. Willoughby RE Jr, Nelson KB. Chorioamnionitis and brain injury. *Clin Perinatol* 2002; 29:603-21.
123. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta analysis. *JAMA* 2000; 284:1417-24.
124. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(1):25-9.
125. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann ChE. 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.
126. Dammann O, Leviton A. Maternal Intrauterine Infection, Cytokines, and Brain Damage in the Preterm Newborn. *Pediatr Res* 1997; 42(1):1-8.

127. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birthweight. *JAMA* 1997; 278(3):207-211. Errata en: *JAMA*1998; 249(2):118.
128. Grether JK, Nelson KB, Dambrosia JM, Phillips TM. Interferons and cerebral palsy. *J Pediatr* 1999; 134(3):324-32.
129. Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM, Walsh E, Kohler S, Satyanarayana G, et al. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2003; 53(4):600-7.
130. Hagberg H. No Correlation between cerebral palsy and cytokines in postnatal blood of preterms. *Pediatr Res* 2003; 53(4):544-5.
131. Xiong X, Duncan L, Wang F, Davidge ST, Buekens P. Preeclampsia and cerebral palsy in low-birth-weight and preterm infants: implications for the current "ischemic model" of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20(1):1-13.
132. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3):CD004661.
133. Lawrence EJ. Part 1. A matter of size: evaluating the growth-restricted neonate. *Adv Neonatal Care* 2006; 6(6):313-22.
134. Bartels DB, Kreinbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(1):F53-9.
135. Jarvis SN, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003; 362(9390):1106-11.
136. Pharoah POD, Cooke T, Johson MA, King R, Mutch L. Epidemiology of cerebral palsy in England and Scotland, 1984-9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79(1):F21-5.
137. Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C, Fauconnier J, Johson A, McManus V, et al. Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth. *Arch Dis Child* 2005; 90(5):474-9.

138. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15 Suppl 3:45-52.
139. Scher AI, Petterson B, Blair E, Ellenberg JH, Grether JK, Haan E, et al. The risk of mortality or cerebral palsy in twins; a collaborative population-based study. *Pediatr Res* 2002;52(5):671-81.
140. Pharoah POD, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75(3):F174-7.
141. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel DE, Vaeth M, Ernst E, Nielsen LF, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery--a population-based, cohort study. *Pediatrics* 2006; 118(2):475-82.
142. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI-a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008; 14(3):219-31.
143. Low JA. Reflections on the occurrence and significance of antepartum fetal asphyxia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(3):375-82.
144. 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.
145. Low J. Intrapartum fetal surveillance. Is it Worthwhile? *Obstet & Gynecol Clin North Am* 1999; 26(4):725-39.
146. 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.
147. Thacker SB, Stroup D, Chang M. WITHDRAWN: Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3):CD000063.
148. 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.

149. Nelson KB. The neurologically impaired child and alleged malpractice at birth. *Neurol Clin* 1999; 17(2):283-93.
150. Robaina Castellanos GR, Mansito González N, Ruiz Tellechea Y, Molina Hernández O. Asfixia Grave: Valor predictivo de la gasometría inicial en la evolución a corto plazo. *Medicentro* [online] 2000; 4(1). [Citado 08 Mayo 2008]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202000/v4n1a00.php>
151. Low JA. Fetal asphyxia and brain damage. *Fetal & Mat Med Rev* 2001; 12(2):139-58.
152. 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.
153. Levene MI, Grindulis H, Sands C, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; 1(8472):67-9.
154. Golden GS. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability, by Karin B Nelson, MD and Jonas H Ellenberg, PhD; *Pediatrics*, 1981;68(1):36-44. *Pediatrics* 1998; 102:262-5.
155. 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.
156. Pelowski A, Finer NN. Asphyxia in the term infant. En: Sinclair J, Lucey J, editores. *Effective care of the newborn infant*. Oxford: Oxford University Press; 1992.p.263-6.
157. García-Alix A, García Muñoz F. El examen clínico en la evaluación del daño neurológico del recién nacido. XVII Congreso Español de Medicina Perinatal. Madrid, 25 Sept 1999.
158. Sarnat BH, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33(10):696-705.

159. Gressens P, Rogido M, Paindaveine B, Sola A. The impact of neonatal intensive care practices on the developing brain. *J Pediatr* 2002; 140(6):646-53.
160. Deulofeut R, Sola A. Injury to the developing brain in term and preterm infants: Mechanisms of injury and potential for prevention and repair. *J Arab Neonatal Forum* 2005; 2: 34-47.
161. Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: The EIPAGE study. *J Pediatr* 2003; 143(4):477-83.
162. 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 EIPAGE Cohort Study. *Pediatrics* 2006; 117(3):828-35.
163. Takahashi R, Yamada M, Takahashi T, Ito T, Nakae S, Kobayashi Y, et al. Risk factors for cerebral palsy in preterm infants. *Early Hum Dev* 2005; 81(6):545-53.
164. Vohr BR, Msall ME, Wilson D, Wright LL, McDonald S, Poole WK. Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age. *Pediatrics*. 2005; 116(1):123-9.
165. Du Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr Op Neurol* 2002; 15(2):151-7.
166. Folkerth RD. Neuropathologic Substrate of Cerebral Palsy. *J Child Neurol* 2005; 20:940-9.
167. 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.
168. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2007; 119(7):37-45.

169. Rodríguez R. Management of Respiratory Distress Syndrome: An Update. *Respir Care* 2003; 48(3):279-86.
170. Barrington KJ, Finner NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD000509.
171. Robaina Castellanos G, Ruiz Tellechea Y, Domínguez Dieppa F, Roca Molina MC, Riesgo Rodríguez S, Berdayes Millán JD. Neurodesarrollo en recién nacidos ventilados con menos de 1500 gramos. *Rev Cubana Pediatr* [online] 2000; 72(4):267-74. [Citado 21 febrero 2007]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttextpid=s0034-75312000000400006lng=esnrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttextpid=s0034-75312000000400006lng=esnrm=iso).
172. 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.
173. Suvanand S, Kapoor SK, Reddaiah VP, Singh U, Sundaram KR. Risk factors for cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 1997; 64(5):677-85.
174. Scher MS, Steppe DA, Beggarly M. Timing of neonatal seizures and intrapartum obstetrical factors. *J Child Neurol* [online], publicado el 15 de Febrero, 2008. Disponible en: <http://online.sagepub.com>
175. Fluge G. Neurological findings at follow-up in neonatal hypoglycaemia. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64(4):629-34.
176. 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.
177. Noda Díaz P. Factores de riesgo de parálisis cerebral infantil en recién nacidos a término (Matanzas, 1998-2002). Tesis presentada en opción del título de Especialista de Primer Grado en Neonatología. Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas, 2004.
178. Epidat. Versión 3.0. Consejería de Salud de la Junta de Galicia y Organización Panamericana de Salud. (2000) <http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/default.asp>

179. Dueñas Gómez E, Domínguez Dieppa F, Moreno Vázquez O, Gómez García A, Porto Rodríguez A, Millán Cruz Y, et al. Neonatología. Parte VII. En: De la Torre Montejo E, Pelayo González-Posada EJ, editores. Pediatría. Tomo I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p.323-478.
180. Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol Ricardo O. Obstetricia y Ginecología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p.127-36.
181. Robaina Castellanos G, Pollo Medina J, Morales Rigau J, Robaina Castellanos R. Análisis multivariado de factores de riesgo de prematuridad en Matanzas. Rev Cubana Obstet Ginecol [online] 2001; 27(1). [Citado 08 Mayo 2008], p.62-9. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2001000100011&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2001000100011&lng=es&nrm=iso)
182. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, von Wendt L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. V. The birth year period 1979-82. Acta Paediatr Scand. 1989; 78(2):283-90.
183. Pharoah PO, Cooke T, Cooke RW, Rosenbloom L. Birthweight specific trends in cerebral palsy. Arch Dis Child 1990; 65(6):602-6.
184. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin in the birth year period 1983-1986. Acta Paediatr 1993; 82(4):387-93.
185. Watson L, Stanley F, Blair E. Report of the Western Australia cerebral palsy register to birth year 1994. TVW Telethon Institute for Child Health Research; 1999:34-5.
186. Meberg A, Broch H. A changing pathern of cerebral palsy. Declining trend for incidence of cerebral palsy in the 20-year period 1970-89. J Perinat Med 1995; 23(5):395-402.
187. Parkes J, Dolk H, Hill N, Pattenden S. Cerebral palsy in Nothern Ireland:1981-93. Paediatr Perinat Epidemiol 2001; 15(3):278-86.
188. Kavcic A, Perat MV. Prevalence of cerebral palsy in Slovenia: birth year 1981 to 1990. Dev Med Child Neurol 1998; 40(7):459-63.

