



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
Venezuela

Prevalencia, factores de riesgo y características clínicas de la parálisis cerebral infantil

Espinoza Díaz, Cristóbal Ignacio; Amaguaya Maroto, Gabriela; Culqui Barrionuevo, María; Espinosa Moya, Julio; Silva Acosta, Jessica; Angulo Procel, Ana; Rivera Pérez, Johana; Avilés Jaya, Ana Cristina

Prevalencia, factores de riesgo y características clínicas de la parálisis cerebral infantil

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 38, núm. 6, 2019

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55964142018>

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Prevalencia, factores de riesgo y características clínicas de la parálisis cerebral infantil

Prevalence, risk factors and clinical characteristics of infantile cerebral palsy

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz

1. Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. 2. Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador. 3. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré", Ecuador cristocristocristobal@hotmail.com

 <http://orcid.org/0000-0001-8608-8338>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55964142018>

Gabriela Amaguaya Maroto

4. Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-4721-2620>

María Culqui Barrionuevo

4. Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0003-2885-5353>

Julio Espinosa Moya

4. Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-0317-8301>

Jessica Silva Acosta

5. Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-1925-847X>

Ana Angulo Procel

6. Licenciada en Enfermería. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. República del Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0003-1500-017X>

Johana Rivera Pérez

NOTAS DE AUTOR

cristocristocristobal@hotmail.com

4. Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0001-9366-2836>

Ana Cristina Avilés Jaya
7. Médico General. Universidad Central del Ecuador.
República del Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0003-1331-4685>

RESUMEN:

La parálisis cerebral es la causa más frecuente de discapacidad motora durante la infancia, comprende una patología heterogénea no progresiva con alteración de los movimientos o la postura que limita el desempeño de las actividades diarias de los pacientes asociadas a trastornos sensoriales, perceptivos, cognitivos, comunicacionales, conductuales, epilepsia u otros desórdenes musculoesqueléticos secundarios. La prevalencia de la parálisis cerebral infantil se ha mantenido estable en los últimos 10 años, afectando a 2,1 niños por cada 1.000 nacidos vivos con cifras similares en Europa, Estados Unidos, Australia o Asia. Esta enfermedad puede clasificarse de acuerdo a la alteración motora predominante en: (i) espástica (bilateral o unilateral); (ii) discinética (distónica o coreoatetósica); (iii) atáxica; y (iv) no clasificable. Los factores de riesgo que se relacionan con la parálisis cerebral infantil pueden dividirse en prenatales, perinatales y postnatales siendo el principal la prematuridad, pero también influyendo las malformaciones congénitas, infecciones intrauterinas, morbilidad obstétrica y las infecciones del sistema nervioso central o traumatismos en el período postnatal. La manifestación clínica que sugiere el síndrome es el retraso del desarrollo psicomotor entre los 12-18 meses de edad, la alteración motora predominante dependerá del sustrato neurológico afectado, mientras que pueden presentarse déficits cognitivos, epilepsia, trastornos visuales, auditivos y alteraciones musculoesqueléticas secundarias. La valoración a través de las escalas de clasificación de la función motora gruesa, de la manipulación de objetos, la comunicación o la alimentación determina la severidad, guían el manejo clínico y permiten el seguimiento, por lo que se recomienda su utilización. El tratamiento es multidisciplinario con el objetivo de alcanzar el mayor grado de independencia funcional del paciente, por lo que es importante la prevención de los factores de riesgo y de la asfixia perinatal.

PALABRAS CLAVE: Parálisis cerebral, prevalencia, factores de riesgo, signos y síntomas.

ABSTRACT:

Cerebral palsy is the most frequent cause of motor disability during childhood; it includes a non-progressive heterogeneous pathology with abnormal movements or posture that limits performance of the daily activities of patients associated with sensory, perceptual, cognitive, communicational or behavioral disorders, epilepsy or other secondary musculoskeletal disorders. The prevalence of cerebral palsy in childhood has remained stable in the last 10 years, affecting 2.1 children per 1.000 live births with similar data in Europe, the United States, Australia or Asia. This disease can be classified according to the predominant motor alteration in: (i) spastic (bilateral or unilateral); (ii) dyskinetic (dystonic or choreoathetosis); (iii) ataxic; and (iv) not classifiable. The risk factors that are related to cerebral palsy can be divided into prenatal, perinatal and postnatal, the main being prematurity, but also influencing congenital malformations, intrauterine infections, obstetric morbidity, and central nervous system infections or trauma postnatal period. The clinical manifestation suggests that the syndrome is delay of psychomotor development between 12-18 months; the predominant motor alteration will depend on the neurological substrate affected, while cognitive deficits, epilepsy, visual, auditory, and musculoskeletal disorders may occur. The assessment through the scales of classification of gross motor function, manipulation of objects, communication or eat and drinking determines the severity, guide the clinical management and allow monitoring so its use is recommended. The treatment is multidisciplinary with the aim of achieving the highest degree of functional independence of the patient, so it is important to prevent risk factors and perinatal asphyxiation.

