

Trastornos del neurodesarrollo

“Mas vale prevenir que lamentar”

Mauricio R. Delgado, MD
Profesor de Neurología y Neuroterapéutica
Universidad de Texas
Centro Médico Southwestern



PC Unilateral; GMFCS I



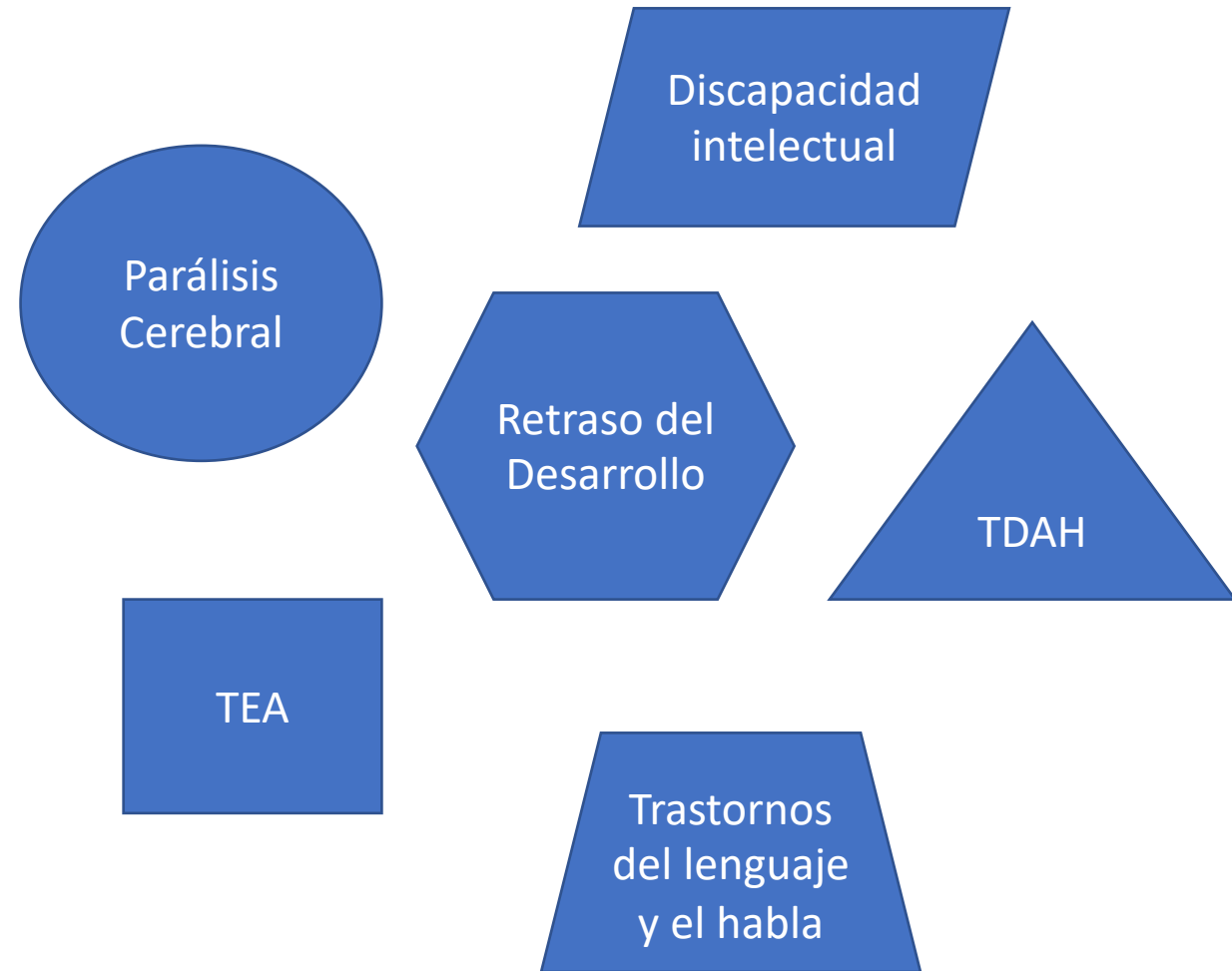
PC Bilateral; GMFCS III

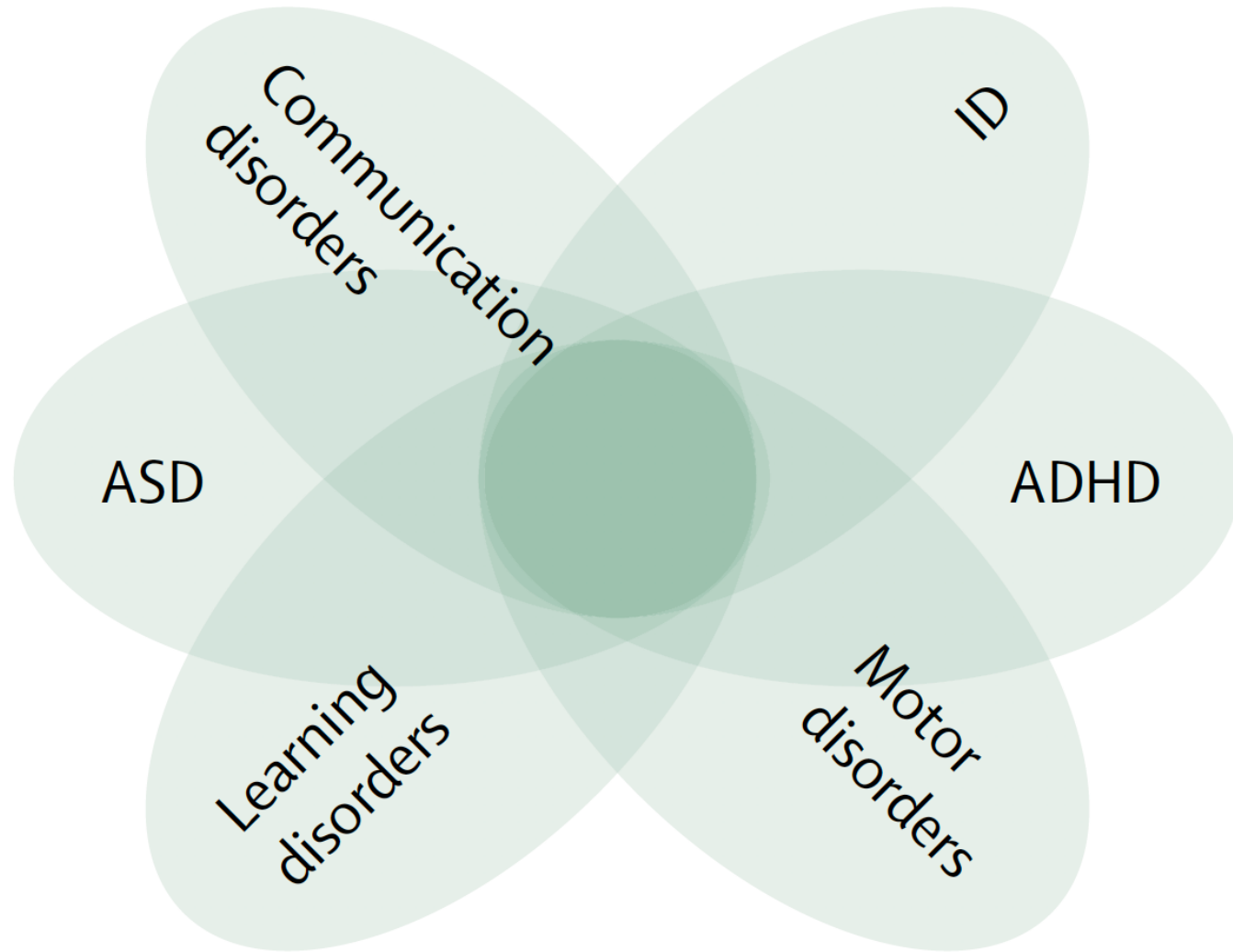


PC Bilateral GMFCS V

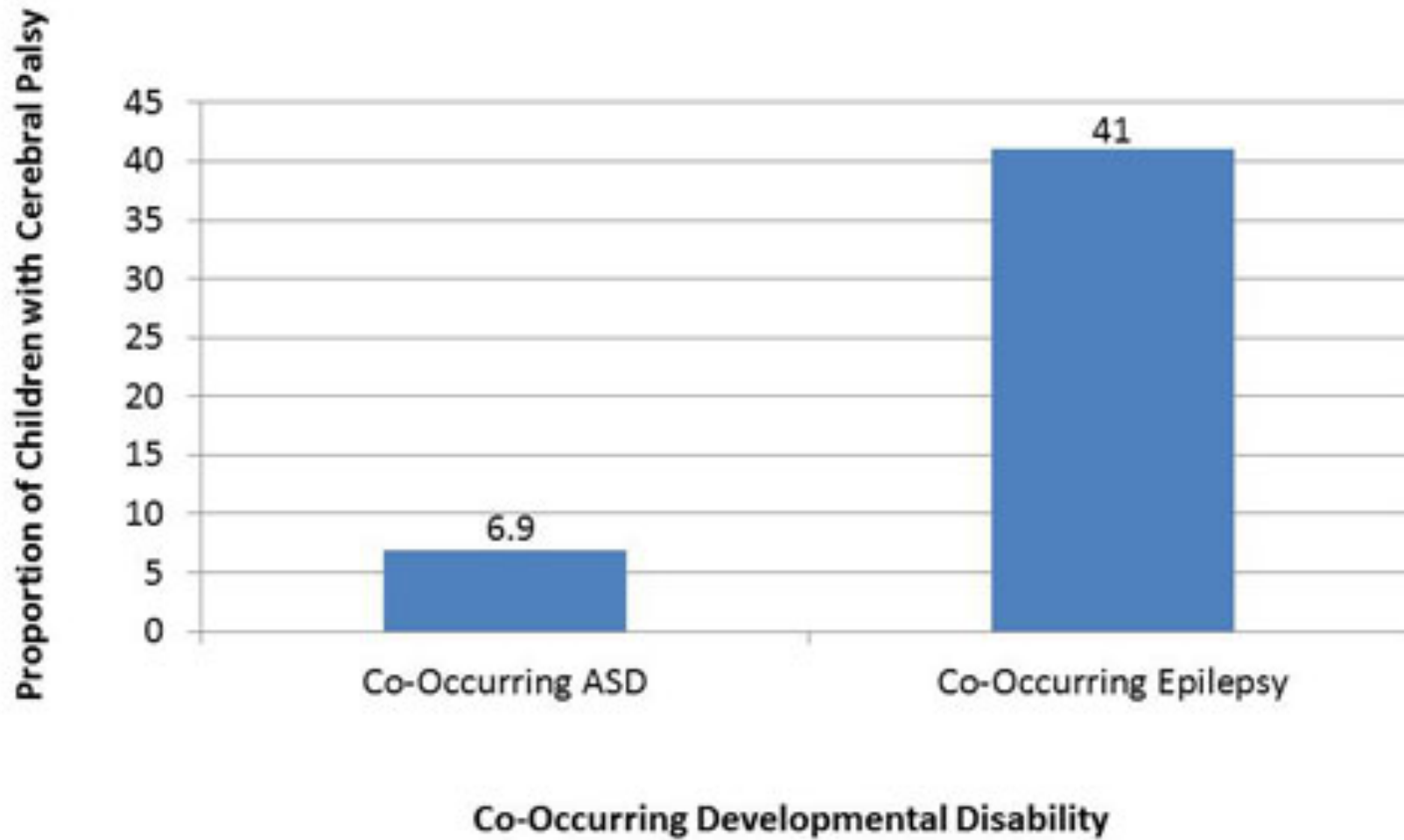
Trastornos del neurodesarrollo

- Grupo de condiciones heterogéneas
- Caracterizadas por un retraso o alteración en la adquisición de habilidades en una variedad de dominios del desarrollo:
 - Motor
 - Social
 - Lenguaje
 - Cognición
- Inicio temprano
- Curso contínuo para toda la vida





**Co-Occurring Developmental Disabilities Among 8-year-old Children with Cerebral Palsy,
Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) CP Network, 2008**



Trastornos del Neurodesarrollo (TND)

- Afectan a todas las razas, grupos étnicos y niveles socioeconómicos
- En los EEUU 1 en 6 (17%) de niños entre 3-17 años de edad son afectados por lo menos por un TND como:
 - TDAH
 - TEA
 - PC
 - Discapacidad auditiva de la niñez
 - DI
 - Trastorno del aprendizaje
 - Discapacidad visual de la niñez
 - Otros