189. Topp M, Uldall P, Greisen G. Cerebral palsy births in eastern Denmark, 1987—90: implications for neonatal care. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15(3):271-7.
190. Merberg A, Broch H, Irgens LM. Cerebral palsy as indicator of quality of neonatal care. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121(5):2917-22.
191. Li S, Lin Q, Liu J. Prevalence of childhood cerebral palsy in six provinces in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001; 82(20):1220-3.
192. Mongan D, Dunne K, O’Nuallain S, Gaffney G. Prevalence of cerebral palsy in the West of Ireland 1990-1999. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(11):892-5.
193. Amiel-Tison C, Allen MC, Lebrun F, Rogowski J. Macropremies: underprivileged newborns. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(4):281-92.
194. Hurn PD, Vanucci SJ, Hagberg H. Adult or perinatal brain injury. Does sex matter? *Stroke* 2005; 36(2):193-5.
195. Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(3):F224-8.
196. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IV. Epidemiological trends 1959-78. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73(4):433-40.
197. Cans C. Epidémiologie de la paralysie cérébrale. *Motricité Cérébrale* 2005; 26:51-8.
198. Hutton JL, Cooke T, Pharoah POD. Life expectancy in children with cerebral palsy. *BMJ* 1994; 309(6951):431-5.
199. Singhi PD, Ray M, Suri G. Clinical Spectrum of Cerebral Palsy in North India - An Analysis of 1 000 cases. *J Trop Pediatr* 2002; 48:162-6.
200. Kuban KCK, Allred EN, O’Shea M, Paneth N, Pagano M, Leviton A. An algorithm for identifying and classifying cerebral palsy in young children. *J Pediatr* 2008; 153:466-72.
201. Accardo PJ, Hoon AH. The challenge of cerebral palsy classification: The ELGAN Study. *J Pediatr* 2008; 153:451-2.

202. Fennell EB, Dikel TN. Cognitive and neuropsychological functioning in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2001; 16(1):58-63.
203. Senbil N, Sonel B, Aydin OF, Gurer YK. Epileptic and non-epileptic cerebral palsy: EEG and cranial imaging findings. *Brain Dev* 2002; 24(3):166-9.
204. Rahman MM, Akhter S, Akhter MS, Karim BA. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Mymensingh Med J* 2004; 13(1):67-70.
205. Van Naarden K, Decoufle P, Caldwell K. Prevalence and characteristics of children with serious hearing impairment in metropolitan Atlanta, 1991-1993. *Pediatrics* 1999; 103(3):570-5.
206. Jacobson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(3):425-36.
207. 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.
208. 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.
209. Hernández Cabrera J, Hernández Hernández D, Rendón García S, Dávila Albuerne B, Suárez Ojeda R. Embarazos múltiples y su influencia en los principales indicadores perinatales. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [online] 2003; 29(3) [Citado 21 febrero 2007]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29\\_3\\_03/gin03303.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_3_03/gin03303.htm)
210. Colectivo de Autores. *Por la vida. Estudio psicosocial de las personas con discapacidades y estudio psicopedagógico, social y clínico-genético de las personas con retraso mental en Cuba.* Ciudad de La Habana: Casa Editorial Abril; 2003.
211. Morales Rigau JM, Achiong Estupiñán F, Rodríguez Hernández O, Landrove Rodríguez O, Gámez Bernal AI. Control de la hipertensión arterial en la provincia de Matanzas. Año 2001. *Rev med electrón* [online] 2003; 25(3). [Citado 21 febrero 2007]. Disponible en:

<http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202003/vol3%202003/tema01.htm>.

212. González Rodríguez G, García Sardiña A, Hernández Hernández D, Hernández Cabrera J, Suárez Ojeda R. La enfermedad hipertensiva gravídica y su influencia en algunos indicadores de morbilidad y mortalidad perinatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [online] 2003; 29(2). [Citado 21 febrero 2007]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0138-600x2003000200005&ing=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0138-600x2003000200005&ing=es&nrm=iso). I
213. Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol Ricardo O. *Obstetricia y Ginecología*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p.127-36.
214. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders in pregnancy. *Am Fam Physician* 2008; 78(1):93-100.
215. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359:895-905.
216. Robaina Castellanos G, Riesgo Rodríguez S. Factores de riesgo de parálisis cerebral en niños cubanos nacidos a término. *Saludarte*. Noviembre 2008 – Febrero 2009; 6(2):58 [Abstract].
217. Robaina Castellanos G, Riesgo Rodríguez S. Factores de riesgo de parálisis cerebral en niños pretérminos nacidos en Matanzas, Cuba. *Panorama Cuba y Salud* [online] 2008; 3(1):25-39. [Citado 16 mayo 2008]. Disponible en: [http://www.panorama.sld.cu/pdf/factores\\_riesgo.pdf](http://www.panorama.sld.cu/pdf/factores_riesgo.pdf)
218. Serdaroglu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(6):413-6.
219. Walstab J, Bell R, Reddihough D, Brennecke S, Bessell C, Beischer N. Antenatal and intrapartum antecedents of cerebral palsy –a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42(2):138-146.
220. Chang JJ, Amon E, Leet T: Is mode of delivery a risk factor for cerebral palsy? *Obstet Gynecol* 2002; 99:S68–S69.

221. Powell TG, Pharoah POD, Cooke RWI, Rosenbloom L. Cerebral palsy in low birthweight infants. I. Spastic hemiplegia: associations with intrapartum stress. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30(1):11-18.
222. Livinec F, Ancel PY, Marret S, Arnaud C, Fresson J, Pierrat V, et al. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *Obstet Gynecol* 2005; 105(6):1341-7.
223. Shalak LF, Perlman JM. Infection markers and early signs of neonatal encephalopathy in the term infant. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(1):14-9.
224. Leviton A, Dammann O. Coagulation, inflammation, and the risk of neonatal white matter damage. *Pediatr Res* 2004; 55(4):541-5.
225. Riesgo Rodríguez S, Robaina Castellanos G. Seguimiento del neurodesarrollo en recién nacidos severamente deprimidos. *Rev méd electrón* 2000; 22(3). Disponible en CD. Centro Provincial de información de Ciencias Médicas. Matanzas.
226. Robaina Castellanos G, Riesgo Rodríguez S, Robaina Castellanos R. Valor predictor de secuelas neurológicas del examen neurológico y el ultrasonido cerebral en neonatos asfícticos. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [online] 2006; 32(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol32\\_2\\_06/gin03206.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol32_2_06/gin03206.pdf).
227. American Academy of Pediatrics, committee on fetus and newborn, American college of Obstetric and Gynecologists and Committee on obstetric practice. The Apgar score. *Pediatrics* 2006; 117:1444-7.
228. Bajo JM. La asociación de la asfixia intraparto con la parálisis cerebral o la historia de un espejismo inducido. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48(2):53-60.
229. Goffinet F, Breart G. Per-partum anoxia and handicaps: epidemiological aspects. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32(Supl 1):1S111-3.
230. Goodlin RC. Do concepts of causes and prevention of cerebral palsy require revision? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(6):1830-4; discusión 1834-6.
231. Ostrzenski A, Ostrzenski BA, Gleason JPr, Burkhart RW. Roles of medical consultants and expert witnesses in cerebral palsy litigation: a review. *J Reprod Med* 2005; 50(4):273-83.

232. Lawson RD, Badawi N. Etiology of cerebral palsy. *Hand Clin* 2003; 19(4): 547-56.
233. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:220-24.
234. Guerina N. Infecciones bacterianas y fúngicas. En: Cloherty JE, Stark AR. *Manual de Cuidados Neonatales*. 3ª ed. Barcelona: Editorial Masson, SA; 1999. p.306-8.
235. Strijbis EM, Oudman I, van Essen P, MacLennan AH. Cerebral Palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6):1357-65.

