

Patología infecciosa perinatal y discapacidad pediátrica. J. López Sastre, A. Ramos Aparicio, GD. Coto Cotallo, B. Fernández Colomer. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias.

I. Introducción.- Se entiende por normalidad cerebral el desarrollo adecuado de la maduración cerebral tanto en la vertiente motora como en la síquica. En el aspecto motor ello implica la ausencia de parálisis, la utilización adecuada de la mano, la capacidad de deambular, la normalidad del tono y la ausencia de motilidad anormal (crisis cerebrales y/o motilidad anormal extrapiramidal). En la vertiente síquica implica el desarrollo adecuado del lenguaje oral y escrito, la normalidad sensorial (vista y oído) y un desarrollo afectivo adecuado (alegría, llanto, capacidad de adaptación, etc). Por el contrario entendemos como discapacidad pediátrica el desarrollo cerebral inadecuado de la vertiente motora y/o síquica lo que puede implicar alteraciones motoras, del desarrollo síquico (medidas con los test de maduración cerebral o mediante el C.I), alteraciones sensoriales y/o alteraciones de la vida de relación (tabla 1).

Discapacidad pediátrica	
■ Alteraciones motoras	{ PCI Alteraciones del tono Crisis convulsivas
■ Alteraciones del desarrollo síquico	{ Test de maduración cerebral CI
■ Alter. sensoriales	{ Vista Oído
■ Altera. de la vida de relación	{ S. de agresividad S. hiperactivos con déficit de atención Prob. de aprendizaje escolar Dificultad en el lenguaje

Tabla 1.- Discapacidad Pediátrica

Las infecciones perinatales que tienen más importancia como causantes de discapacidad pediátrica son las *infecciones intraútero (embriopatías y fetopatías)*, *la meningitis neonatal y la corioamnionitis materna* y por tanto revisaremos los datos más importantes de estas infecciones en relación a conocer su impacto sobre su posible causalidad de discapacidad pediátrica.

II. Embriopatías y fetopatías.- Los agentes infecciosos que afectan al producto de la concepción entre el fin de la tercera semana y de la 21 semana de gestación pueden causar importantes malformaciones y así ser causantes de *embriopatía*. Cuando la agresión tiene lugar entre el fin de la 21 semana de gestación y el parto, los órganos ya están formados y los agentes infectantes pueden causar importantes lesiones, lo que constituye una *fetopatía*.

Los agentes infecciosos pueden ser virus, parásitos y bacterias (Fig. 1) y es importante tener en cuenta que pueden causar embriopatía o fetopatía de forma indistinta pero que existe preferencia

para causar una u otra. En este sentido la rubéola congénita causa embriopatía en el 80% de los casos y fetopatía rubeólica (que es más leve), en el 20% de casos restantes y la toxoplasmosis es causa de fetopatía en el 65% y embriopatía por toxoplasma en el 17% (siendo la afectación más grave) (Fig. 1).

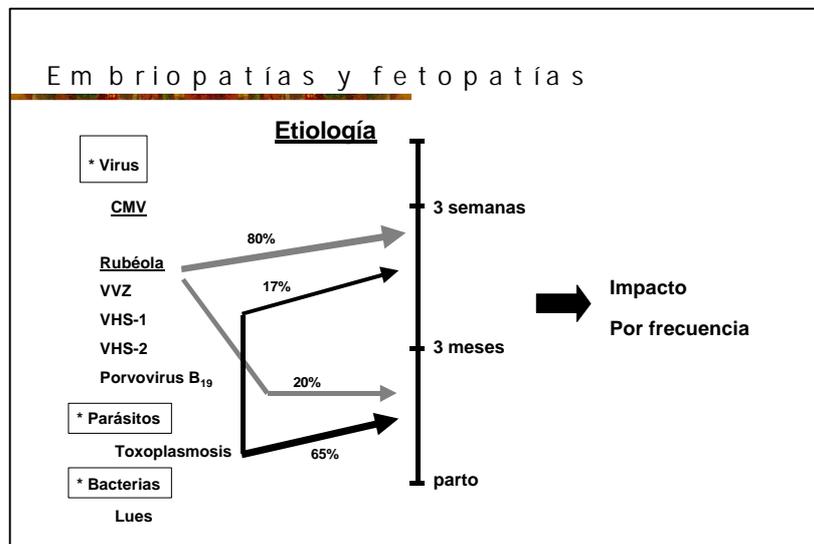


Fig 1.- Embriopatías y fetopatías. Etiología

Las *embriopatías y fetopatías* pueden dar lugar a clínica en el periodo neonatal y manifestarse como malformaciones y lesiones o como una forma generalizada (forma séptica) o por el contrario ser asintomáticas en el periodo neonatal y después ser causa en el niño de alteraciones del desarrollo cerebral (detectados a través de los diferentes test de maduración o con el C.I.) de alteraciones visuales y/o auditivas.