KEYWORDS: Cerebral palsy, prevalence, risk factors, signs and symptoms.

INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral infantil (PCI) es la causa más frecuente de discapacidad motora durante la niñez y comprende un grupo heterogéneo de patologías permanentes del movimiento y la postura que limitan el

desempeño de las actividades básicas diarias de los afectados, en conjunto a otras manifestaciones clínicas asociadas como trastornos sensoriales, perceptivos, cognitivos, comunicacionales, conductuales, epilepsia u otros desórdenes musculoesqueléticos secundarios ⁽¹⁾. La PCI es una enfermedad que se presume acompaña a la humanidad desde sus inicios existiendo pruebas en momias y estelas egipcias, siendo descrita en la antigua Grecia por Hipócrates (460-370 A.C.) y Sorano (98-138 D.C.), así como en Roma por historiadores como Suetonius (70-126 D.C.) ⁽²⁾.

La PCI ha sido objeto de investigación en la era contemporánea donde se han sentado las bases de su definición y etiología, algunos de sus antecedentes surgieron en Francia entre 1820-1827, con reportes de hemiatrofia cerebral que fueron relacionadas con hemiplejía en estudios post mortem. No obstante, es el Dr. William Little entre 1843-1844 en sus series de publicaciones denominadas "*Deformities of the Human Frame*".en inglés), donde describe una enfermedad con un conjunto de deformidades causadas por la espasticidad y parálisis muscular, indicando que su causa eran daños cerebrales durante la infancia por asfixia perinatal, aunque nunca utilizó el término como tal. Por otro lado, el Dr. von Heine (1799-1879), cirujano ortopédico alemán, describió síndromes clínicos de PCI resultantes de procesos infecciosos, siendo considerado el primero en distinguir la parálisis flácida por poliomielitis de la PCI ⁽⁴⁾.

Por estos antecedentes esta patología fue denominada "Enfermedad de Little" por muchos años y no fue hasta 1889 que el Dr. William Osler (1849-1919) acuñara el término actualmente conocido en su reporte de 151 pacientes denominado "*The Cerebral Palsies of Children*".en inglés), clasificando la PCI en: 1) hemiplejía infantil; 2) hemiplejía espástica bilateral o diplejía; y 3) paraplejía espástica ⁽²⁾. Por su parte, Sigmund Freud (1856-1939) también contribuyó en la descripción de la PCI durante el siglo XIX previo a su introducción en el área psiquiátrica y del comportamiento, estudiando pacientes con hemiplejía y diplejía, creando la distribución de los factores de riesgo que siguen en uso, siendo estos: 1) congénito o prenatal; 2) adquirido durante el parto (perinatal); 3) adquirido después del parto (postnatal) ^(2,5).

En la actualidad, se sabe que la PCI es una enfermedad no progresiva causada por un desarrollo anormal del cerebro durante el período intrauterino o lesiones generadas por insultos perinatales o postnatales; sin embargo, la expresión clínica puede variar a medida que transcurre la maduración neurológica del niño. En la actualidad, no hay cura para esta condición, manejándose con un enfoque multidisciplinario con el objetivo de proveer el máximo grado de independencia funcional del paciente ⁽⁶⁾. El conocimiento de la epidemiología y los mecanismos subyacentes de la PCI son requeridos para la planificación de las estrategias de prevención. Por estas razones, esta revisión abarca los aspectos relevantes de su prevalencia, factores de riesgo, características clínicas y perspectivas a considerar de esta importante patología.