## **Bibliografía consultada.**

- Al-Asmari A, Al Moutaery K, Akhdar F, Al Jadid M. Cerebral palsy: incidence and clinical features in Saudi Arabia. *Disabil Rehabil* 2006; 28(22):1373-7.
- Alberman E, Peckham C. Cerebral palsy and perinatal exposure to neurotropic viruses. *BMJ* 2006; 332(7533):63-4.
- American Academy of Family Physicians. Information from your family doctor. Cerebral palsy in children: what you should know. *Am Fam Physician* 2006; 73(1):101-2.
- Aneja S. Evaluation of a child with cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 2004; 71(7):627-34.
- Anwar S, Chowdhury J, Khatun M, Mollah AH, Begum HA, Rahman Z, Nahar N. Clinical profile and predisposing factors of cerebral palsy. *Mymensingh Med J* 2006; 15(2):142-5.
- Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006; 34(1):5-12.
- Cardó E, Juan M. Accidentes cerebrovasculares prenatales: incidencia, patogénesis y factores de riesgo. *Rev Neurol* 2006; 43 (Supl 1): S121-S127.
- Dolk H, Parkes J, Hill N. Trends in the prevalence of cerebral palsy in Northern Ireland, 1981-1997. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(6):406-12; discussion 405.
- García-Alix A. Estado fetal no tranquilizador, asfisia perinatal y encefalopatía neonatal. *An Pediatr* 2005; 63(1):1-4.
- Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA; South Australian Cerebral Palsy Research Group. The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3):674.e1-11.
- Glinianaia SV, Jarvis S, Topp M, Guillem P, Platt MJ, Pearce MS, Parker L; SCPE Collaboration of European Cerebral Palsy Registers. Intrauterine growth and cerebral palsy in twins: a European multicenter study. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9(3):460-6.

- Golomb MR, Garg BP, Saha Ch, Azzouz F, Williams LS. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol* 2008; 23 (3): 279-86.
- Hack M, Costello DW. Decrease in frequency of cerebral palsy in preterm infants. *Lancet* 2007; 369(9555):7-8.
- Hany Aly. Mechanical Ventilation and Cerebral Palsy. *Pediatrics* 2005; 115(6):1765-1767.
- Hermansen MC, Hermansen MG. Perinatal infections and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006; 33(2):315-33.
- Jarvis S, Glinianaia SV, Blair E. Cerebral palsy and intrauterine growth. *Clin Perinatol* 2006; 33(2):285-300.
- Jan MMS. Neurological examination of difficult and poorly cooperative children. *J Child Neurol*. 2007; 22:1209-13.
- Keogh JM, Badawi N. The origins of cerebral palsy. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(2):129-34.
- Kirton A, deVeber G. Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke. *Clin Perinatol* 2006; 33(2):367-86.
- Kulak W, Sobaniec W, Kubas B, Walecki J, Smigielska-Kuzia J, Bockowski L, et al. Spastic Cerebral Palsy: Clinical Magnetic Resonance Imaging Correlation of 129 Children. *J Child Neurol*. 2007; 22:8-14.
- Majnemer A, Mazer B. New directions in the outcome evaluation of children with cerebral palsy. *Sem Ped Neurol* 2004; 11(1):11-7.
- Mestan KK, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 2005; 353(1):23-32.
- 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.
- Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005; 27(1):17-21.

- Noetzel MJ. Perinatal trauma and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006; 33(2):355-66.
- Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004; 3(3):150-8.
- Perlman JM. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy: is there a link? *Clin Perinatol*. 2006; 33(2):335-53.
- Pharoah POD. Cerebral palsy: does SES make a difference? *Arch Dis Child* 2005; 90(1):2-3.
- Pisani F, Copioli C, Di Gioia C, Turco E, Sisti L. Neonatal seizures: relation of ictal video-electroencephalography (EEG) findings with neurodevelopmental outcome. *J Child Neurol*. 2008; 23:394-398.
- Rajadurai VS, Tan KH. The use and abuse of steroids in perinatal medicine. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 32(3):324-34.
- Raju TN. Historical perspectives on the etiology of cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006; 33(2):233-50.
- Redline RW. Placental pathology and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006; 33(2):503-16.
- Reid S, Halliday J, Ditchfield M, Ekert H, Byron K, Glynn A, Petrou V, Reddihough D. Factor V Leiden mutation: a contributory factor for cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(1):14-9.
- Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(5):398-407.
- Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006; 118(6):e1621-6.
- Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007; 119(1):37-45.

# **ANEXOS**

## Anexo 1. Causas de parálisis cerebral de acuerdo al momento de la lesión.

(Adaptado de 19,20,21,22,23,24).

Momento de la lesión	Causas
Causas antenatales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disgenesias cerebrales congénitas (Incluye displasias corticales).</li> <li>- Causas infecciosas, trastornos inmunológicos y de la coagulación:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Infartos cerebrales arteriales y venosos.</li> <li>✓ Infecciones por TORCH (incluyendo VIH).</li> <li>✓ Infección intrauterina - corioamnionitis - respuesta inflamatoria sistémica fetal.</li> </ul> </li> <li>- Trastornos metabólicos maternos: hipertiroidismo, diabetes.</li> <li>- Exposición a drogas y toxinas</li> <li>- Factores genéticos.</li> <li>- Embarazo multifetal o gemelar.</li> </ul>
Causas perinatales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prematuridad y condiciones asociadas (leucomalacia periventricular, hemorragia peri-intraventricular)</li> <li>- Infecciones perinatales severas.</li> <li>- Asfixia aguda intraparto.</li> <li>- Hiperbilirrubinemia no tratada.</li> <li>- Hipoglicemia neonatal severa.</li> </ul>
Causas postneonatales o adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones del Sistema Nervioso Central (meningitis, encefalitis)</li> <li>- Sepsis sistémicas graves.</li> <li>- Traumatismos craneoencefálicos.</li> <li>- Hemorragias o infartos cerebrales.</li> <li>- Paro cardio-respiratorio y episodios cercanos a la muerte (ahogamiento incompleto, episodio de casi muerte súbita, bloqueo aéreo, etc.).</li> <li>- Intoxicaciones (plomo, sustancias desconocidas, Síndrome de Reye, Síndrome hemolítico urémico).</li> <li>- Asociadas a cirugía de neoplasias intracraneales, malformaciones y cardiopatías congénitas.</li> </ul>

**Anexo 2. Clasificación de la parálisis cerebral de acuerdo al grado de discapacidad motora, según criterios de Vohr y cols (77).**

<b>Grado de discapacidad motora</b>	<b>Descripción</b>
Ligera	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El daño a la función motora interfiere con las habilidades propias para la edad.</li> <li>- Incluye: marcha no confluyente, asimetría en la marcha, marcha exclusiva o persistentemente en puntas de pie con tono aumentado de todo el miembro inferior en extensión y reflejos vivos.</li> </ul>
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daño a la función motora que interfiere con las actividades propias para la edad y el niño o no puede deambular o lo hace solo con la ayuda de aparatos, pero puede sentarse independientemente o con ayuda.</li> </ul>
Severa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daño significativo en la función motora que interfiere con todas las actividades motoras apropiadas para la edad y el niño no deambula, ni se sienta independientemente ni con ayuda.</li> </ul>

**Anexo 3. Criterios requeridos para considerar un evento hipóxico agudo intraparto como causa de parálisis cerebral, según consenso internacional (48).**

**A) Criterios esenciales para definir un evento agudo intraparto suficiente para causar una parálisis cerebral (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, tales como traumas, desórdenes de coagulación, condiciones infecciosas o desórdenes genéticos. Incluye: nacimiento pretérmino, restricción en el crecimiento fetal, infección intrauterina, desórdenes maternos o fetales de la coagulación, embarazo múltiple, hemorragia anteparto, presentación pelviana y anomalías congénitas o cromosómicas.

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

1. Un evento hipóxico centinela que ocurra inmediatamente 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 por vasa previa, o hemorragia masiva feto-materna.
2. Bradicardia fetal súbita y sostenida o ausencia de variabilidad en la frecuencia cardiaca fetal en presencia de desaceleraciones tardía persistentes o variables persistentes, usualmente después de un evento hipóxico centinela, cuando el patrón era previamente normal.
3. Puntuaciones de Apgar de cero a tres más allá de los cinco minutos.
4. Compromiso multisistémico de inicio en las primeras 72 horas del nacimiento.
5. Estudios imagenológicos tempranos que muestren evidencia de anomalía cerebral aguda no focal.