La clínica en el periodo neonatal es muy variada y puede ser similar en todos los *embrio-fetopatías* (Fig. 2), pero en algunas ocasiones existen rasgos diferenciadores que pueden orientar hacia una determinada etiología: en la infección por citomegalovirus es típica la aparición de microcefalia y calcificaciones intracerebrales de distribución periventricular, en la infección por VHS-1 y VHS-2 vesículas en racimos, queratoconjuntivitis con cicatrices corneales y calcificaciones amplias a nivel de ganglios basales, en la infección por VVZ cicatrices cutáneas atróficas y serpenteantes de distribución metamérica e hipoplasia de extremidades o dedos, en la infección por parvovirus B19, anemia intensa que origina insuficiencia cardíaca e hidrops fetal, en la rubéola congénita corioretinitis puntiforme (en sal y pimienta), catarata, glaucoma, cardiopatía congénita (ductus, estenosis pulmonar) y quistes óseos en metafisis de rodillas, en la toxoplasmosis microcefalia con hidrocefalia y calcificaciones cerebrales de distribución no periventricular y en la fetopatía luética lesiones cutáneas y mucosas específicas.

La importancia de las *embrio-fetopatías* como causa de discapacidad pediátrica estriba en que en las formas con clínica en el periodo neonatal la mortalidad no es alta (Fig.2) y en los supervivientes el 60-80% van a desarrollar discapacidad pediátrica, fundamentalmente alteraciones del desarrollo síquico, crisis cerebrales motoras y alteraciones visuales y o auditivas (Fig. 2), no

obstante la importancia causal es moderada pues la frecuencia conjunta de estas infecciones varía entre el 0,5-1‰ recién nacidos vivos (Fig. 2).

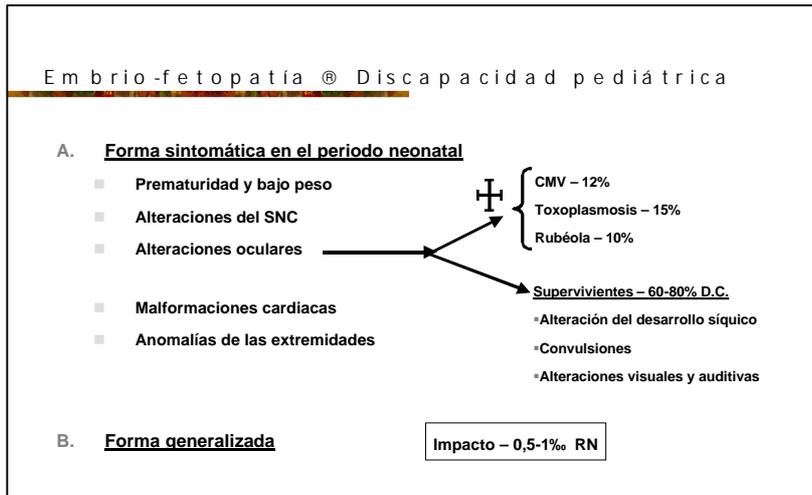


Fig. 2.- Embrio-Fetopatías. Clínica e impacto de discapacidad pediátrica

Las *embriopatías-fetopatías* que son asintomáticas en el periodo neonatal son mucho más frecuentes (90-95% en CMV, 70% en rubéola, 50% en toxoplasmosis...) y también pueden ser causa de discapacidad pediátrica (Fig. 3), pero el impacto es desconocido pues ante alteraciones del desarrollo síquico, visuales y/o auditivas es muy difícil demostrar que la causa fue una *embrio-fetopatía*.