CONCEPTOS BÁSICOS DE LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

La PCI es la expresión de un conjunto de alteraciones corticales y sub-corticales que se generan durante los primeros años de vida, una de sus características es ser una enfermedad permanente pero no progresiva, que se refiere a que los mecanismos celulares que generaron el daño cerebral no están activos al momento del diagnóstico ⁽⁷⁾, por lo tanto cualquier patología neurológica progresiva por definición queda excluida dentro del término de PCI ⁽⁸⁾. El espectro clínico de los pacientes con PCI se debe a los distintos sustratos neurológicos subyacentes, además cada grupo puede estar afectado por otras variables, por ejemplo, en los pacientes que se demuestra una relación con la hipoxia aguda, su presentación puede variar de acuerdo al tiempo o la severidad de la misma ⁽⁷⁾.

Mucha evidencia ha surgido posteriormente dando a entender que la asfixia perinatal no era la única causa de la PCI, asociándose a alteraciones del desarrollo, infecciones vasculares o traumáticas en los 3 períodos del desarrollo y maduración neurológica. De hecho, un gran porcentaje de casos se relaciona a factores de

riesgo como prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), embarazo múltiple, hemofilia y anomalías congénitas ⁽⁹⁾.

En el I Consenso Internacional sobre PCI en 1999 se establecieron los criterios para definir un evento hipóxico que es potencialmente la causa de la patología, siendo posteriormente actualizados en el año 2003 por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (*ACOG; por sus siglas en inglés*) y el Grupo de Trabajo Internacional sobre Parálisis Cerebral ⁽⁸⁾. Los criterios son: a) evidencia de acidosis metabólica ($\text{pH} < 7$ y déficit de bases > 12 mmol/l) en sangre arterial del cordón umbilical; b) inicio precoz de encefalopatía neonatal (en las primeras 24 horas luego del nacimiento) moderada a severa (estadio II o III) en infantes nacidos con más de 34 semanas de gestación; 3) presencia de cuadriplejía espástica o discinesia, ya que estas dos alteraciones son las únicas asociadas a eventos hipóxicos perinatales; y 4) exclusión de otras causa de PCI ⁽⁸⁾.

Los términos asfixia perinatal o encefalopatía hipóxica-isquémica han sido reemplazados por la encefalopatía neonatal, dado que en muchos casos de neonatos con signos neurológicos no se tienen pruebas objetivas de asfixia aguda, pero estaban comprometidos debido a procesos infecciosos o genéticos. Para que un caso de PCI sea considerado por hipoxia aguda, deben estar presente los criterios previamente mencionados ⁽¹⁰⁾.

La clasificación de la PCI puede realizarse desde distintos enfoques, por ejemplo desde un punto de vista fisiopatológico la lesión cerebral puede generarse en la corteza o tracto piramidal (i) lo que genera hipertonia espástica e hiperreflexia; en el sistema extrapiramidal o núcleos basales (ii) con movimientos anormales (discinesia) como coreoatetosis; de lesión cerebelar (iii) con ataxia e hipotonía; o mixto (iv). Las formas espásticas de PCI son las más comunes lo que indica el lugar más frecuente de lesión. En el caso de las alteraciones extrapiramidales, la etiología predominante es el kernicterus, estos niños tienen inteligencia normal pero tienen déficits motores y de comunicación. Por otro lado, la hipotonía cerebelar es infrecuente; mientras que el patrón mixto muestra una combinación de estas alteraciones ⁽¹¹⁾.

Las clasificaciones tradicionales de la PCI se basan en estos sustratos neurológicos realizando una estructuración fisiológica o topográfica, presentada en la Tabla 1 ⁽¹²⁻¹⁵⁾. El uso de estas categorías presenta limitaciones ya que las alteraciones en los circuitos neuronales no son aislados y siempre afectan por ejemplo, tanto a las neuronas motoras corticales y al sistema extrapiramidal, por lo que según algunos autores sería más adecuada identificarlas como “predominantemente espásticas” o “predominantemente no espásticas” ⁽¹⁶⁾. No obstante, siguen siendo una de las más utilizadas y reportadas a nivel mundial en conjunto con las escalas funcionales que serán revisadas posteriormente. Una de estas clasificaciones tradicionales más aceptadas es la propuesta por el proyecto de “Vigilancia de Parálisis Cerebral en Europa” (*Surveillance for Cerebral Palsy in Europe [SCPE] por sus siglas en inglés*), siendo los tipos de PCI los siguientes ⁽¹⁵⁾:

PCI espástica

Es la variante más frecuente de la enfermedad y se caracteriza por presentar por lo menos dos de las siguientes características: (i) patrones de movimientos o postura anormales; (ii) hipertonia; (iii) reflejos patológicos como hiperreflexia o signos piramidales positivos. Esta clasificación reemplaza los términos *cuadriplejía, diplejía o hemiplejía* por bilateral o unilateral, cuando ambas o una extremidad se ve afectada respectivamente ⁽¹⁵⁾.