Tomado de: Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. ACOG 2003; 102(3):628-36.

## Anexo 4. Modelo 1 de recogida de datos.

### Resumen clínico del paciente con parálisis cerebral.

#### Datos generales:

Código: \_\_\_\_\_

1. Paciente (Nombre y Apellidos): \_\_\_\_\_
2. Edad actual: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
3. Sexo: \_\_\_\_\_
4. Hospital de nacimiento \_\_\_\_\_ No. Historia Clínica \_\_\_\_\_
5. Otros hospitales donde se ha atendido por la PC \_\_\_\_\_ HC \_\_\_\_\_
6. Madre (Nombre y Apellidos): \_\_\_\_\_
7. Consultorio Médico \_\_\_\_\_
8. Dirección Particular: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

#### Datos clínicos:

- a. Diagnóstico de PC anterior: Sí \_\_\_ No \_\_\_
- b. Edad al diagnóstico \_\_\_\_\_ Lugar \_\_\_\_\_
- c. Confirmación actual del diagnóstico: Sí \_\_\_ No \_\_\_
- d. Tipo de PC:
  - i. Espática \_\_\_: Unilateral \_\_\_  
Bilateral \_\_\_  
    { Diplejía \_\_\_  
    Cuadriplejía \_\_\_  
    Triplejía \_\_\_
  - ii. Atáxica \_\_\_
  - iii. Discinética \_\_\_ Predominio: Distónico \_\_\_ Coreoatetósico \_\_\_
  - iv. Mixta (especificar) \_\_\_\_\_
- e. Alteraciones asociadas:
  - i. Retraso Mental: Sí \_\_\_: Leve \_\_\_ Severo \_\_\_ Ausente \_\_\_
  - ii. Epilepsia: Sí \_\_\_ (Tipo: \_\_\_\_\_) No \_\_\_
  - iii. Hipoacusia sensorineural: Bilateral \_\_\_ Unilateral \_\_\_ Ausente \_\_\_
  - iv. Defectos oftalmológicos: Sí \_\_\_  
No \_\_\_  
    { Ambliopía: Severa/bilateral \_\_\_  
    Ligera/unilateral \_\_\_  
    Ausente \_\_\_  
    Estrabismo: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
    Trastornos de refracción: Sí \_\_\_ No \_\_\_
  - v. Hidrocefalia: Sí \_\_\_ No \_\_\_
  - vi. Trastornos del habla y del lenguaje: Sí \_\_\_ No \_\_\_
  - vii. Otros: \_\_\_\_\_
- f. Momento de la causa:  
Prenatal \_\_\_ Perinatal/neonatal \_\_\_ Mixta \_\_\_ Postneonatal \_\_\_ Indeterminada \_\_\_
- g. Causa(s) específica(s): \_\_\_\_\_  
Criterios que la avalan: \_\_\_\_\_
- h. Exámenes complementarios:

Fecha	Examen	Resultado
-------	--------	-----------

Nombre y firma del médico que realizó la evaluación: \_\_\_\_\_

## Anexo 5. Modelo 2 de recogida de datos.

### Factores de riesgo de parálisis cerebral.

- A) Datos generales del paciente: Código: \_\_\_\_\_  
Nombre de la Madre: \_\_\_\_\_  
Grupo al que pertenece: Estudio \_\_\_\_\_ Control \_\_\_\_\_ Sexo: { Masc. \_\_\_\_\_  
Hospital donde nació \_\_\_\_\_ No. Historia Clínica \_\_\_\_\_ { Fem. \_\_\_\_\_
- B) Datos prenatales:  
a) Edad materna al inicio del embarazo (años): \_\_\_\_\_  
b) Antecedente familiar enfermedad hereditaria o neurogenética: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
Especificar: \_\_\_\_\_  
c) Enfermedades maternas antes o durante el embarazo: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
\* Hipertensión arterial \_\_\_ Especificar tipo \_\_\_  
\* Hipertiroidismo \_\_\_  
\* Diabetes Mellitus o Gestacional \_\_\_  
d) Embarazo múltiple: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
e) Amenaza de aborto: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
f) Amenaza de Parto Pretérmino: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
g) Tratamiento con hormonas tiroideas durante el embarazo: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
h) Tratamiento con sulfato de magnesio: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
i) Infección durante el embarazo: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Especificar:  
Infección cérvico-vaginal \_\_\_ Infección urinaria \_\_\_ Fiebre > 38 °C \_\_\_
- C) Datos Perinatales:  
Peso al nacer (g) \_\_\_\_\_ EG (sem) \_\_\_\_\_ Valoración Peso/EG { Bajo Peso/EG \_\_\_\_\_  
Apgar: 1ro \_\_\_ 5to \_\_\_ 10mo \_\_\_\_\_ { Peso Elevado/EG \_\_\_\_\_  
Presentación: Cefálica \_\_\_ Pelviana \_\_\_ Transversa \_\_\_\_\_ { Peso Adecuado/EG \_\_\_\_\_  
Modo de nacimiento: Eutócico \_\_\_ Instrumentado \_\_\_ Cesárea \_\_\_\_\_  
En caso de cesárea: Urgente Sí \_\_\_ No \_\_\_  
Alteración de la FCF: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Especificar: { Bradicardia \_\_\_ Taquicardia \_\_\_  
Líquido amniótico meconial: Sí \_\_\_ No \_\_\_ { Desaceleraciones tardías \_\_\_  
Cordón: Normal \_\_\_ Circulares Apretadas \_\_\_ Circulares laxas \_\_\_ Prolapso \_\_\_  
Laterocidencia \_\_\_ Rotura \_\_\_ Otras (especificar) \_\_\_\_\_  
Placenta: Normal \_\_\_ Alteraciones \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_  
Uso de oxitocina: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Inducción del parto: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
Infección materna: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Tipo: RPM > 24 h \_\_\_ Corioamnionitis \_\_\_
- D) Datos del recién nacido:  
a) Infecciones: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Especificar: { Sepsis sistémica \_\_\_\_\_  
b) Malformaciones fuera del SNC Sí \_\_\_ No \_\_\_ { Meningoencefalitis bacteriana \_\_\_\_\_  
c) Apnea: Sí \_\_\_ No \_\_\_ { Bronconeumonía \_\_\_\_\_  
d) Ventilación mecánica: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Duración \_\_\_ hrs { Infección por TORCH \_\_\_\_\_  
e) Encefalopatía hipóxico-isquémica: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Grado \_\_\_ (Clasificación de Sarnat)  
f) Convulsiones: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Momento de ocurrencia: <24h \_\_\_ 24h-7días \_\_\_ >7días \_\_\_  
g) Encefalopatía no asfíctica: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
i) Dificultad respiratoria: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Especificar: { Enfermedad de Membrana Hialina \_\_\_\_\_  
j) Ictericia no fisiológica: Sí \_\_\_ No \_\_\_ { Broncoaspiración de meconio \_\_\_\_\_  
k) Valor de pH y exceso de base { Hipertensión pulmonar \_\_\_\_\_  
(1ra hora de vida) PH \_\_\_ EB \_\_\_ { Neumotórax \_\_\_\_\_  
l) Compromiso multisistémico primeras 72 h de vida: Sí \_\_\_ No \_\_\_  
m) Examen neurológico neonatal: Normal \_\_\_ Sospechoso \_\_\_ Patológico \_\_\_ No realizado \_\_\_  
n) Ultrasonido cerebral neonatal: Normal \_\_\_ Anormal \_\_\_ Especificar: \_\_\_\_\_ No realizado \_\_\_

**Anexo 6. Clasificación fisiopatológica y topográfica de parálisis cerebral empleada en esta investigación.**

<b>Tipos</b>	<b>Subtipos</b>	<b>Subtipos complementarios</b>
I) Espástica. Al menos dos de los siguientes criterios: -Patrón anormal de postura y/o movimiento. -Tono aumentado (no necesariamente constante) -Reflejos patológicos (hiperreflexia y/o signos piramidales, ej.: Respuesta de Babinski).	A) Bilateral: Compromiso de las extremidades de ambos lados del cuerpo.	A1) Cuadriplejía: Compromiso motor sustancial a nivel de los cuatro miembros. A2) Diplejía: Mayor compromiso motor de las extremidades inferiores que las superiores. A3) Triplejía: Afectación de uno de los miembros superiores y ambas extremidades inferiores.
	B) Unilateral: Compromiso de las extremidades de un solo lado del cuerpo.	
II) Atáxica. Caracterizada por ambos: -Patrón anormal de postura y movimiento. -Falta de coordinación muscular ordenada, por lo que los movimientos son ejecutados con fuerza, ritmo y precisión anormales.		
III) Discinética. Dominada por ambos: -Patrón anormal de postura y movimiento. -Movimientos involuntarios, incontrolados, recurrentes y ocasionalmente estereotipados.	A)Distónica: Dominada por ambos: - Hipocinesia. - Hipertonía B)Coreoatetósica: Dominada por: - Hipercinesia - Hipotonía	
IV Hipotónica o no clasificable: - Existe hipotonía generalizada sin signos de ataxia.		