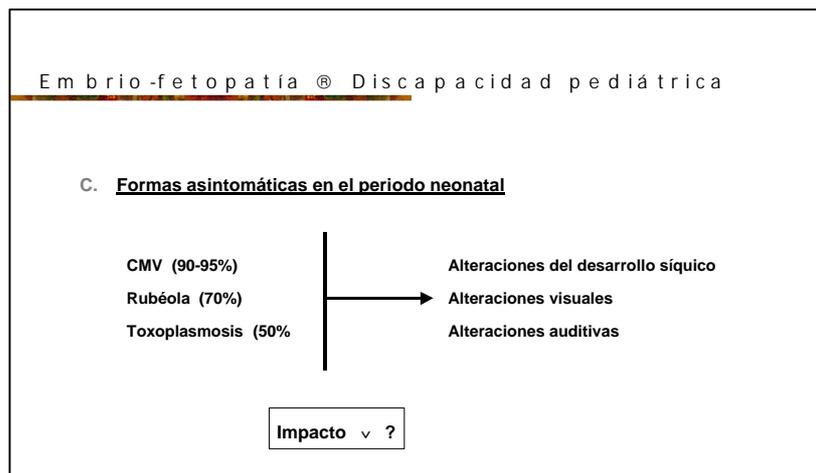


Fig. 3.- Formas asintomáticas de embrio-fetopatías.
Frecuencia e impacto como causa de discapacidad pediátrica

III. Meningitis neonatal.- *En la meningitis neonatal* se pueden originar lesiones cerebrales (parenquimatosa difusa, parenquimatosa focal, ventriculitis e hidrocefalia) que pueden ser causa de discapacidad pediátrica, fundamentalmente crisis cerebrales convulsivas, alteraciones del desarrollo

sico-motor, patología auditiva y alteraciones de la vida de relación (agresividad, hiperactividad con déficit de atención) (Fig. 4).

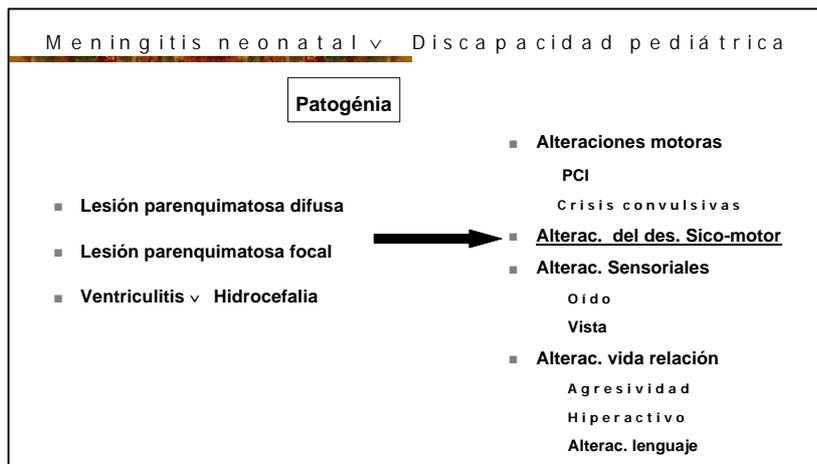


Fig. 4.- Lesiones en la meningitis neonatal como causa de discapacidad pediátrica

La *meningitis neonatal* puede ser de origen vertical en el sentido de que las bacterias causantes estén localizadas en el canal genital e infecten al feto por vía ascendente (membranas amnióticas, líquido amniótico y en último término el feto) o por contacto directo al pasar el feto por el canal genital. En la casuística del “Grupo de Hospitales Castrillo” (Fig. 5), en 165.282 RN se diagnosticaron 84 meningitis de transmisión vertical (0,51% RN) (Fig. 6) y de los 77 supervivientes se diagnosticó en el seguimiento retraso sicomotor en 8 (por hidrocefalia en 4, lesión parequimatosa focal en 1 y 3 de causa desconocida), crisis cerebral en un caso y sordera en otro (Fig. 7), por lo tanto el total de casos con discapacidad pediátrica fue de 10 (13% de los supervivientes), pero el impacto etiológico es escaso pues el total de casos fue de 0,5% RN y de ellos el 13% desarrolló discapacidad pediátrica (0,066% RN) (Fig. 7).