Prevalencia de TND en niños 3-17 años de edad en los EEUU: 1997-2017

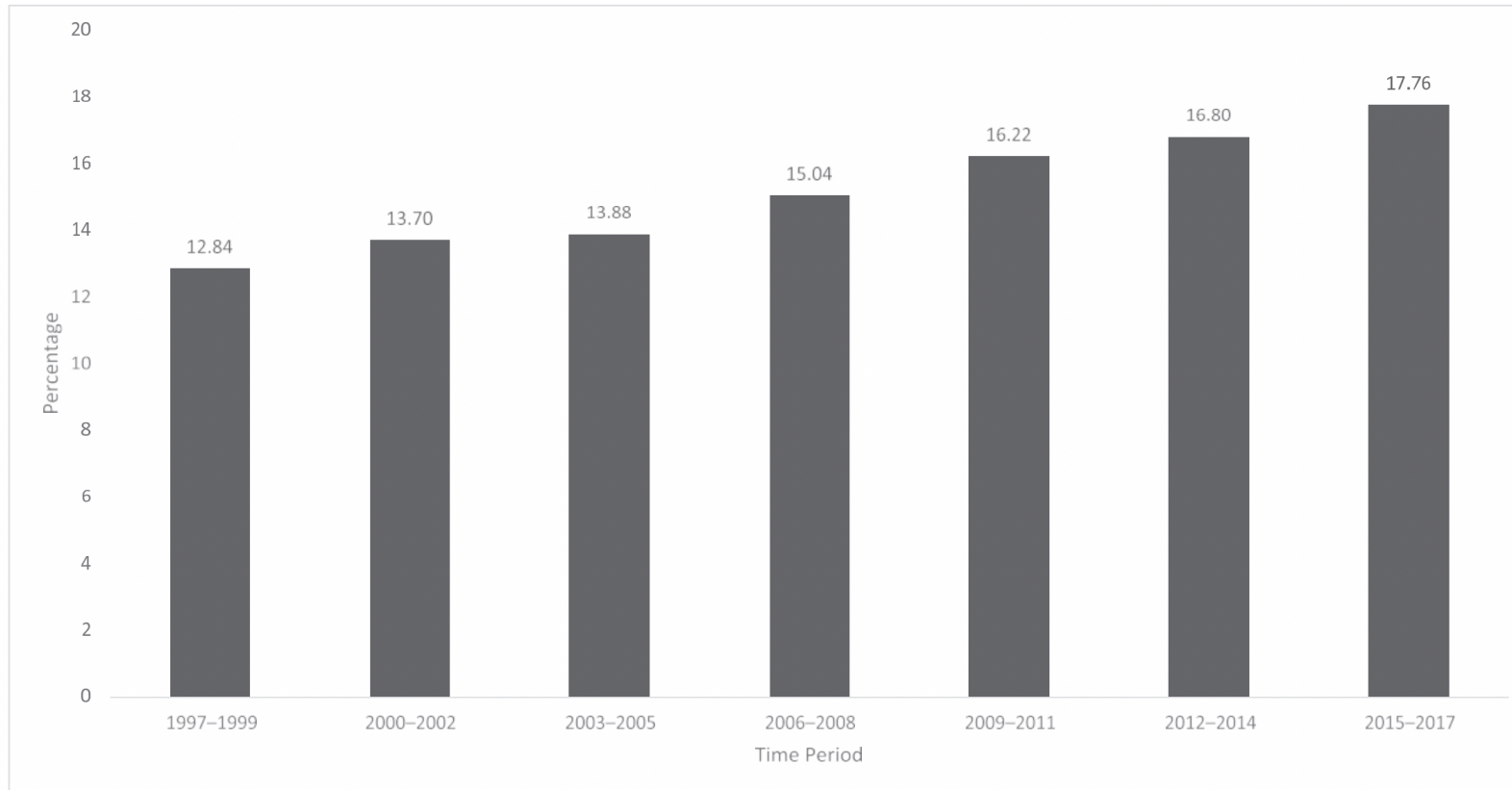
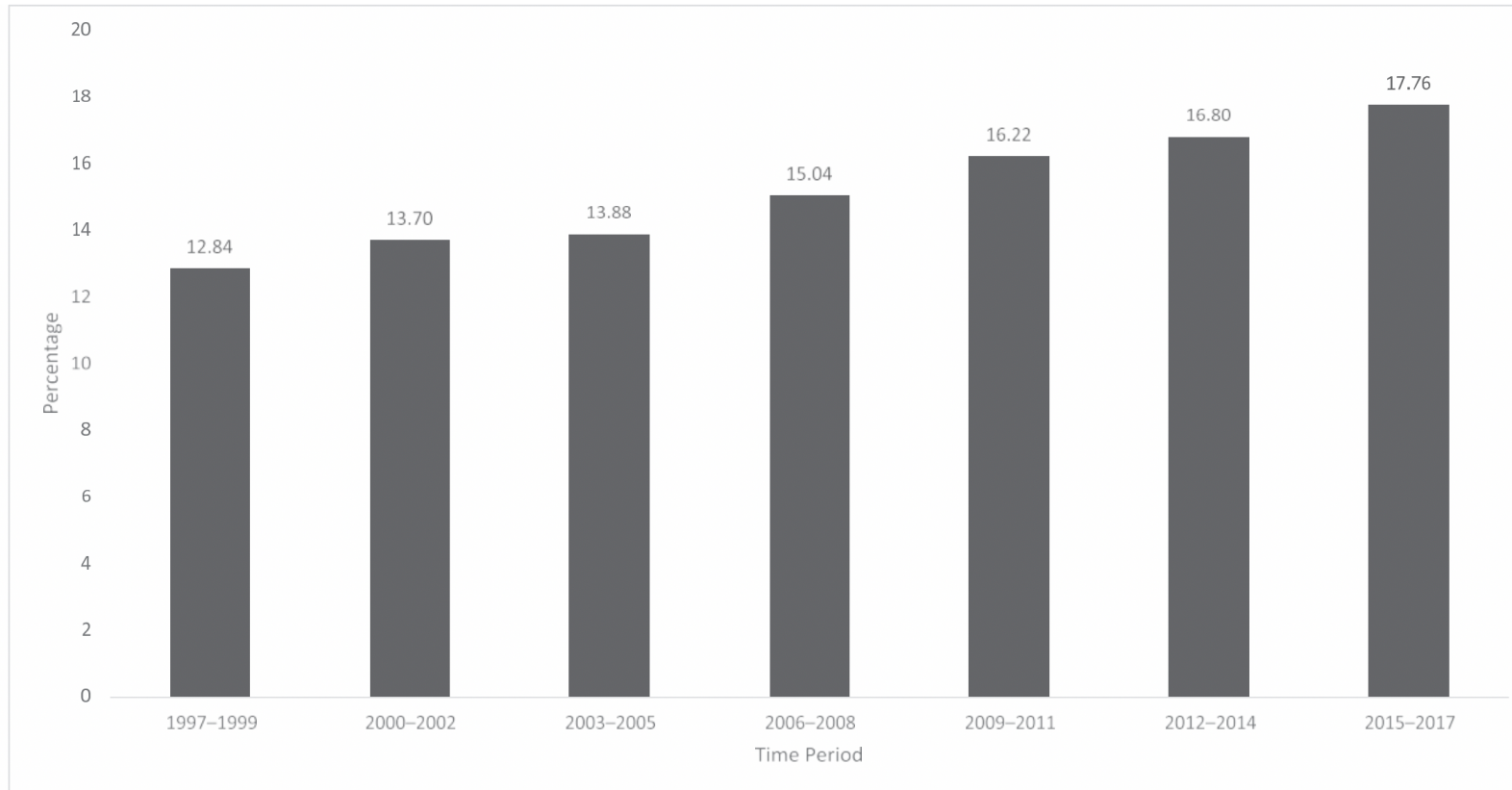


FIGURE 1

Prevalence of any developmental disability among children ages 3 to 17 years in the United States, 1997 to 2017. In 2000, the NHIS shifted from asking about only ADD to asking about ADD and ADHD. In 2008, the categorization for moderate to profound hearing loss was expanded to include “moderate trouble” hearing in addition to “a lot of trouble” hearing and deafness. In 2011, “mental retardation” was replaced with “intellectual disability, also known as mental retardation.” In addition, the autism categorization was expanded to include “autism spectrum disorder.” In 2014, the question on ASD became a standalone question with an expanded list of eligible conditions, including Asperger’s disorder and pervasive developmental disorder.

Prevalencia de TND en niños 3-17 años de edad en los EEUU: 1997-2017



Hubo un aumento significativo de la tasa global de los TND, en gran parte debido a aumentos en TDAH, TEA y DI

FIGURE 1

Prevalence of any developmental disability among children ages 3 to 17 years in the United States, 1997 to 2017. In 2000, the NHIS shifted from asking about only ADD to asking about ADD and ADHD. In 2008, the categorization for moderate to profound hearing loss was expanded to include “moderate trouble” hearing in addition to “a lot of trouble” hearing and deafness. In 2011, “mental retardation” was replaced with “intellectual disability, also known as mental retardation.” In addition, the autism categorization was expanded to include “autism spectrum disorder.” In 2014, the question on ASD became a standalone question with an expanded list of eligible conditions, including Asperger’s disorder and pervasive developmental disorder.