PCI discinética

Éstas incluyen los pacientes que presentan movimientos anormales, involuntarios, incontrolados, recurrentes y ocasionalmente estereotipados, así como trastornos en el tono muscular ⁽¹⁵⁾. Los subtipos son: (i) coreoatetosis, caracterizada por movimientos rápidos y excesivos en el tronco (corea) asociados a movimientos lentos en las extremidades (atetosis) con tono muscular que tiende a estar disminuido; (ii) distónica, donde hay hipertonia e hipocinesia ⁽¹⁶⁾.

PCI atáxica

Es más infrecuente, se caracteriza por alteraciones de las posturas y movimientos asociados a pérdida de la coordinación muscular voluntaria (ataxia), es decir, el paciente no puede activar de forma correcta el patrón muscular requerido durante un movimiento ^(15,17).

PCI no clasificable

Incluye las variantes que no cumplen los criterios de las anteriores ⁽¹⁵⁾, el grupo mixto generalmente no es utilizado y se excluye en las últimas clasificaciones ya que el componente motor predominante permite la estratificación en los diferentes grupos ⁽¹²⁾.

TABLA 1.
Clasificaciones tradicionales de la parálisis cerebral infantil.

Academia Americana de Parálisis Cerebral (1956) ¹²	Clasificación Sueca (1989) ¹³	Clasificación de Edinburg (1996) ¹⁴	Clasificación de la SCPE (2000) ¹⁵
Fisiológica (motora): • Espástica • Atetósica • Rígida • Atáxica • Tremor • Atónica • Mixta • No clasificable Topográfica • Monoplejía • Paraplejía • Hemiplejía • Triplejía • Cuadriplejía • Diplejía • Doble Hemiplejía	• Espástica: - Hemiplejía - Tetraplejía - Diplejía. • Discinética - Distónica - Atetósica • Atáxica. • No clasificable / mixta	• Hemiplejía • Hemiplejía bilateral • Diplejía - Hipotónica - Distónica - Rígida - Espástica • Atáxica - Diplejía hipotónica o espástica - Atáxica • Discinética - Distónica - Corea - Atetosis - Tremor • Otras formas incluyendo la mixta	• Espástica - Bilateral - Unilateral • Discinética - Distonia - Coreoatetosis • Atáxica • No clasificable

EPIDEMIOLOGÍA DE LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

En la segunda mitad del siglo 20, la mayoría de los análisis estimaron que la incidencia de PCI en países desarrollados o industrializados fue de 1,5 a 2,5 casos por cada 1.000 nacidos vivos (NV), aunque en esta época la supervivencia de pacientes pretérmino incrementó por la entrada de nuevas tecnologías, lo que paralelamente aumentó la incidencia de casos de la enfermedad ⁽¹⁸⁾. Su incidencia se ha mantenido estable en los últimos 10 años, como lo reporta una revisión sistemática y meta-análisis de 19 estudios que cumplieron criterios rigurosos en cuanto a metodología, donde se estimó que 2,11 niños por cada 1.000 NV padece PCI, siendo más frecuente en los productos entre 1.000-1.499 gramos de peso al nacer con 59,1 casos por cada 1.000 NV y con edad gestacional menor a 28 semanas estando presente la patología en 111,8 casos por cada 1.000 NV ⁽¹⁹⁾.

En Europa, las tendencias de esta enfermedad indican una disminución progresiva de la incidencia, especialmente en los productos de muy bajo peso al nacer (1.000-1.499 gramos), bajo peso al nacer moderado (1.500-2.499 gramos) y peso normal al nacer (mayor o igual a 2.500 gramos), no obstante en los productos con bajo peso extremo al nacer (< 1.000 gramos), las cifras parecen mantenerse estables con un promedio de

42,4 por cada 1.000 NV (20). En Estados Unidos también se han observado estas reducciones progresivas de la incidencia de PCI, siendo para el 2006 de 2,1 casos por cada 1.000 NV con un porcentaje de reducción de 3% desde 1996, aunque se reportó que en los afrodescendientes y en el sexo masculino las cifras de esta patología son mayores ⁽²¹⁾. Otros países que han reportado de forma frecuente la epidemiología de la PCI como Australia y China también han demostrado estas tendencias decrecientes de los casos de la enfermedad ^(22,23).