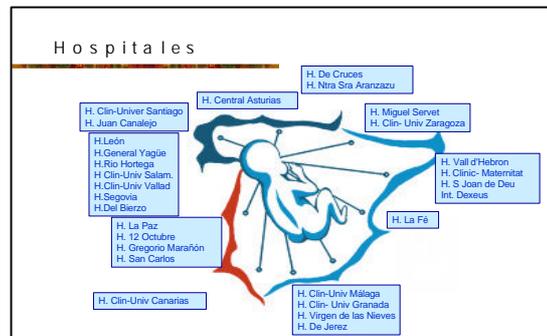


Fig. 5.- Hospitales del “Grupo Castrillo”

Meningitis Grupo Castrillo

Vertical

Nº RN vivos	165.282
Nº de meningitis (%)	84 (0,51)
Nº de RN vivos <1500 grs	1946
Nº de meningitis (%)	12 (6,17)
meningitis probada	66
meningitis probable	8
meningitis no probada	10

Fig. 6.- Meningitis Neonatal Vertical. Epidemiología

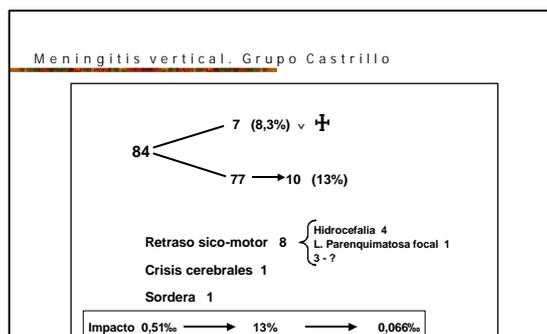


Fig. 7.- Meningitis vertical. Mortalidad e impacto como causa de discapacidad pediátrica

La meningitis neonatal puede ser nosocomial en el sentido de que las bacterias causantes estén localizadas en las salas de hospitalización y contaminen el RN, vehiculizadas por las manos del personal sanitario o por el material de diagnóstico o terapéutico utilizado (termómetros, sondas de alimentación, catéteres intravenosos, tubos endotraqueales...). En la casuística del “Grupo de Hospitales Castrillo” en 33.703 ingresos en los Servicios de Neonatología de los hospitales del grupo, se diagnosticaron 67 meningitis nosocomiales (0,2% de los ingresos) (Fig. 8) y de los 54 supervivientes se diagnosticó discapacidad pediátrica en 10 (18,5%), detectándose retraso sico-motor en 7 (en 5 casos por hidrocefalia y 2 de causa desconocida), crisis cerebrales motoras en 2 y sordera en 1 (Fig. 9). El impacto etiológico fue escaso pues el total de casos de meningitis nosocomial fue del 0,2% de los ingresos y de ellos solo en el 18,5% se detectó discapacidad pediátrica (0,03% de los ingresos en los Servicios de Neonatología) (Fig. 9).

Meningitis Grupo Castrillo

Nosocomial	
Nº RN ingresados	33.703
Nº de meningitis (%)	67 (0,2)
Nº de RN vivos <1500 grs	2301
Nº de meningitis (%)	30 (1,3)
meningitis probada	66
meningitis probable	8
meningitis no probada	10

Fig. 8.- Meningitis Nosocomial. Epidemiología

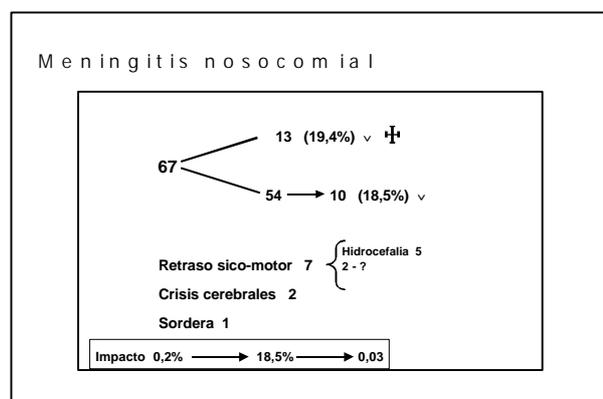


Fig. 9.- Meningitis Nosocomial. Mortalidad e impacto como causa de discapacidad pediátrica

IV. Corioamnionitis materna.- La frecuencia de parálisis cerebral infantil (PC) varía en relación a la edad de gestación (Fig. 10), pero en general afecta al 2-3‰ de los RN vivos, siendo mucho menos frecuente en los RN a término (0,67‰ RN vivos) (Fig. 10).