\* Los tipos y subtipos se corresponden con las definiciones de la clasificación europea de PC en el estudio SCPA (11). Los subtipos complementarios empleados en la PC espástica bilateral fueron agregados en este estudio a la clasificación europea.

**Anexo 7. Criterios tenidos en cuenta en esta investigación para la clasificación de la parálisis cerebral de acuerdo al momento del daño neurológico.**

Clasificación	Criterios
I. Causa prenatal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No antecedente de factores de riesgo o causas perinatales.</li> <li>- Antecedentes de factores de riesgo prenatales asociados a PC.</li> <li>- Diagnóstico postnatal de causa prenatal específica (ej. Infección por TORCH).</li> <li>- Hallazgos al examen físico en el período neonatal sugestivos de causa prenatal (microcefalia, malformaciones, dismorfias, bajo peso para la edad gestacional).</li> </ul>
II. Causa perinatal-neonatal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No antecedentes de factores de riesgo prenatales asociados a PC.</li> <li>- Antecedentes de factores de riesgo y/o causas perinatales y/o neonatales presentes a partir del inicio del trabajo de parto y hasta el día 27 de edad postnatal.</li> </ul>
III. Causa mixta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de factores de riesgo prenatales asociados a parálisis cerebral y de complicaciones o factores de riesgo asociados a parálisis cerebral en el período perinatal y/o neonatal.</li> </ul>
IV. Causa postneonatal o adquirida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia o no de factores de riesgo pre, peri o neonatales.</li> <li>- Desarrollo psicomotor normal en primeros meses o años de vida.</li> <li>- Déficit motor a partir de una causa bien determinada que tuviera lugar en un momento a partir de los 28 días y antes de los cinco años de edad postnatal.</li> </ul>
V. Causa indeterminada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuando no fue posible determinar un momento causal, de acuerdo con los datos de la historia el paciente.</li> </ul>
VI. No evaluados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes que no se pudieron incluir en ninguna de las categorías anteriores por no haber asistido a la consulta de evaluación.</li> </ul>

**Anexo 8. Criterios tenidos en cuenta en esta investigación para la clasificación de la parálisis cerebral de acuerdo a sus causas probables, según análisis clínico individual.**

<b>Causas</b>	<b>Descripción</b>
<b>1. Causas prenatales:</b>	
Infección bacteriana	Antecedente de corioamnionitis o infección bacteriana materna grave durante la gestación
Infección por TORCH	Diagnóstico serológico de infección por agentes del grupo TORCH
Crecimiento intrauterino retardado (CIUR)	Diagnóstico clínico-ecográfico de retardo del crecimiento intrauterino en el embarazo (<10mo percentil del peso estimado para la edad gestacional)
Hipertensión arterial materna asociada a otras condiciones.	Diagnóstico de hipertensión arterial durante el embarazo, además de otras condiciones potencialmente causales de PC
Hipertensión arterial materna aislada	Presencia solamente de hipertensión arterial durante el embarazo
Otras	Antecedente de microcefalia al nacer, malformaciones dentro o fuera del SNC o embarazo múltiple (especificar)
Desconocida	Ausencia de eventos perinatales potencialmente causantes de PC con presencia de signos neurológicos desde el nacimiento, pero cuya causa específica se desconoce
<b>2. Causas perinatales-neonatales:</b>	
Sepsis o infección neonatal	Diagnóstico de sepsis o infección neonatal
Asfixia perinatal	Diagnóstico de asfixia perinatal al nacer
Asfixia perinatal + sepsis neonatal	Ambos diagnósticos durante el período neonatal: asfixia perinatal y sepsis
Depresión al nacer de causa no especificada	Apgar < 7 al primer y/o 5to min sin causa aparente
Ictericia no fisiológica	Presencia de ictericia precoz (aparición < 24h) o con bilirrubina > 15 mg/dl en cualquier momento
Asfixia y/o sepsis neonatal + otras condiciones	Presencia de asfixia perinatal o sepsis neonatal acompañada de otras condiciones que potencialmente pudieran producir PC
Meningoencefalitis bacteriana	Diagnóstico de meningoencefalitis bacteriana en el período neonatal con aislamiento microbiológico
Trauma al nacer	Diagnóstico de traumatismo craneoencefálico al nacer, asociado o no a parto instrumentado
Parto prolongado	Trabajo de parto con duración > 24 h
Otras	Especificar
<b>3. Causas mixtas:</b>	
Combinaciones de causas prenatales y perinatales-neonatales	Los casos en que la prematuridad y la gemelaridad estuvieron unidas a otras complicaciones perinatales, se incluyeron en esta categoría
<b>4. Causas postneonatales:</b>	
Enfermedad cerebrovascular	Antecedente de alguna de estas entidades, antes de manifestarse clínicamente la PC en los primeros cuatro años de edad, luego de un desarrollo psicomotor normal durante los primeros años de vida
Traumatismo craneoencefálico	
Infección del Sistema Nervioso Central	
Sepsis sistémicas graves	
Paro cardio-respiratorio y episodios cercanos a la muerte	
Intoxicaciones	
Asociadas a cirugía	
Otras	
<b>5. Inclasificable:</b>	
	Ninguna de las causas anteriores.

**Anexo 9.1. Variables incluidas en la primera etapa de la investigación según fueron operacionalizadas.**

Variable	Tipo	Operacionalización			Indicador	
		Escala		Descripción		
Parálisis cerebral	Dicotómica	Sí No		Sí: Ver criterios de inclusión y exclusión en Material y Método. No: Los que no cumplieron los criterios anteriores.	Tasa de prevalencia de PC.	
Parálisis cerebral congénita	Dicotómica	Sí No		Sí: Aquellos pacientes con PC cuyo momento de ocurrencia del daño cerebral se infirió fuera en la etapa fetal o neonatal (hasta los 27 días de edad postnatal), según los antecedentes. No: Los que no cumplieron la condición anterior.	Tasa de prevalencia de PC congénita.	
Parálisis cerebral postneonatal	Dicotómica	Sí No		Sí: Pacientes con PC cuyo daño cerebral causante ocurrió a partir de los 28 días de edad postnatal). No: Los que no cumplieron la condición anterior.	Tasa de prevalencia de PC postneonatal.	
Años de nacimiento	Cuantitativa	1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002		Según momento en que se produjo el nacimiento	Tasas de prevalencia de PC congénita por años (en forma global, por grupos de peso y según grados de discapacidad motora) y sus respectivas tendencias lineales.	
Número de nacidos vivos	Cuantitativa			Según definición de nacido vivo de la Organización Mundial de la Salud (179)	Total de nacidos vivos en la provincia de Matanzas por años y durante todo el periodo de tiempo estudiado.	
Sexo	Cualitativa nominal	Masculino Femenino		Según sexo biológico de pertenencia	Razón masculino/femenino	
Mortalidad fetal tardía	Cuantitativa			Total de fetos fallecidos con edad gestacional >28 semanas o peso > 1000 gramos	Tasa de mortalidad fetal tardía por años.	
Mortalidad neonatal precoz	Cuantitativa			Total de niños nacidos vivos fallecidos con edad postnatal < 7 días	Tasa de mortalidad neonatal precoz por años.	
Mortalidad neonatal tardía	Cuantitativa			Total de niños nacidos vivos fallecidos con edad postnatal de 7 a 27 días	Tasa de mortalidad neonatal tardía por años.	
Peso al nacer (g)	Cualitativa nominal	a) <1500 1500-1999 2000-2499 ≥2 500	b) <2500 ≥2500	c) < 1500 1500-1999 2000-2499 2500-3999 ≥4000	Según peso recogido en la primera hora de vida (en historias clínicas neonatales para los casos con PC y en registros de Dpto de Estadística de la Dirección Provincial de Salud en Matanzas para el total de nacidos vivos).	a) Tasa específica de prevalencia de PC congénita para cada grupo de peso y porcentaje relativo al total de PC congénitas b) Tasa específica de prevalencia de PC congénita para cada grupo de peso por años c) % de grados de discapacidad motora para cada grupo de peso.
		sin peso recogido				