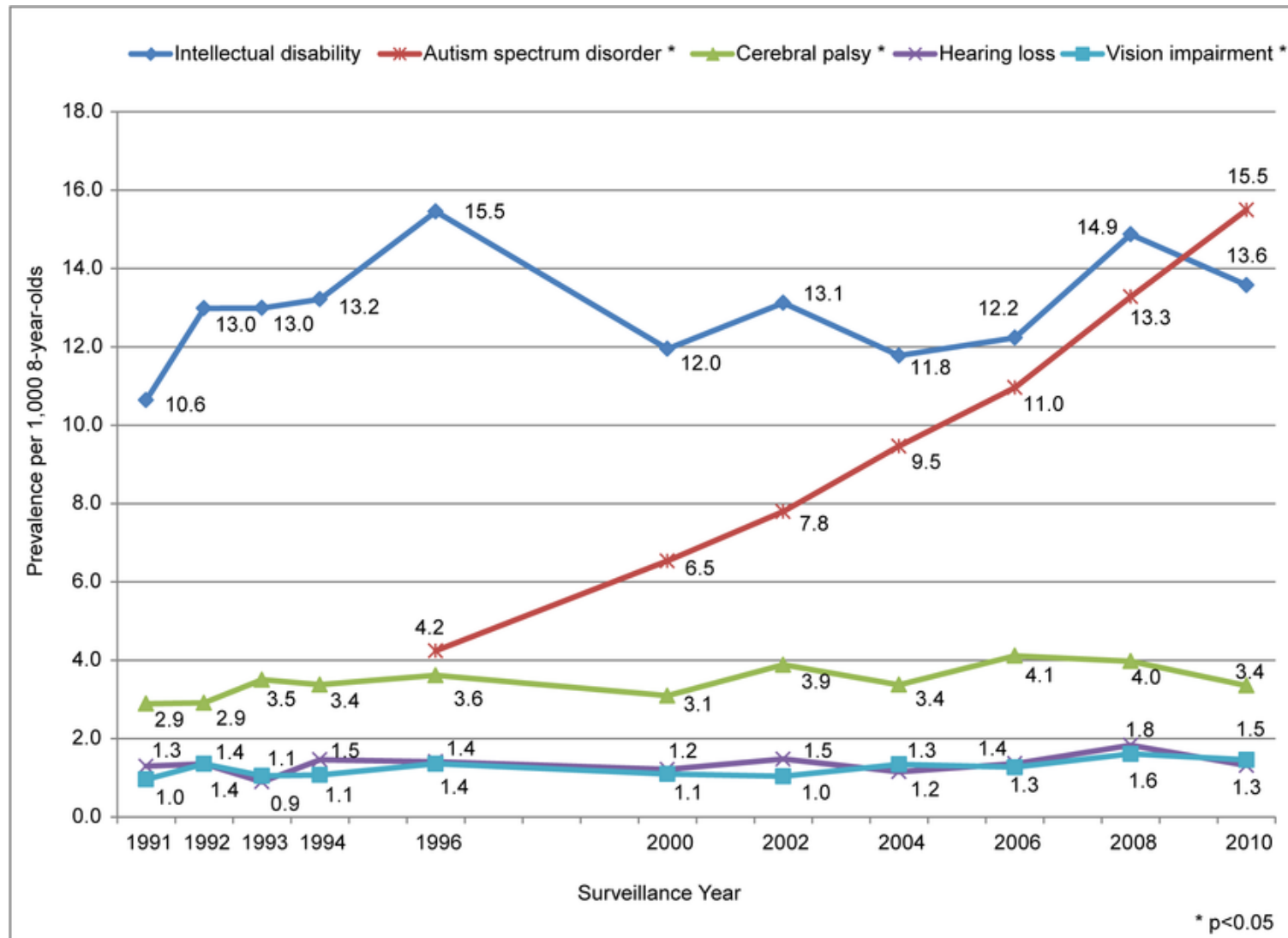


Fig 1. Prevalence of Five Developmental Disabilities, Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1991–2010.

Prevalencia de TND en países en desarrollo

- 1.4% de la población del mundo es afectada por lo menos por un TND
80% de estos viven en países en desarrollo (WHO 2006)
- >93 millones de niños (0-14 a) tienen discapacidad moderada o severa y >200 millones de niños en el mundo tienen un retraso cognitivo o socioemocional (WHO 2011). Prevalencia mas alta en países mas pobres y con menos recursos
- Estudio de tamizaje por encuesta de 172,000 familias en 16 países en desarrollo se encontró que 20.4% (3.1-45.2%) de los niños estaban afectados por lo menos por un TND (Soc Sci Med, 2013; 97: 307-315)

Costo de TND (PC)

- Costo para toda la vida paciente con PC (costos de cuidado de salud, cuidado social y costos de falta de productividad son arriba de:
 - 860,000 Euros en Dinamarca en el 2000 (Kruse 2009)
 - 921,000 USD en el 2003 en USA (CDC 2004).
- En Australia en el 2007, el costo de la PC fue de 1470 millones de AUD y de 2400 millones de AUD más en pérdida de valor de bienestar (discapacidad y muerte prematura) (Access Economics 2008)
- En los EEUU, los costos (directos e indirectos) combinados de por vida para todos aquellos con PC nacidos en el año 2000 será de \$11, 500 millones de dólares (MMWR January 30, 2004 / 53(03);57-59)

PREVENCION

Prevenir: Tomar precauciones o medidas por adelantado para evitar un daño, un riesgo o un peligro.



“What fits your busy schedule better, exercising one hour a day or being dead 24 hours a day?”

Prevención

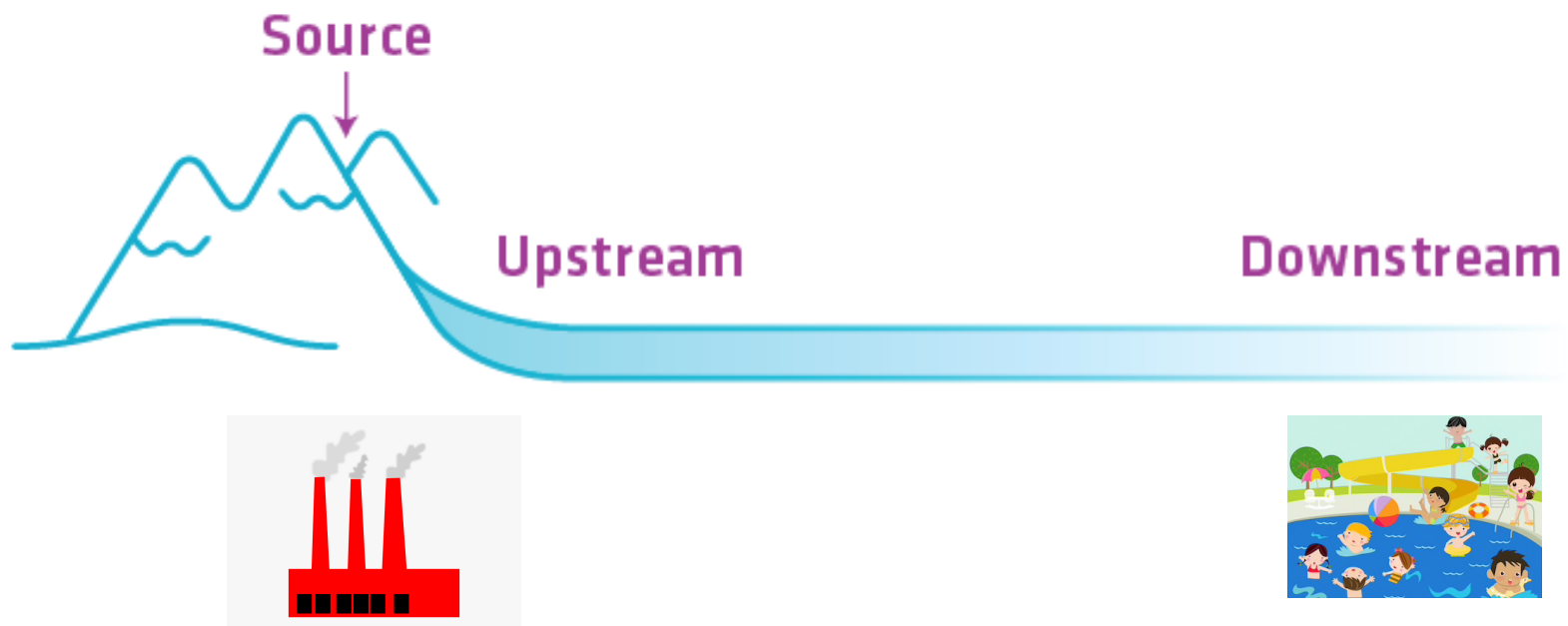
- La prevención de enfermedad/lesión incluye un rango amplio de actividades-llamadas “intervenciones”- dirigidas a reducir riesgos o amenazas a la salud

Prevención Primaria: Previene enfermedad/lesión antes de que ocurra (Ej. Inmunización contra enfermedad infecciosa)