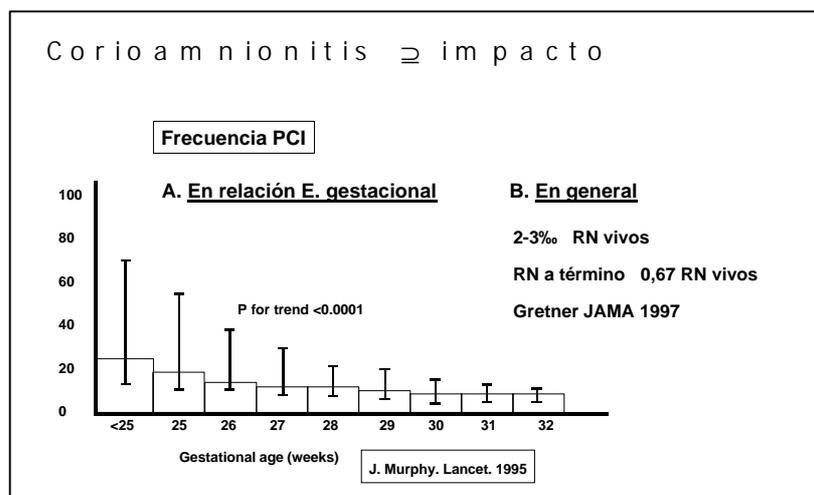


Fig. 10.- Epidemiología de la parálisis cerebral infantil

Las causas de PC infantil son variadas (cromosomopatías, síndromes polimalformativos, hemorragia cerebral en prematuros, Hipoxia-isquemia fetal o neonatal), pero en aproximadamente el 50% de los casos la etiología es desconocida. En la década de los años 90 se comenzó a dar importancia a la *corioamnionitis (CA) materna* como causa muy importante de esta PC infantil en principio considerada como de etiología desconocida y en este sentido se publicaron múltiples trabajos que trataban de demostrar la causalidad y explicar la patogenia.

En el RN prematuro la relación basada en la evidencia entre CA clínica y PC infantil muestra un riesgo relativo de 1,9 con un 95% de intervalo de confianza de 1,4-2,5 (tabla 2). En el caso de CA histológica el riesgo relativo para PC infantil es de 1,6 y el intervalo de confianza de 0,9-2,7 (tabla 3). En el caso de CA clínica o histológica indistintamente el riesgo relativo es de 1,8 y el intervalo de confianza de 1,5-2,3.

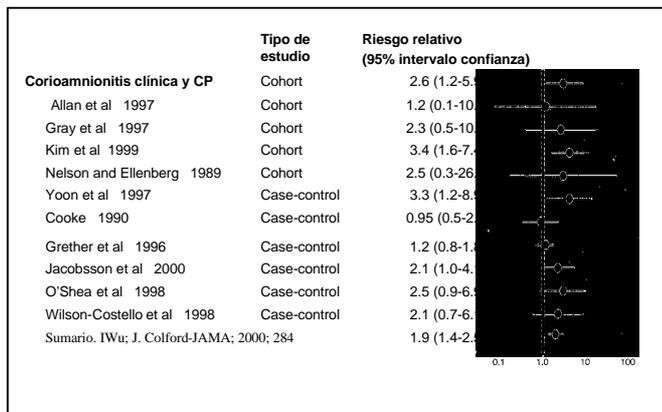


Tabla 2.- RN prematuro: relación entre corioamnionitis clínica y parálisis cerebral infantil

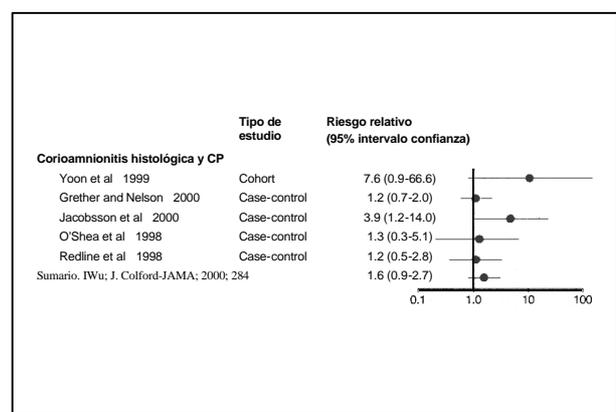


Tabla 3.- RN prematuro: relación entre corioamnionitis histológica y parálisis cerebral infantil

En el RN a término la relación basada en la evidencia entre CA clínica y PC infantil muestra un riesgo relativo de 4,7 (intervalo de confianza 1,3-16,2) y entre CA histológica y PC infantil el riesgo relativo es de 8,7 (intervalo de confianza 1,9-40) (Tabla 4).