En Noruega, entre los años 1996-1998 se observó una incidencia de 2,1 casos por cada 1.000 NV, de los cuales 33% presentó variante espástica unilateral, 49% espástica bilateral, 6% discinética, 5% atáxica y 7% fueron no clasificables. En este estudio, se evidenció una frecuencia de retardo mental de 31%, epilepsia en 28% y alteraciones severas del lenguaje en 28% de los pacientes ⁽²⁴⁾. Las variantes espásticas congénitas son las más frecuentes con una incidencia estimada en Estados Unidos de 1,7 casos por 1.000 NV sobrevivientes al año de edad, con mayor número de casos en los bajo pesos al nacer < 1.500 gramos (40,8 casos por 1.000 NV) y en menores de 32 semanas de gestación (34,6 casos por 1.000 NV) ⁽²⁵⁾.

Por otro lado, la variante discinética presentó una incidencia de 0,14 casos por cada 1.000 NV en Europa entre los años 1991-1996, de los cuales el 70% aproximadamente fue producto de un embarazo a término. En estos niños se encontró una frecuencia de dependencia funcional severa de 59%, discapacidades de aprendizaje del mismo grado en un 52%, epilepsia en 51%, alteraciones visuales severas en 19% y auditivas en un 6%. En este grupo, además, se observó una mayor incidencia de convulsiones neonatales en las primeras 72 horas comparadas a pacientes con la variante espástica bilateral ⁽²⁶⁾. De igual forma, en una investigación realizada en Suecia la PCI discinética tuvo una incidencia de 0,27 casos por cada 1.000 NV, donde fue más frecuente el subtipo distónico (81,2%) seguido de la coreoatetosis (18,8%) ⁽²⁷⁾.

En cuanto a la variante atáxica, es menos frecuente que la espástica y discinética, se estima que se presente entre 3-8% de los casos de PCI ^(28,29). En un estudio realizado en Uganda se estudiaron 135 pacientes con la enfermedad entre 2-12 años donde la variante atáxica representó el 9,6% de los casos, de los cuáles 3,3% presentó epilepsia, 4,4% trastornos del lenguaje, 7,5% alteraciones visuales y 4,8% desordenes auditivos ⁽³⁰⁾.

La PCI de causa postnatal también es un tema de estudio, pero su frecuencia es menor a las relacionadas con el período prenatal y perinatal. En Uganda se realizó un análisis epidemiológico encontrando 2,9 casos por cada 1.000 nacidos vivos, donde el 25% se asumía una causa postnatal, especialmente infección del sistema nervioso central ⁽³¹⁾. En última instancia, la mortalidad de los pacientes con esta patología se estima entre 2,8 fallecidos por cada 1.000 personas-año a diferencia de 0,09 muertes por cada 1.000 personas-año en la población general, es decir, 32 veces más riesgo de mortalidad por todas las causas en la PCI.

En Latinoamérica no hay un programa de vigilancia epidemiológica conjunta para la evaluación de la PCI y los estudios realizados son escasos, pero permiten estimar la realidad de esta patología en los países de la región. En Ecuador, en un estudio retrospectivo realizado en 127 niños diagnosticados con PCI, se determinó que la principal causa de la enfermedad fue la asfixia perinatal (77,2%), seguido de factores postnatales (13,4%), prenatales (6,3%) y genéticas (malformaciones) en un 3,1% ⁽³³⁾ ⁽³³⁾. Por otro lado, se reportó la frecuencia de las formas clínicas en la ciudad de Cuenca, en una investigación realizada en un Hospital encontrando que la más común fue la espástica con un 84,7%, seguido de la discinética (6,9%) y atáxica (2,8%), a su vez el 80,6% de los niños estudiados presentó epilepsia, 75% tuvieron déficit cognitivo y 62,5% desnutrición ⁽³⁴⁾. En la Tabla 2 se presentan los principales hallazgos en estudios realizados en Latinoamérica ⁽³³⁻³⁷⁾.