Prevención Secundaria: Reduce el impacto de una enfermedad o lesión que ya ocurrió, aminorando o deteniendo la progresión del daño ya ocurrido o previniendo la recurrencia de la enfermedad o lesión (Ej. Diagnóstico e intervención temprana de TND)

Prevención terciaria: Disminuye el impacto de alguna enfermedad o lesión con efectos a largo plazo mejorando hasta donde sea posible la habilidad funcional, la calidad de vida y la sobrevivencia del paciente (Ej. Rehabilitación después de un AVC)



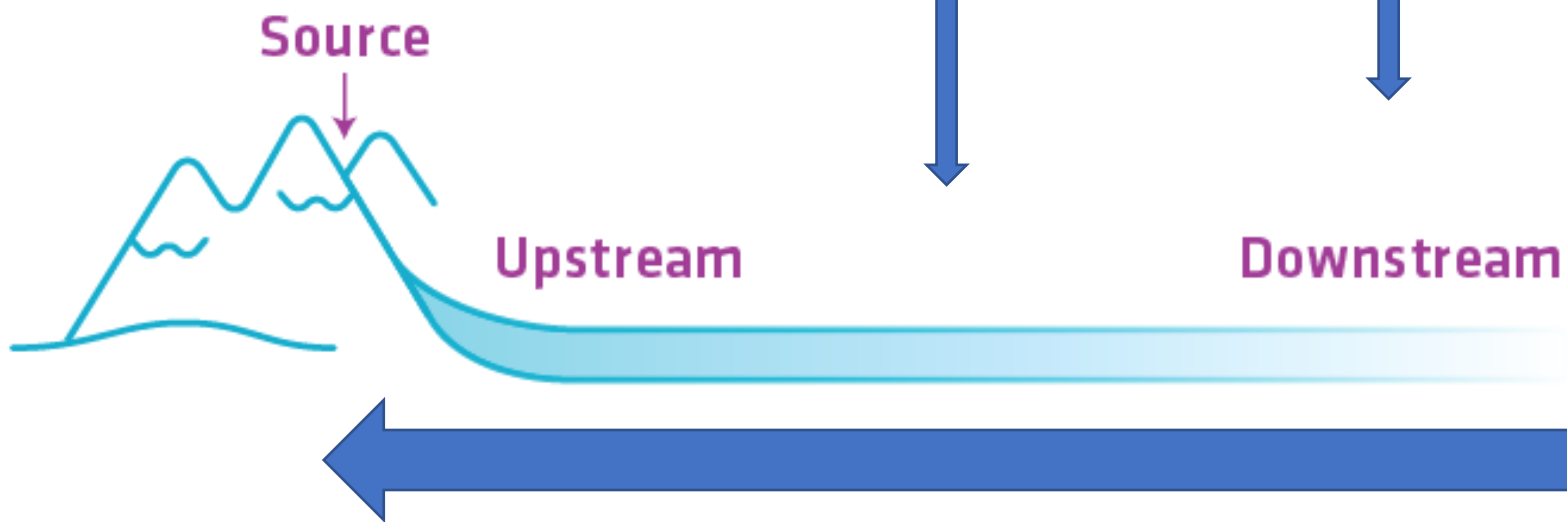


Expertos en prevención dicen que entre mas se vaya “río arriba” del resultado negativo de salud, mas probable es que la intervención sea efectiva

Prevención 1ra:
Eliminar derrame de desechos tóxicos

Prevención 2ra:
DX y RX temprano
de rash para evitar
complicaciones

Prevención 3ra:
Formar grupo de apoyo



Expertos en prevención dicen que entre mas se vaya “río arriba” del resultado negativo de salud, mas probable es que cualquier intervención sea efectiva

Factores de riesgo de la PC

- Proyecto Perinatal Colaborativo Nacional (NCPN): estudió ~50,000 niños que nacieron entre 1949-1966
 - Evidencia convincente que indicadores clínicos de asfixia perinatal (ej. bradicardia fetal, bajo puntaje de Apgar, retraso en el inicio de respiración) ocurrieron solo en una minoría de casos con PC y rara vez resultaron en PC cuando ocurrieron
 - 70% de casos de PC tuvieron Apgar ≥ 7 a los 5 min.
 - 95% de los niños con peso normal al nacer que tuvieron puntaje de Apgar 0-3 a los 5 min. no tuvieron discapacidad importante cuando fueron examinados en edad escolar

Asfixia al nacer no es un factor etiológico dominante en la PC como por tanto tiempo se creyó

Factores de riesgo

- Prenatales:

- Factores preexistentes (antes del embarazo)
 - Edad materna joven o avanzada
 - Alta paridad, nuliparidad, intervalo corto o largo entre embarazos
 - HX de óbito, abortos espontáneos, muerte neonatal, nacimiento prematuro
 - Hx familiar de PC y otras predisposiciones genéticas
 - Bajo nivel socioeconómico
 - Condiciones maternas pre-existentes (Ej. Discapacidad intelectual, epilepsia)
- Factores tempranos del embarazo
 - Sexo masculino
 - Gestación múltiple
 - Malformaciones congénitas
 - Infecciones (Ej. TORCH)
- Factores durante el embarazo
 - Enfermedad materna (Ej. Desorden tiroideo)
 - Complicaciones del embarazo (Ej. Hipertensión, preclampsia)
 - Placenta praevia, desprendimiento de la placenta, otras anomalías de la placenta
 - Infección/inflamación intrauterina, corioamnionitis,
 - Retraso de crecimiento IU; factores que provoquen nacimiento prematuro

- Perinatales:

- Evento hipóxico durante el parto
- Aspiración de meconio
- ACV
- Hipoglicemia
- Ictericia
- Infección
- Error metabólico congénito

Factores de riesgo (países de bajo y mediano ingreso)

• Prenatales:

- Factores preexistentes (antes del embarazo)
 - Edad materna joven o avanzada
 - Alta paridad, nuliparidad, intervalo corto o largo entre embarazos
 - HX de óbito, abortos espontáneos, muerte neonatal, nacimiento prematuro
 - Hx familiar de PC y otras predisposiciones genéticas
 - Bajo nivel socioeconómico
 - Condiciones maternas pre-existentes (Ej. Discapacidad intelectual, epilepsia)
- Factores tempranos del embarazo
 - Sexo masculino
 - Gestación múltiple
 - Malformaciones congénitas
 - Infecciones (Ej. TORCH)
- Factores durante el embarazo
 - Enfermedad materna (Ej. Desorden tiroideo)
 - Complicaciones del embarazo (Ej. Hipertensión, preeclampsia)
 - Placenta previa, desprendimiento de la placenta, otras anomalías de la placenta
 - Infección/inflamación intrauterina, corioamnionitis,
 - Retraso de crecimiento IU; factores que provoquen nacimiento prematuro (**POCOS SOBREVIVEN**)

• Perinatales:

- **Evento hipóxico durante el parto**
- **Aspiración de meconio**
- ACV
- Hipoglicemia
- **Ictericia *Rhesus aloinmunización**
- **Infección: *Meningitis, encefalitis, septicemia, malaria, etc.**
- **Error metabólico congénito**

CAUSAS DE PC

- Prenatales
- Perinatales

94%

- Hipoxia/isquemia
- Hemorragia cerebral
- Infección
- Malformación congénita
- Desorden metabólico