RN a término		
	RR IC	
Corioamnionitis clínica y CP	4,7 (1,3-16,2)	wUi, Colford J et al JAMA 2000; 284
Corioamnionitis histológica y CP	8,7 (1,9-40)	Grether JK et al. JAMA 1998; 279

Tabla 4.- RN a término: relación entre corioamnionitis (clínica e histológica) y parálisis cerebral infantil

Las patogenicias de la CA *materna* como causante de PC infantil ha sido muy estudiada y en resumen se piensa que las bacterias o antígenos bacterianos estimulan en la madre y/o en el feto la síntesis de citoquinas (IL1 β , Factor α de necrosis tumoral, IL6, IL1Ra, etc) que alcanzan el SNC del feto (Fig. 11).

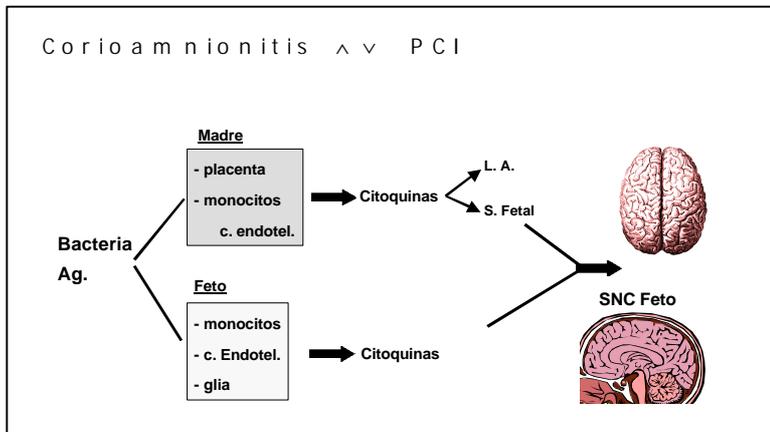


Fig. 11.- Corioamnionitis. Patogénesis de la parálisis cerebral infantil

En el cerebro fetal las citoquinas tienen efectos tóxicos sobre las células gliales (especialmente oligodendrocitos) originando cariorresis y en último término apoptosis (desencadenamiento de la muerte celular genéticamente programada), de forma que se originan focos de necrosis que en 2-6 semanas dan lugar a lesiones quísticas periventriculares (LMP) que pueden evolucionar entre el 60-80% de los casos a PC infantil (Fig. 12).

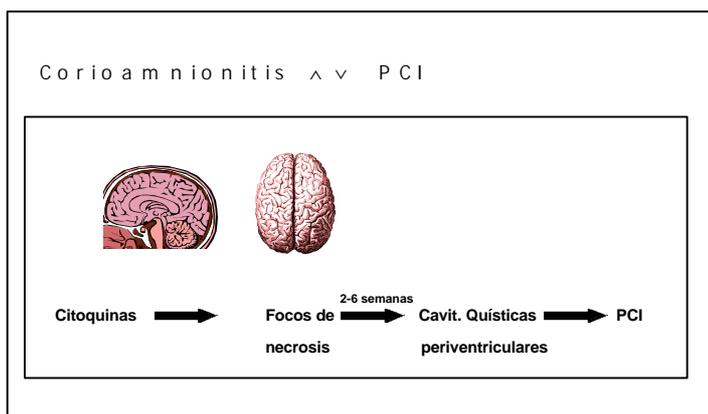


Fig. 12.- Corioamnionitis. Patogénesis de lesiones quísticas periventriculares

Numerosos trabajos avalan esta patogenia, habiéndose demostrado un nivel alto de citoquinas en líquido amniótico de madres con CA y en sangre fetal de cordón y en RN con lesiones quísticas periventriculares diagnosticadas en los primeros 7 días de vida. También la evidencia sugiere la relación entre CA clínica y LMP con riesgo relativo de 3 e intervalo de confianza de 2,2-4 (tabla 5) y de CA histológica y LMP con un riesgo relativo de 2,1 e intervalo de confianza de 1,5-2,9 (tabla 6).