**Anexo 9.2. Variables incluidas en la primera etapa de la investigación según fueron operacionalizadas (continuación).**

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador				
		Escala	Descripción					
Edad gestacional (semanas)	Cualitativa nominal	Pretérmino (< 37 semanas)	<table border="1"> <tr><td>&lt;28</td></tr> <tr><td>28-31</td></tr> <tr><td>32-36</td></tr> </table>	<28	28-31	32-36	Según fecha de última menstruación; o en su defecto, por ultrasonido obstétrico	Tanto por ciento
<28								
28-31								
32-36								
A término (≥ 37 semanas)								
Grado de discapacidad motora	Cualitativa ordinal	<table border="1"> <tr><td>Ligera</td></tr> <tr><td>Moderada</td></tr> <tr><td>Severa</td></tr> </table>	Ligera	Moderada	Severa	No severa	Ver Anexo 2	Tasa de PC congénita según grados de discapacidad motora, durante todo el período y por años
Ligera								
Moderada								
Severa								
Tipos y subtipos de PC	Cualitativa nominal	Espástica	Bilateral	Diplejía	Ver Anexo 6	Tasas estimadas de prevalencia de PC congénita según tipos y subtipos, y porcentajes relativos al total de PC congénitas y al total de PC espásticas, en los subtipos incluidos en esta última categoría		
				Triplejía				
			Cuadriplejía					
		Unilateral	Hemiplejía					
		Atáxica						
		Discinética	Distónica					
Coreoatetósica								
Hipotónica o no clasificable								
Alteraciones asociadas	Dicotómica	Sí No		Sí: Presencia de alguna de las alteraciones que se mencionan debajo No: Ausencia de esas alteraciones	Tanto por ciento			
a. Retraso mental	Cualitativa ordinal	Ausente Leve Severo		Ausente: Índice de Desarrollo Mental (IDM) ≥70 Leve: IDM de 50-69 Severo: IDM < 50	Tanto por ciento (Para el retraso mental y la hipoacusia sensorioneural se hallaron además las tasas estimadas de prevalencia)			
b. Epilepsia	Dicotómica	Sí No		Sí: Presencia de antecedente clínico de crisis epilépticas. No: Ausencia de ese antecedente.				
c. Hipoacusia sensorio-neural	Cualitativa ordinal	Bilateral Unilateral Ausente		Bilateral: Imposibilidad para la audición en ambos oídos, determinada por potenciales evocados auditivos y de tallo cerebral (PEATC), luego de descartar sordera de conducción. Unilateral: Imposibilidad para la audición en un solo oído, determinada por PEATC, luego de descartar sordera de conducción. Ausente: Audición normal, según examen físico.				

**Anexo 9.3. Variables incluidas en la primera etapa de la investigación según fueron operacionalizadas (continuación).**

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
d. Defectos oftalmológicos	Dicotómica	Sí No	Sí: Incluyó discapacidad visual de cualquier grado, alteraciones de la refracción y/o estrabismo, diagnosticados con anterioridad por Oftalmología. No: Ausencia de alteraciones anteriores.	Tanto por ciento (Para la ambliopía severa/bilateral se estimó la tasa de prevalencia)
Ambliopía	Cualitativa ordinal	Severa y bilateral Ligera o unilateral Ausente	Severa y bilateral: Imposibilidad para la visión en ambos ojos. Ligera o unilateral: Presencia de disminución de la agudeza visual en uno o ambos ojos, pero que no imposibilita totalmente la función de la visión. Ausente: Ausencia de antecedente de disminución de la agudeza visual.	
Estrabismo	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de pérdida permanente del paralelismo de los ejes oculares, determinado por inspección ocular. Incluyó estrabismo paralítico y concomitante. No: Ausencia de estrabismo.	
Alteraciones de la refracción	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de miopía, hipermetropía o astigmatismo. No: Ausencia de las alteraciones anteriores.	
e. Hidrocefalia	Dicotómica	Sí No	Sí: Según diagnóstico realizado con anterioridad. No: Ausencia de antecedente de hidrocefalia.	
f. Trastornos del habla y del lenguaje	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de disartria o disfunción permanente en el lenguaje. No: Ausencia de trastornos del habla o lenguaje.	
g. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad según diagnóstico clínico realizado con anterioridad. No: Ausencia de ese diagnóstico	
Exámenes neuroimágenes y neurofisiológicos realizados a niños con PC	Cualitativa nominal	-Ultrasonido Cerebral transfontanelar -Tomografía Axial Computadorizada -Resonancia Magnética Convencional -Tomografía por Emisión de Positrones -Electroencefalografía -Potenciales evocados auditivos y de tallo cerebral -Potenciales evocados visuales -Potenciales evocados somatosensoriales -Oftalmoscopia directa	Según se recogiera el dato en las historias clínicas o durante la evaluación de los pacientes en consulta	Tanto por ciento
Momento probable del daño cerebral en niños con PC	Cualitativa nominal	Prenatal Perinatal-neonatal Mixta Postneonatal o adquirida Indeterminada No evaluados	Ver Anexo 7	Tanto por ciento

**Anexo 9.4. Variables incluidas en la primera etapa de la investigación según fueron operacionalizadas (continuación).**

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Causas específicas de PC según análisis clínico individual	Cualitativa nominal	1. Causas prenatales: -Infección bacteriana -Infección por TORCH -Crecimiento intrauterino retardado (CIUR) -Hipertensión arterial materna asociada a otras condiciones. -Hipertensión arterial materna aislada -Otras -Desconocida	Ver Anexo 8	Tanto por ciento
		2. Causas perinatales-neonatales: -Sepsis o infección neonatal -Asfisia perinatal -Asfisia perinatal + sepsis neonatal -Depresión al nacer de causa no especificada -Ictericia no fisiológica -Asfisia y/o sepsis neonatal + otras condiciones -Meningoencefalitis neonatal -Trauma al nacer -Parto prolongado -Otras		
		3. Causas mixtas: -Combinaciones de causas prenatales y perinatales-neonatales		
		4. Causas postneonatales: -Enfermedad cerebrovascular -Traumatismo craneoencefálico -Meningoencefalitis -Sepsis sistémicas graves -Paro cardio-respiratorio y episodios cercanos a la muerte -Intoxicaciones -Asociadas a cirugía -Otras		
		5. Inclasificable		
Fallecidos con PC	Cuantitativa		Niños con PC fallecidos hasta el momento de recogida de los datos	Tanto por ciento
Edad al momento de la defunción (fallecidos con PC)	Cualitativa nominal	< 2 años ≥ 2 años	Años cumplidos al momento de la defunción	Tanto por ciento
Edad de los niños con PC al momento de su evaluación	Cualitativa nominal	2-5 años > 5 años	Años cumplidos al momento de la evaluación en consulta	Tanto por ciento