Volpe 2000

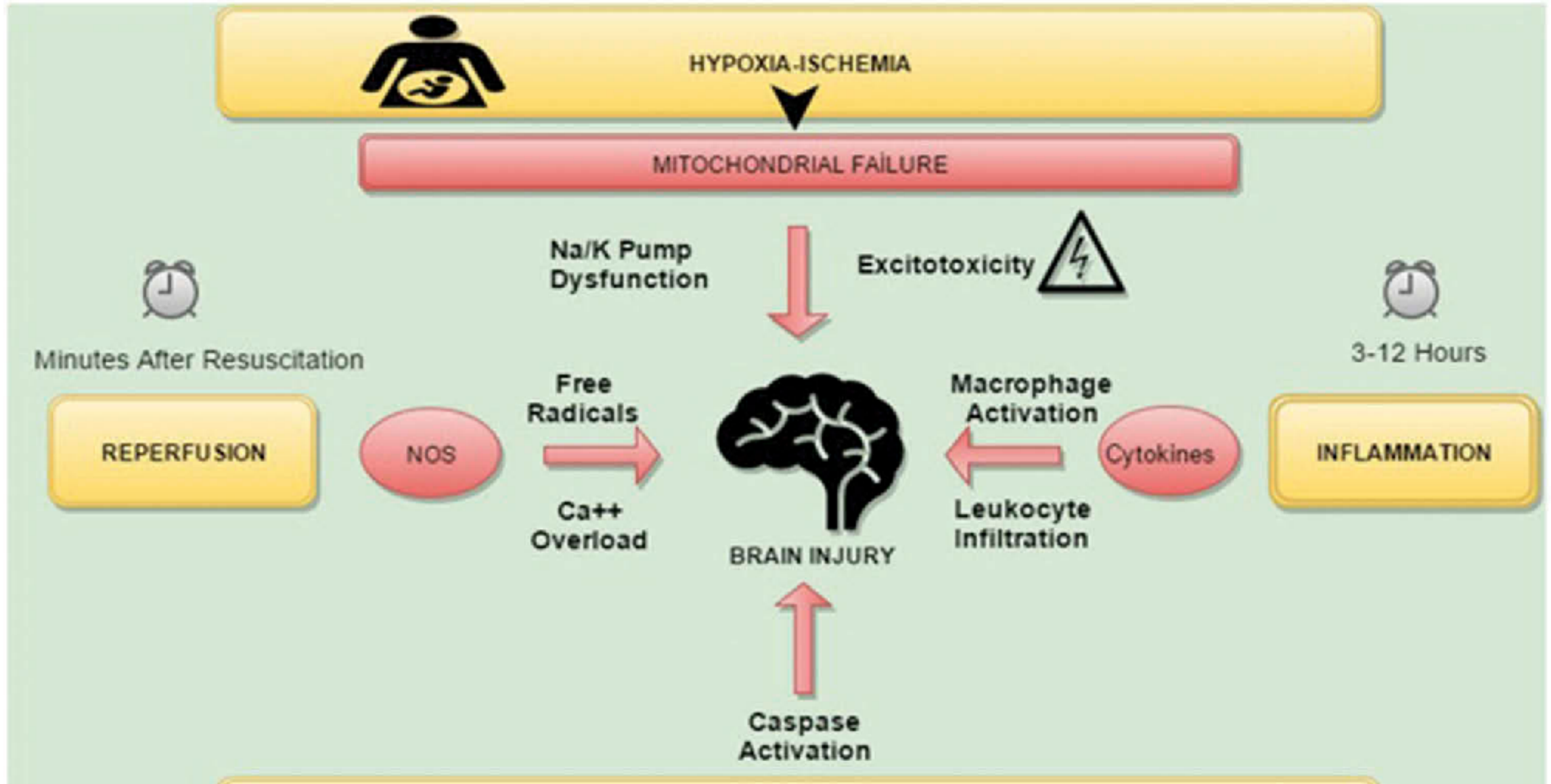
70-80% casos=causas
prenatales
MacLennan 2015

- Postnatales -
(28 d postnatal-2 años)

6%

- Accidente CV (espontáneo o asociado a cirugía o complicaciones de defectos cardiacos congénitos)
- Trauma craneo-cerebral accidental y no-accidental

ACPR Group 2013



¿Cuales son los esfuerzos que se estan haciendo para disminuir la incidencia de TND?

Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews (Review)

Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, Crowther CA

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD012077

15 revisiones sistemáticas Cochrane que incluyeron 279 ensayos controlados aleatorios (ECA); datos de PC estuvieron disponibles en 27 (10%) de los ECA, involucrando 32,490 niños

Intervenciones para:

1. Tratamiento de hipertensión leve a moderada (2)
2. Pre-eclampsia (2)
3. Diagnóstico y prevención de compromiso fetal durante labor de parto (1)
4. Prevención de nacimiento prematuro (4)
5. Maduración fetal pretérmino o neuroprotección (5)
6. Manejo de compromiso fetal pretérmino (1)

- **Intervenciones nutricionales durante el embarazo** (Ej. Suplementación periconcepción de folato; aceite marino, y otros precursores de prostaglandinas; vitamina C y E)
- **Intervenciones conductuales o de consejería durante el embarazo** (Ej. Para reducir consumo de alcohol y drogas)
- **Promoción de lavado de manos**
- **Intervención para predecir o prevenir nacimiento prematuro** (Ej. Prueba fetal de fibronectina, chequeo de cervix con US; sistemas de medición de riesgo; transporte a hospital con UCIN; cerclaje cervical; pesario cervical; administración prenatal de progesterona; terapia tocolítica aguda y de mantenimiento (Ej. Sulfato de Mg; bloqueadores de canal de Ca; antagonistas de receptor de oxitocina; inhibidores de ciclooxigenasa (COX))
- **Intervenciones neuroprotectoras prenatales en embarazos de pre- y término** (Ej. Corticoesteroides prenatales; dosis repetidas de los mismos; hormona liberadora de tirotrona + esteroides; sulfato de mg; creatina, melatonina; fenobarbital; vitamina K)
- **Tamizaje y manejo de crecimiento y bienestar fetal** (Ej. Conteo de movimientos fetales; altura sinfisiaria del fondo; US para valoración del feto en etapa temprana del embarazo; US rutinario en etapa tardía del embarazo; cardiotocografía antenatal; cardiotocografía antenatal para valoración fetal; Doppler US de cordón umbilical; Doppler US utero-placentar; intervenciones por impedimento de crecimiento fetal)
- **DX y prevención de compromiso fetal durante el parto** (Ej. Auscultación intermitente de latido cardíaco fetal; cardiotocografía continua; electrocardiograma fetal; oximetría de pulso fetal; programas de seguridad de paciente)
- **Intervenciones para tratar infección durante el embarazo** (Ej. TORCH, infecciones del tracto urinario, vaginales)
- **Intervenciones ruptura de membranas en trabajo de parto prematuro y a término** (Ej. Nacimiento temprano planeado vs manejo de espera; antibióticos; tocolíticos)
- **Otras intervenciones para problemas médicos en el embarazo y en el trabajo de parto** (Ej. Tamizaje y manejo subsecuente de disfunción tiroidea; administración de anti-D para prevenir aloinmización Rh en mujeres Rh negativas; tratamiento de PA alta, y prevención de pre- y eclampsia (Ej. Sulfato de Mg, cocktail lítico; diazepam; fenitoína); intervenciones para placenta previa o placenta abrupta; para ruptura uterina o prolapso de cordón).

RESULTADOS

EFFECTIVA: Sulfato de magnesio administrado a la madre antes del parto de neonatos prematuros tuvieron menor riesgo de desarrollar PC que niños cuyas madres recibieron placebo (5 ensayos; evidencia de alta calidad; 6145 niños)

PROBABLEMENTE INEFECTIVAS Y QUE PUDIERAN CAUSAR DAÑO:

(i) Antibióticos administrados a la madre durante labor de parto con membranas intactas.-mayor posibilidad de tener PC que niños nacidos de madres que no recibieron antibióticos (un ensayo, evidencia de calidad moderada; 3173 niños)

(ii) Nacimiento provocado inmediatamente cuando se sospechó compromiso fetal tuvieron mayor posibilidad de tener PC que aquellos en los que su nacimiento se pospuso (un ensayo; evidencia de calidad moderada; 507 niños)

INEFECTIVA: Administración de ≥ 1 cursos de corticoesteroides a madres antes de parto prematuro no previene la PC (4 ensayos; evidencia de calidad moderada; 3800 niños)

Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews (Review)

Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Han S, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, Crowther CA

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD012409

43 revisiones Cochrane que valoraron intervenciones utilizadas durante el período neonatal en las que se reportó información sobre la PC.