TABLA 2.
Evidencia epidemiológica de la parálisis cerebral infantil en Latinoamérica.

Autor (REF)	Lugar, Año	Metodología	Principales resultados
Robaina y Riesgo (35).	Cuba, 1996-2002	Retrospectivo	La prevalencia de PCI encontrada fue de 1,81 casos por cada 1.000 NV, donde la mayoría de las causas encontradas fueron perinatal con 36% de los casos. Según los criterios de asfixia, 0,49 casos de la enfermedad por cada 1.000 NV se debían a hipoxia.
Barreiro y cols (33).	Ecuador, 2000	Retrospectivo	La etiología más frecuente fueron los factores perinatales en un 77,2%, siendo estas prevenibles. Casi el 90% de los pacientes presentó comorbilidad médica o neuropsiquiátrica.
Taboada y cols (36).	Bolivia, 2009-2012	Retrospectivo	Se encontró una tasa de prevalencia de 0,31 casos de PCI por 1.000 habitantes. Según la etiología se evidenció que 54,1% presentó factores de riesgo perinatales, 26,2% prenatales, 15,3% postnatales y 4,4% no fueron precisados.
Blanco y cols (37).	Colombia, 2010-2011	Descriptivo Cualitativo	De los pacientes evaluados 83% presentó PCI espástica y 17% atáxica, siendo el sexo masculino más frecuente con 58% de los casos. Estos niños presentaron alteración de las funciones orofaríngeas afectando el proceso del lenguaje.
Arias (34).	Ecuador, 2014-2015	Transversal	84,7% presentó PCI espástica, 6,9% discinética, 2,8% atáxica, 2,8% hipotónica y 1,4% mixta. El 7% refirió neuroinfección en el periodo postnatal, 4,2% padeció kernicterus y el 80% presentó al menos una comorbilidad médica o neuropsiquiátrica.

NV: nacidos vivos; PCI: parálisis cerebral infantil.

FACTORES DE RIESGO DE LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

La PCI es una de las patologías que afectan de manera importante la calidad de vida de la población infantil, sólo en Estados Unidos los costos asociados a esta enfermedad ascienden a más de 11,5 billones de dólares anuales, siendo la segunda discapacidad del desarrollo de mayor gasto personal e institucional en el país, lo

que denota la importancia de la identificación de los factores de riesgo asociados ⁽³⁸⁾. La PCI puede asociarse a múltiples factores que actúan en 3 períodos: (i) prenatal; (ii) perinatal; y (iii) postnatal (Tabla 3).

TABLA 3.
Factores de riesgo para parálisis cerebral infantil según período de actuación.

FACTORES DE RIESGO		
PRENATALES	PERINATALES	POSTNATALES
Infecciones intrauterinas*	Pretérmino*	Traumatismos*
Embarazo múltiple*	Asfixia perinatal*	Infecciones del SNC*
RCIU*	Encefalopatía neonatal*	Ictus isquémico*
Hemorragias*	Infecciones neonatales*	Insultos hipóxicos
Preeclampsia	Kernicterus	Corticoides postnatales
Malformaciones congénitas	Síndrome de distrés respiratorio del recién nacido	
Trastornos tiroideos maternos		
Ictus fetal (intrauterino)		

SNC: sistema nervioso central; RCIU: retardo del crecimiento intrauterino. *Factores de riesgo con evidencia de alto grado en la guía de manejo clínico NICE-2017.

Los antecedentes familiares de PCI en padres, hermanos o familiares de tercer grado aumentan significativamente el riesgo de tener otro niño con la enfermedad, lo que sugiere que el enfoque preventivo no debe centrarse sólo en el manejo del parto ^(39,40). La evidencia apunta hacia una etiología multifactorial con interacción entre componentes genéticos y factores ambientales, siendo los puntos más importantes de mutación genéticas el ADN mitocondrial, las mutaciones en nucleótidos, variaciones en el número de copias y modificaciones epigenéticas que pueden intervenir en el neurodesarrollo, la inflamación y la trombosis ⁽⁴¹⁾. Algunos de los genotipos asociados son alteraciones en el cromosoma 15, mutaciones en el gen *MECP2*, *UBE3A*, *LICAM*, *ARX* o síndromes genéticos como el “Síndrome de Soto” que predispone a asfixia perinatal ⁽⁴²⁾, no obstante la evidencia actual ha demostrado una importante heterogeneidad genética que está siendo evaluada por medio de estudios genómicos ⁽⁴¹⁾.