## Anexo 10. Elementos empleados en la investigación para el cálculo de las tasas de prevalencia.

Tasa	Numerador	Denominador	Expresión
Prevalencia global de PC (de cohorte al nacer)	No de casos con PC nacidos en una población	Total de nacidos vivos en la misma población	Tasa x 1 000 nv
Prevalencia de PC congénita (de cohorte al nacer) *	No de casos con PC congénita nacidos en una población	Total de nacidos vivos en la misma población	Tasa x 1 000 nv
Prevalencia global de PC según número de sobrevivientes neonatales	No de casos con PC nacidos en una población	Diferencia del número total de nacidos vivos y el número total de fallecidos en los primeros 28 días de edad postnatal en la misma población	Tasa x 1 000 sobrevivientes neonatales
Prevalencia de PC congénita según número de sobrevivientes neonatales	No de casos con PC congénita nacidos en una población	Diferencia del número total de nacidos vivos y el número total de fallecidos en los primeros 28 días de edad postnatal en la misma población	Tasa x 1 000 sobrevivientes neonatales
Específica de prevalencia de PC congénita por grupos de peso	No de niños con PC congénita de determinado grupo de peso nacidos en una población	Total de nacidos vivos del mismo grupo de peso nacidos en la misma población.	Tasa x 1 000 nv (de ese grupo de peso)
Prevalencia de PC congénita según grados de discapacidad motora	No de niños con PC congénita con determinado grado de discapacidad motora	Total de nacidos vivos en la misma población	Tasa de PC ligera, moderada o severa x cada 1 000 nv
Prevalencia de PC congénita por hospitales de nacimiento	Pacientes con PC congénita nacidos en determinado hospital	Total de nacidos vivos en dicho hospital en el mismo período	Tasa x cada 1 000 nv en cada hospital
Prevalencia de PC congénita en un año específico	No de niños con PC congénita nacidos en un año determinado en una población	Total de nacidos vivos en ese mismo año en la misma población	Tasa anual de PC congénita x cada 1 000 nv
Específica de prevalencia anual de PC congénita según grupos de peso al nacer	No de niños con PC congénita de un grupo específico de peso al nacer nacidos en un año determinado en una población	Total de nacidos vivos del mismo grupo de peso nacidos en el mismo año en la misma población	Tasa anual de determinado grupo de peso x cada 1 000 nv (de ese grupo de peso)
Prevalencia anual de PC congénita según grados de discapacidad motora	No de niños con PC congénita de un grado específico de discapacidad motora nacidos en un año determinado en una población	Total de nacidos vivos del mismo año en dicha población	Tasa anual (de ese grado de discapacidad motora) x cada 1 000 nv

\* En forma análoga se procede para el cálculo de las tasas de prevalencia de PC postneonatal, en cuyo caso se considera el número de casos con PC postneonatal en el numerador.

### Anexo 11.1. Variables independientes incluidas en la segunda etapa de la investigación según fueron operacionalizadas.

Variables antenatales	Tipo	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Antecedente familiar de enfermedad neuro-psiquiátrica	Dicotómica	Sí No	Sí: Se consideró la presencia de enfermedades neurológicas o psiquiátricas con un componente hereditario reportado en la literatura. Los antecedentes familiares de retraso mental o epilepsia fueron especificados. No: Ausencia de antecedentes familiares de tales enfermedades.
Edad materna $\geq$ 35 años	Dicotómica	Sí No	Sí: Edad materna al momento de la captación del embarazo $\geq$ 35 años. No: Edad materna al momento de la captación del embarazo $<$ 35 años.
Sexo	Nominal	Masculino Femenino	Según sexo biológico de pertenencia. Se consideró el sexo masculino como el posible factor de riesgo, de acuerdo a lo reportado en la literatura.
Bajo peso para la edad gestacional	Dicotómica	Sí No	Sí: Relación del peso para la edad gestacional al nacer por debajo del 10mo percentil según las curvas de Dueñas E y cols (179). No: Ausencia de bajo peso para la edad gestacional al nacer.
Hipertensión arterial materna antes o durante el embarazo	Dicotómica	Sí No	Sí: Antecedente en la madre de diagnóstico de hipertensión arterial antes del embarazo o durante el mismo, según criterios de la Asociación Americana de Obstetricia y Ginecología, vigentes en Cuba (180). No: Ausencia de antecedente de hipertensión arterial en la madre.
Infección cérvico-vaginal durante el embarazo	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de cervicitis o vaginitis diagnosticadas durante el embarazo, independientemente de los resultados de los cultivos microbiológicos. No: Ausencia de cervicitis o vaginitis.
Amenaza de aborto	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de antecedente de amenaza de aborto durante el embarazo del paciente estudiado. No: Ausencia de ese antecedente.
Amenaza de parto pretérmino	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de antecedente de amenaza de parto pretérmino durante el embarazo del paciente estudiado. No: Ausencia de ese antecedente.
Fiebre $\geq$ 38 °C durante el embarazo	Dicotómica	Sí No	Sí: Fiebre $\geq$ 38 °C durante el embarazo recogida en la historia clínica obstétrica o en el carnet obstétrico. No: Ausencia de antecedente de fiebre $\geq$ 38 °C durante el embarazo.
Administración de hormonas tiroideas durante el embarazo	Dicotómica	Sí No	Sí: Antecedente de ingestión de hormonas tiroideas durante el embarazo del paciente estudiado. No: Ausencia de ese antecedente.
Uso de Sulfato de Magnesio	Dicotómica	Sí No	Sí: Antecedente de empleo de sulfato de magnesio intravenoso durante el embarazo del paciente estudiado. No: Ausencia de ese antecedente.
Malformaciones fuera del SNC en el niño	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de malformaciones mayores o menores fuera del SNC según exámenes físicos recogidos en la historias clínicas neonatales. No: Ausencia de reporte de malformaciones fuera del SNC en dichos exámenes.

## Anexo 11.2. Variables independientes incluidas en la segunda etapa de la investigación según fueron operacionalizadas (continuación).

Variables intranatales	Tipo	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de taquicardia fetal (frecuencia cardiaca fetal > 160 latidos por minuto) o bradicardia fetal (frecuencia cardiaca fetal < 100 latidos por minuto) según método de auscultación tradicional y/o por cardiotocografía. No: Ausencia de tales alteraciones.
Desaceleraciones tardías	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de desaceleraciones tardías o dips II en los informes de exámenes cardiotocográficos recogidos en las historias clínicas obstétricas. No: Cuando tales alteraciones no se reportaron o no fueron recogidas.
Líquido amniótico meconial	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de líquido amniótico con meconio, independientemente de su intensidad, según informes de los médicos de asistencia. No: Ausencia de líquido amniótico meconial.
RPM > 24 h	Dicotómica	Sí No	Sí: Se consideró la rotura de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto y con una duración > 24 h hasta el momento en que ocurrió el parto. No: Ausencia de este antecedente.
Corioamnionitis clínica	Dicotómica	Sí No	Sí: Antecedente de diagnóstico de corioamnionitis o sepsis ovular reportado por los médicos de asistencia, quienes se basaron en criterios clínicos y de laboratorio clínico, pero no en los resultados de cultivos microbiológicos ni el análisis histológico. No: Ausencia de ese antecedente.
Placenta previa	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de placenta previa durante el trabajo de parto, independientemente de su variedad. No: Ausencia de antecedente de placenta previa durante el trabajo de parto.
Presentación no cefálica	Dicotómica	Sí No	Sí: Se consideró la presentación pelviana y la situación transversa. No: Se consideró la presentación cefálica.
Circulares apretadas al cuello	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de circulares apretadas al cuello según informes de los médicos de asistencia. No: Ausencia de circulares apretadas al cuello.
Eventos agudos del cordón	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de prolapso, laterocidencia o ruptura del cordón en el momento del parto. No: Ausencia de alteraciones anteriores.
Inducción del parto	Dicotómica	Sí No	Sí: Antecedente de inducción del parto, recogido en historias clínicas obstétricas. No: Ausencia de dicho antecedente.
Tipo de parto	Nominal	Transpelviano	Parto fisiológico, transpelviano o transvaginal sin instrumentación.
		Cesárea urgente	La realizada en 30-60 minutos posteriores a la decisión de llevar a cabo la misma, debido a alteraciones maternas y/o fetales.
		Cesárea electiva	La que se llevó a cabo por decisión médica tomada antes del inicio del trabajo de parto.
		Instrumentado	Aquel en el cual se aplicó fórceps o espátula.