Revisiones que evaluaron intervenciones en:

1. Asfixia neonatal (3)
2. Prematurez o bajo peso (33)
3. Otros grupos de recién nacidos con riesgo de tener daño cerebral (Ej. Hipoglicemia) (7)

RESULTADOS

EFFECTIVA: Hipotermia (corporal o cerebral) efectiva para la prevención de la PC comparados con aquellos que no la recibieron (7 ensayos; 881 pacientes; evidencia de alta calidad)

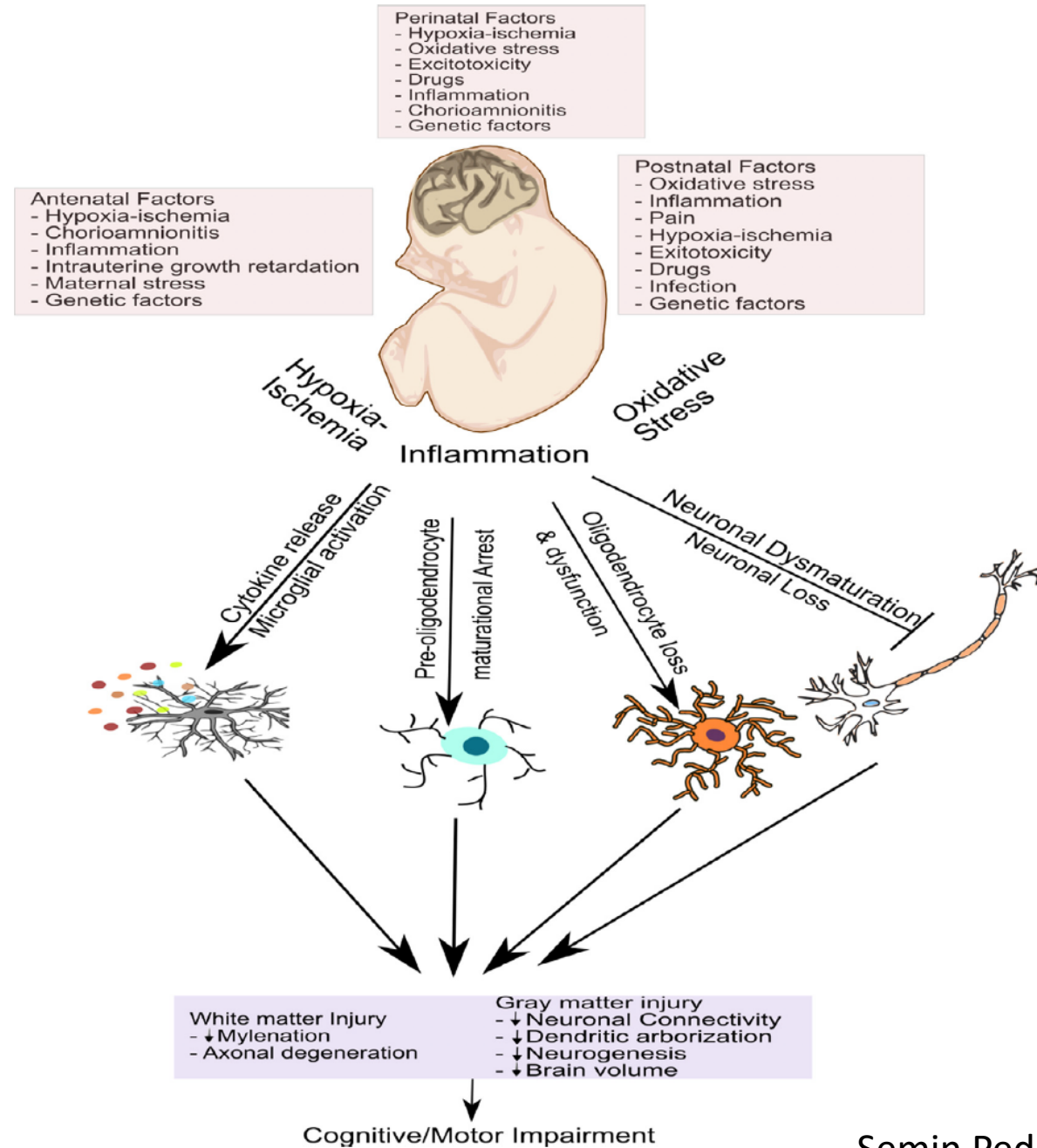
POSIBLEMENTE EFECTIVA Metilxantinas (cafeína) en neonatos pretérmino en los que se planeaba extubación de ventilación mecánica tenían un menor riesgo de tener PC que neonatos que se les dió placebo (Un ensayo; 644 niños; evidencia de calidad moderada)

PROBABLEMENTE INEFECTIVAS Y QUE PUDIERAN CAUSAR DAÑO: Corticoesteroides en neonatos prematuros (<8 días de vida) para prevenir enfermedad pulmonar crónica tuvieron un mayor riesgo de desarrollar PC que neonatos que recibieron placebo (12 ensayos; 959 niños; evidencia de calidad moderada)

INTERVENCIONES BAJO INVESTIGACION

- Melatonina: En combinación con hipotermia se ha comparado con hipotermia solamente en un estudio pequeño (n=15 en cada brazo) en neonatos con asfixia neonatal.
 - Melatonina mejoró supervivencia a los 6 meses de seguimiento
 - Disminuyó riesgo de convulsiones
 - Disminuyó daño de sustancia blanca 2 semanas después de nacimiento
- Eritropoietina: se ha usado en 4 estudios aleatorios en muy prematuros o de muy bajo peso
 - Reducción de proporción de niños con puntaje de Bayley <70, pero sin reducir riesgo de PC
- Células madre: Muy temprano para decir su efecto pero evidencia de estudios pequeños sugiere que puede beneficiar a algunos niños