Por otro lado, se ha reportado que la edad de la madre y la paridad son menores en las madres de hijos con PCI, a su vez es más frecuente la morbilidad materna como preeclampsia, ruptura prematura de membranas, parto prolongado y embarazo gemelar, así como la asfixia perinatal, el líquido amniótico meconial, la ictericia, convulsiones o infecciones neonatales, síndrome de distrés respiratorio del recién nacido e hipoglucemia ^(43,44). Las alteraciones de la función tiroidea materna diagnóstica durante el embarazo se asocian con PCI, mientras que el diagnóstico preconcepcional no se relacionó con mayor riesgo de la enfermedad ⁽⁴⁵⁾. El estrato socioeconómico también influye en la prevalencia de PCI de una forma inversa, ya que en zonas de bajos recursos con dificultad en el acceso a los servicios de salud o cuando éstos son deficientes aumenta el riesgo de infecciones maternas, desnutrición, parto pretérmino, bajo peso al nacer, entre otros ⁽⁴⁶⁾.

Las anomalías congénitas indican alteraciones estructurales o funcionales que están presentes al momento del nacimiento, las cuales están asociadas a la PCI. En el orden de frecuencia, las malformaciones congénitas del sistema nervioso central son las principales que afectan a los pacientes, seguido de las cardíacas, urinarias y musculo-esqueléticas ⁽⁴⁷⁾, siendo las más frecuentes la microcefalia y la hidrocefalia ⁽⁴⁸⁾. La presencia de alteraciones congénitas son un factor de mal pronóstico, relacionándose con mayor grado de limitación en las funciones motoras gruesas o finas, en el lenguaje, epilepsia y trastornos visuales o auditivos ^(47,49).

La prematuridad es el principal factor de riesgo para PCI presentando inmadurez de los vasos sanguíneos fetales y una vulnerabilidad de los progenitores de los oligodendrocitos que son susceptibles a lesionarse frente a radicales libres, glutamato y citocinas proinflamatorias ⁽⁵⁰⁾. En un estudio prospectivo de 30 años de seguimiento realizado en una provincia de Canadá, se observó una incidencia de 52,6 casos por 1.000 NV prematuros extremos (20-27 semanas de gestación) que sobrevivieron los dos años de edad ⁽⁵¹⁾. Por otro lado, en productos pretérmino entre 32-36 semanas de gestación se encontró una incidencia de 4,5 casos por cada 1.000 NV en Europa durante 1997 ⁽⁵²⁾. En los pacientes pre-términos, las lesiones cerebrales suelen ubicarse en la sustancia blanca periventricular, en cambio en los productos a término, los cambios se dan principalmente en núcleos corticales y subcorticales. Los factores pronósticos más importantes en el pretérmino menor a 32 semanas de gestación o muy bajo peso al nacer son la presencia de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular (lesiones cerebrales en la sustancia blanca) ⁽⁵³⁾.

La PCI en las gestaciones múltiples presenta una incidencia mayor con un estimado de entre 6-7 casos por cada 1.000 NV, por otro lado, la frecuencia de gemelos en los pacientes con esta patología asciende hasta el 7% ⁽⁵⁴⁾. Clásicamente se ha relacionado el embarazo gemelar con una mayor incidencia de parto pretérmino, RCIU y bajo peso al nacer, pero algunas hipótesis sugieren que ante la muerte *in útero* de uno de los fetos con comunicaciones vasculares monocoriónicas, la placenta por algún factor trombofílico genera coágulos que traspasan hacia la circulación del fetosobreviviente ocasionando eventos cerebrovasculares hipóxicos, por otro lado, la exanguinación del mismo al reservorio de baja presión del feto muerto también podría ser causa de PCI ^(55,56).

Los eventos cerebrovasculares agudo o ictus en el período fetal o neonatal pueden ser causa importante de PCI espástica unilateral, teniendo en consideración que el embarazo y puerperio se caracterizan por un estado pro-coagulante como mecanismo de adaptación a hemorragias ⁽⁵⁷⁾. La placenta es uno de los principales focos de coágulos ya que tiene áreas de bajo flujo que alteran la triada de Virchow, a su vez el feto posee hematocrito elevado y mayor viscosidad sanguínea que lo predispone a sufrir eventos hipóxicos cerebrales ⁽⁵⁸⁾. Las trombofilias hereditarias o adquiridas pueden aumentar el riesgo de PCI, pero su rol no está totalmente clarificado ⁽⁵⁹⁾, pero si se asocian a otros factores de riesgo su contribución con la enfermedad puede ser importante ⁽⁶⁰⁾.