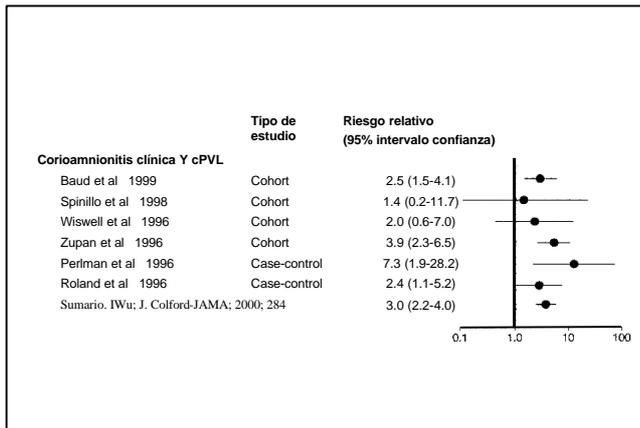


Tabla 5.- RN prematuros. Relación entre corioamnionitis clínica y parálisis cerebral infantil

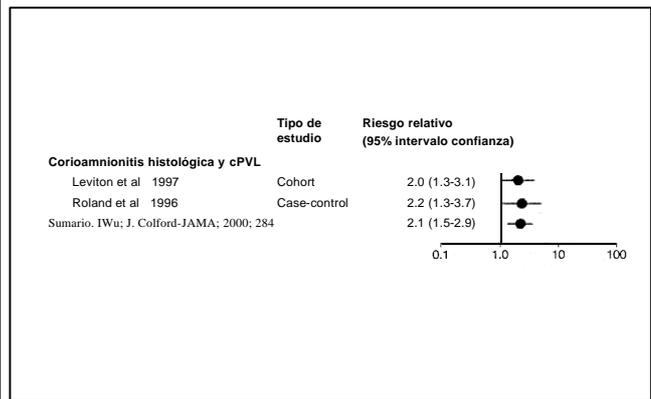


Tabla 6.- RN prematuros. Relación entre corioamnionitis histológica y parálisis cerebral infantil

V. Bibliografía

1. Delgado Rubio A, Pérez-Legorburu A. Infecciones víricas de transmisión vertical. Grandes Síndromes en Pediatría. Infecciones Perinatales II. Editrs A Delgado y J. López Sastre. Imprenta BOAN SA. Bilbabo 1999; 29-62.
2. Nelson CT, Demmler GJ. Citomegalovirus infection in the prenat mother, fetus and newborn infant. Clinics in Perinatology 1997; 24: 151-160.
3. Keyserling HL. Other viral agents of perinatal importance. Clinics in Perinatology 1997; 24: 193-211.
4. Michaels MG. Toxoplasmosis. En Current Pediatric therapy. Ed. Gellis and Kagan's. WB Saunders Company. Philadelphia 1999; 16 Ed: 176-177.
5. Isaacs D, Moxon ER. Congenital infections. En Neonatal Infections. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford 1991: 173-190.
6. Hageman JR. Congenital and Perinatal Tuberculosis. Discusion of difficult issues in Diagnosis and Management. J. Perinatol 1998; 18: 389-394.
7. Zenker PN, Berman S. Congenital syphilis: Trends and recommendations for evaluation and management. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 516-522.
8. Coto Cotallo GD, López Sastre J, Fernández Colomer B y "Grupo de Hospitales Castrillo" . Epidemiología de la meningitis neonatal. Ann Esp Pediatría. 2001. Pte publicación.
9. Murphy DJ, Sellers S, Mackenzie et al. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. Lancet, 1995; 346: 1449-1453.
10. Yoon BH, Jai Kim C, Romero R et al. Experimentally induced intrauterine infection causes fetal brain white Matter lesions in rabbits. Am J Obstet Gynecol, 1997; 177: 797-802
11. Wu IW, Colford J. Choriamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. JAMA, 2000; 284: 1417-1424.
12. Yoon BH, Kwan Jun J, Romero R. et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukina 6, interleukina-1 β and tumor necrosis factor α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177: 19-26.
13. Yoon BH, Romer R, Ha Yang S et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leucomalacia. Am J Obstet Gynecol. 1996; 174: 1433-1440.
14. Grether J, Karin B, Nelson M. Maternal infections and cerebral palsy in infants of normal birth weight. JAMA 1997; 278: 207-211.
15. Selmaj KW, Raine CS. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. Ann Neurol 1998; 23 (4): 339-346.