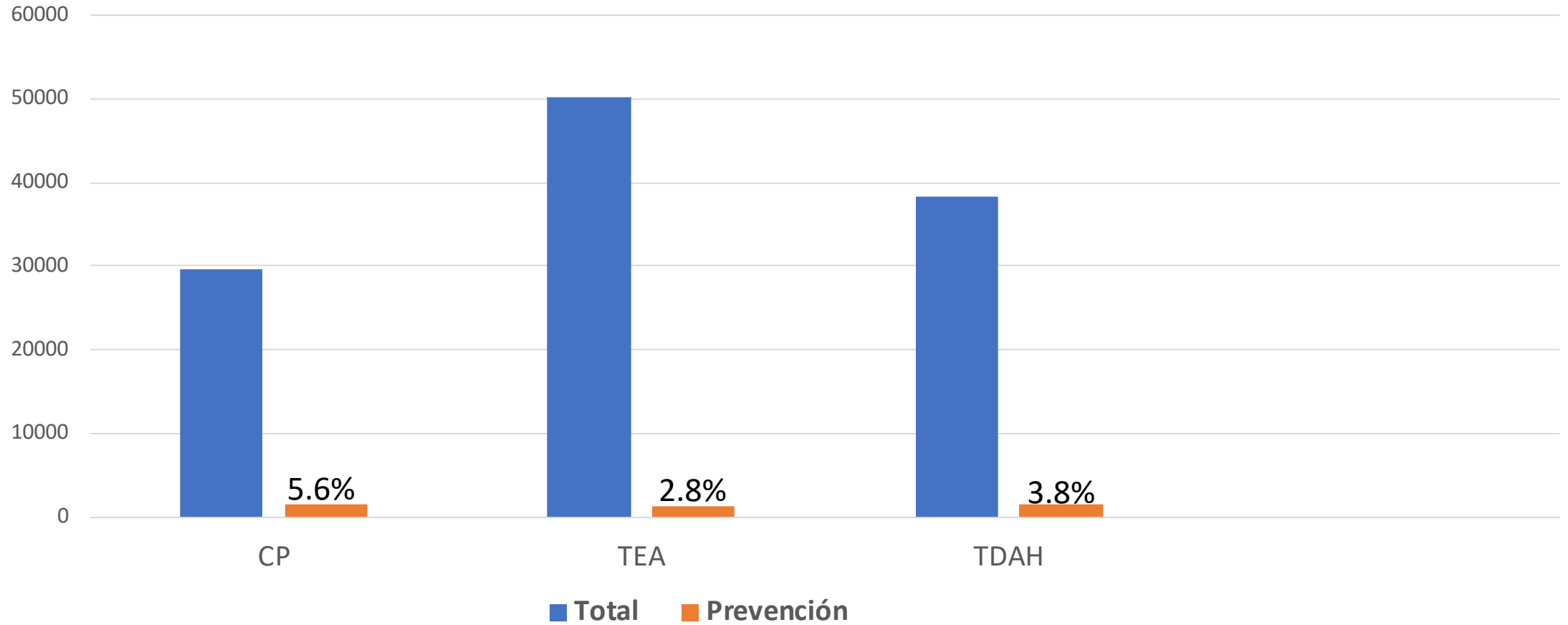
PARALISIS CEREBRAL



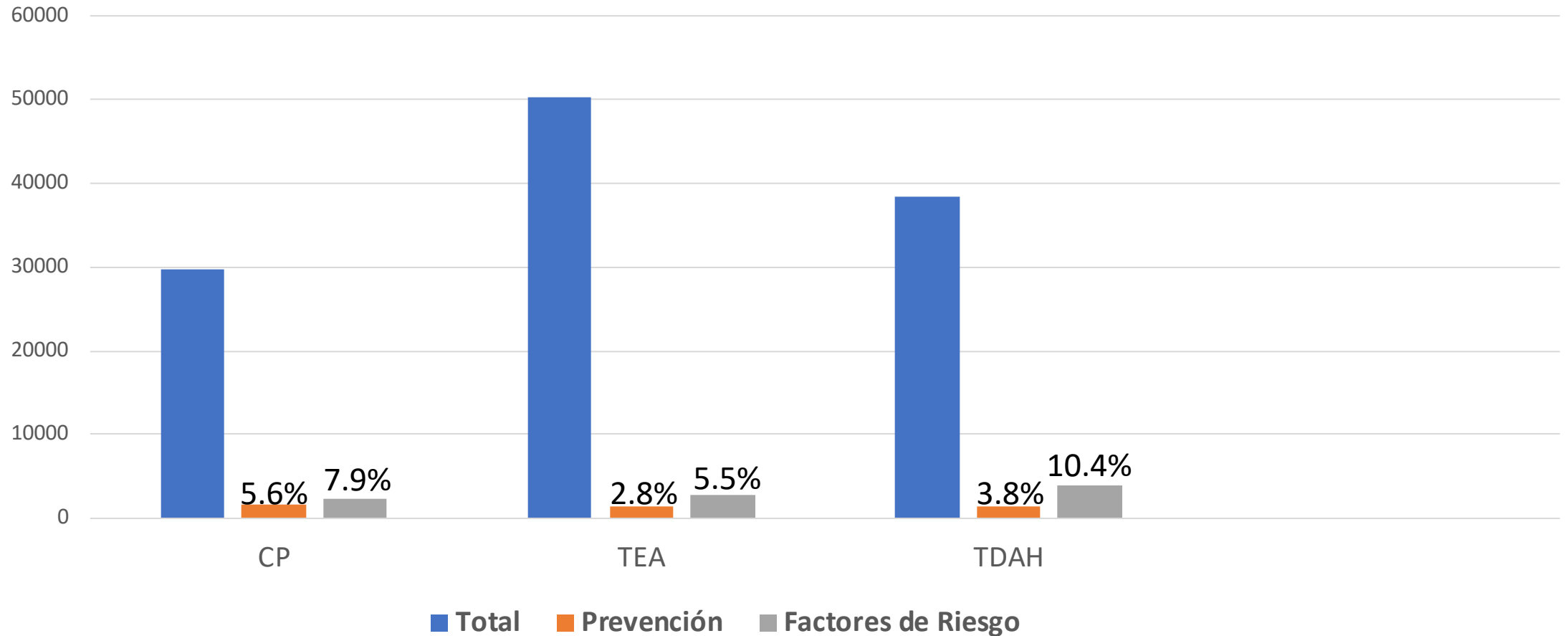
Factores de riesgo

- Anormalidades genéticas
 - Previamente, se pensaba que solo 1-2% de casos de PC=mutación genética
 - Recientemente, ~14% tienen una mutación monogenética y 31% variación de de número de copias (MacLennan 2015)
 - Se piensa que las mutaciones y variantes genéticas asociadas a la PC son heterogéneas y que causan alteraciones en las vías del desarrollo (directamente o en presencia de algunos factores de riesgo) que llevan a alteraciones neuropatológicas no-progresivas asociadas con disfunción motora y PC

Publicaciones (PubMed)



Publicaciones (PubMed)



Fondeo del NIH para investigar la PC (2014)

PC	TEA	Síndrome de Down	Fibrosis Quística
\$21 millones USD	\$188 millones USD	\$19 millones USD	\$77 millones USD
\$27/caso	\$53/caso	\$47.50/caso	\$2566/caso

Fondos del NIH para investigación sobre la prevención de la PC (2001-2013)

Table I: National Institutes of Health funding for cerebral palsy research

Involving a clinical intervention, 2001–2013	73.3 millones		
Type of intervention studied	\$ millions		
Medication	37.0		
Rehabilitation	15.3		
Neurosurgical	4.8		
Orthopedic	3.2		
Early parent/home	2.7		
Prevention of cerebral palsy	2.5	3.6%	<\$1/caso)
Feeding of nutrition	1.8		
Neuromuscular stimulation	1.7		
Cognitive or behavioral	0.3		
Other*	3.6		

* Other inventions include robotics, sexual health, pre-operative gait analysis, vibration, virtual reality, and wellness coaching.

Conclusión

- Se sabe que los factores etiológicos involucrados en la mayoría de casos de la PC y TND operan entre la concepción y unas pocas semanas después del nacimiento
- Sin embargo, la identificación de causas prevenibles ha sido difícil
- Algunos factores de riesgo se han identificado pero ellos se superponen e interactúan en forma que no es fácil de analizar
- Sin embargo, en los últimos años hemos encontrado dos intervenciones preventivas para la PC: MgSO₄ para madres en riesgo de parto prematuro e hipotermia para neonatos nacidos a término con encefalopatía hipóxico isquémica.
- La formación de grandes bases de datos nacionales donde se pueda introducir y analizar datos de embarazos no-seleccionados en combinación con una colaboración multidisciplinaria para integrar estos recursos para el estudio de estos padecimientos complejos nos dará esperanza de nuevos descubrimientos

...conclusión

Tenemos que invertir en **prevención...**

Es allá, río arriba donde podemos y debemos hacer la diferencia



AACPDM
**74TH
ANNUAL
MEETING**

**SEPTEMBER 23-26
NEW ORLEANS MARRIOTT**

Unmasking Potential



[Home](#)

[Program](#)

[Abstracts](#)

[Attendee](#)

[Location](#)

[Presenters](#)

[Supporters/Exhibitors](#)

[Community Forum](#)