**Anexo 11.3. Variables independientes incluidas en la segunda etapa de la investigación según fueron operacionalizadas (continuación).**

Variables neonatales	Tipo	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Apgar al primer min (0-6)	Dicotómica	Sí No	Sí: Conteo de Apgar al primer minuto de nacido $\leq 6$ , según informes de los médicos de asistencia en historias clínicas obstétricas y neonatales. No: Conteo de Apgar al primer minuto de nacido $> 6$ .
Apgar al 5to min (0-6)	Dicotómica	Sí No	Sí: Conteo de Apgar al quinto minuto de nacido $\leq 6$ , según informes de los médicos de asistencia en historias clínicas obstétricas y neonatales. No: Conteo de Apgar al quinto minuto de nacido $> 6$ .
Infecciones mayores	Nominal	Sin infección ni sepsis	Ausencia de reporte de infección mayor localizada o sepsis durante el período neonatal.
		Infección localizada	Presencia de cualquier infección mayor localizada sin signos de sepsis sistémica reportada durante el período neonatal, sin considerar los resultados de los cultivos microbiológicos
		Sepsis neonatal	Presencia de infecciones mayores sin signos de focalización y con signos clínicos de sepsis sistémica, sin considerar los resultados de los cultivos microbiológicos
Meningoencefalitis bacteriana	Dicotómica	Sí No	Sí: Diagnóstico de infección del SNC en el período neonatal con presencia de crecimiento bacteriano en el cultivo del líquido cefalorraquídeo. No: Ausencia del diagnóstico anterior.
Dificultad respiratoria	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de antecedente recogido en las historias clínicas neonatales de dificultad respiratoria durante el período neonatal. No: Ausencia de tal antecedente en las historias clínicas.
Broncoaspiración del líquido amniótico meconial	Dicotómica	Sí No	Sí: Diagnóstico de Broncoaspiración del líquido amniótico meconial recogido en historias clínicas neonatales, independientemente de su intensidad. No: Ausencia del diagnóstico anterior.
Ictericia no fisiológica	Dicotómica	Sí No	Sí: Se consideró la ictericia de comienzo en las primeras 24 horas de vida, y/o con cifras de bilirrubina sérica mayores de 15 mg/dl en cualquier momento. No: Se consideró la ictericia que no cumplió los requisitos anteriores y la ausencia del antecedente de ictericia durante el período neonatal.
Ventilación mecánica	Dicotómica	Sí No	Sí: Uso de asistencia respiratoria mecánica durante el período neonatal, cualquiera que fuera la modalidad. No: No empleo de asistencia respiratoria mecánica en el período neonatal.
Ventilación prolongada	Dicotómica	Sí No	Sí: Aquella en la cual el neonato permaneció en asistencia respiratoria mecánica por un período mayor de 6 días. No: Todo paciente que hubiese recibido asistencia respiratoria mecánica durante el período neonatal por un período $\leq 6$ días o que no haya sido ventilado mecánicamente.
Apnea	Dicotómica	Sí No	Sí: Antecedente de apnea recogido en la historia clínica neonatal. No: Ausencia de dicho antecedente en la historia clínica neonatal.
Enfermedad de Membrana Hialina	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de alguno de los siguientes diagnósticos recogidos en la historia clínica neonatal: Enfermedad de Membrana Hialina, Distrés respiratorio tipo I o Síndrome de dificultad respiratoria grave del pretérmino. No: Ausencia del antecedente de Enfermedad de Membrana Hialina o cualquiera de sus sinónimos tenidos en cuenta.
Hipertensión pulmonar persistente	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de diagnóstico de Hipertensión pulmonar persistente o Circulación fetal persistente en la historia clínica neonatal. No: Ausencia de diagnóstico de Hipertensión pulmonar persistente o Circulación fetal persistente en la historia clínica neonatal.
Neumotórax	Dicotómica	Sí No	Sí: Presencia de diagnóstico de neumotórax en la historia clínica neonatal. No: Ausencia del diagnóstico de neumotórax en la historia clínica neonatal.

## Anexo 12. Consentimiento informado.

La parálisis cerebral es un término abarcador usado para describir a un grupo de trastornos crónicos que aparecen durante los primeros años de vida los cuales disminuyen el control del movimiento, y que por lo general, no empeoran con el tiempo. Se produce debido a un daño que sufre el cerebro durante su formación y desarrollo, y se clasifica en espástica, coreoatetósica, atáxica o mixta, pudiendo tener otras clasificaciones según la distribución de los miembros afectados. El grado de afectación varía de una persona a otra. Los pacientes con parálisis cerebral pueden tener además otras alteraciones como son: retraso mental, convulsiones, problemas para hablar, tragar, etc. Actualmente ésta no se puede curar, aunque la investigación científica sigue buscando mejores tratamientos y métodos de prevención.

Yo, \_\_\_\_\_ conozco que en la Provincia de Matanzas se está llevando a cabo una investigación con el objetivo de determinar el comportamiento de esta afección en Cuba y de ciertas características, llamadas factores de riesgo, que pueden contribuir a descubrir sus causas y mecanismos de producción. Se me ha informado que, de estar de acuerdo en que mi hijo(a) o menor de edad bajo mi tutela participe en la misma, los datos de su historia clínica y los resultados de sus estudios solo serán conocidos por los investigadores y no serán revelados a ninguna otra persona sin mi autorización, ni serán utilizados en otras investigaciones no relacionadas con ésta.

Conociendo lo antes planteado en este documento y habiendo aclarado mis dudas, expreso mi disposición para que mi hijo(a) participe como uno de los sujetos de la investigación, para lo cual autorizo se extraigan de su historia clínica todos los datos de interés, a la vez que me comprometo a brindar la información que me sea solicitada.

Y para que así conste firmo el presente documento.

Nombre y Apellidos del padre o tutor \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Nombre y Apellidos del paciente \_\_\_\_\_

Médico \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

### Anexo 13. Prevalencia de parálisis cerebral por países (1980-2000).

Años de nacimiento	País (región)	Encuesta (E) o Registro (R)	Prevalencia PC x 1000 nv	Referencia bibliográfica
1979 - 1982	Suecia (Occidental)	R	2,17	(182)
1980 - 1987	Francia (Isère)	R	1,78	(9)
1982 - 1984	Inglaterra (Mersey)	R	2,00	(183)
1983 - 1986	Suecia (Occidental)	R	2,49	(184)
1980 - 1994	Australia (Occidental)	R	1,60	(185)
1980 - 1989	Noruega (Vestfold)	R	2,10	(186)
1981 - 1993	Irlanda (Norte)	R	2,24	(187)
1981 - 1990	Eslovenia	R	2,30	(188)
1982 - 1984	Francia (Haute Garonne)	E	2,61 *	(11)
1983 - 1985	USA (Norte California)	E	2,00	(44)
1983 - 1986	Dinamarca (Este)	R	3,00	(11)
1984 - 1986	Escocia	R	1,50	(11)
1984 - 1989	Inglaterra y Escocia	R	2,10 †	(136)
1984 - 1991	Inglaterra (Oxford)	R	2,30	(11)
1985 - 1988	Canadá (Alberta)	E	2,57 *	(20)
1985 - 1987	USA (Atlanta)	E	2,30 ‡	(45)
1986	India	E	1,20	(7)
1986 - 1988	Holanda	E	1,50 §	(12)
1987 - 1990	Dinamarca (Este)	R	2,40	(189)
1987 - 1990	Suecia (Occidental)	R	2,36	(95)
1987 - 1991	Irlanda (Norte)	R	2,37	(11)
1990 - 1993	Suecia (Sur)	E	2,20	(93)
1990 - 1994	Inglaterra (Noreste)	R	2,30 †	(94)
1990 - 1994	Noruega (Vestfold)	R	2,20	(190)
1991 - 1994	Suecia (Occidental)	R	2,12	(96)
1991 - 1997	China	E	1,92	(191)
1990 -1999	Irlanda (Occidental)	E	1,88 †	(192)
1995 - 1998	Suecia (Occidental)	R	1,92	(8)
1996	Malta	E	2,00	(7)
1999	España (Castilla-León)	E	1,05 §	(10)
1996-2000	USA (Atlanta)	E	3,32	(43)
1980-1990	Europa (8 países)	E y R	2,08	(9)

- Leyenda:
- \* Tasa x 1000 niños residentes.
  - † Tasa x 1000 sobrevivientes neonatales.
  - ‡ Tasa x 1000 niños de 10 años de edad residentes.
  - § Tasa estimada x 1000 habitantes.
  - || Tasa x 1000 niños de 5 años de edad residentes