La preeclampsia especialmente de diagnóstico ante de las 34 semanas de gestación se asocia a mayor riesgo de PCI, posiblemente debido al compromiso del suministro de oxígeno generando hipoxemia y daño cerebral, así además de mayor susceptibilidad a presentar RCIU y parto pretérmino ^(61,62). El RCIU puede contribuir con la fisiopatología de la PCI, no obstante las evidencias no son definitivas, en primera instancia se piensa que estos fetos sean más susceptibles a la asfixia perinatal, por otro lado también se asocian a malformaciones congénitas ⁽⁶³⁾.

De igual manera, las infecciones intrauterinas son uno de los principales factores de riesgo asociados a PCI ya que las citocinas proinflamatorias juegan un rol importante en la inducción del parto pretérmino y la leucomalacia periventricular ⁽⁶⁴⁾. En un análisis realizado en más de 440 mil embarazos con una incidencia de 840 casos de PCI en Dinamarca durante los años 1997-2003, se encontró que el antecedente de prescripción de antibióticos e infecciones genito-urinarias se asociaron a la incidencia de la enfermedad ⁽⁶⁵⁾. Por otro lado,

un meta-análisis de 19 estudios de la literatura, evidenció que la corioamnionitis clínica se relacionó a más riesgo de PCI en los productos pretérmino y a término ⁽⁶⁶⁾.

La asfixia perinatal es un factor de riesgo importante en especial la severa, la cual se relaciona con la variante espástica bilateral y discinética, debido a que las zonas sub-corticales son muy sensibles a los eventos hipóxicos-isquémicos. Aproximadamente un 13% de los pacientes con encefalopatía neonatal por evento hipóxico-isquémico desarrollan PCI ⁽⁶⁷⁾, mientras que una revisión sistemática de la literatura indica que entre 3-50% de los casos de esta enfermedad se deban a este factor de riesgo, aunque sugiere una importante heterogeneidad tanto en la definición de asfixia como de PCI ⁽⁶⁸⁾. Hay que recordar para que se adjudique la causa por asfixia perinatal deben cumplirse los criterios clínicos y de laboratorio ⁽⁸⁾, presentando un mayor grado de discapacidad motora, disfunción de la comunicación no verbal y comorbilidades neuro-psiquiátricas ⁽⁶⁹⁾.

Otros factores como el kernicterus, convulsiones, infecciones postnatales en el sistema nervioso central y traumatismos también pueden ser causa de PCI no congénita. Según un estudio realizado en Europa, la incidencia de PCI postnatal fue de 1,26 casos por cada 10 mil NV, siendo por causas infecciosas en el 50%, episodios vasculares en 20% y traumatismos cráneo-encefálicos en el 18% de los casos ^(70,71). En Australia, los factores postnatales representaron el 10% de todas las formas de la enfermedad, siendo de importancia ya que éstas son potencialmente prevenibles ⁽⁷²⁾. El uso de esteroides postnatal para la reducción del riesgo de la displasia broncopulmonar también se ha asociado a mayor incidencia de PCI.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

La PCI se considera dentro del síndrome de motoneurona superior con signos positivos y negativos, ambas alteraciones motoras en pediatría han sido descritas de forma detallada en el “Grupo de Trabajo de los desórdenes motores en la infancia” y su terminología es utilizada en esta revisión ^(74,75). Dependiendo del sustrato neurológico afectado, se presentan las características clínicas. Por ejemplo, debido a la falta de inhibición de los circuitos corticales se presenta espasticidad, distonía e hiperreflexia, por otro lado, los signos negativos se deben a la pérdida o falta de desarrollo de los mecanismos de control propioceptivos que generan principalmente paresia (debilidad muscular) o ataxia ⁽⁷⁶⁾.

Por lo tanto, la evaluación clínica de esta patología se basa en la identificación de la alteración motora, ya sea de la coordinación de los movimientos o del tono muscular. Éstos son los componentes principales de la PCI que generan dificultades para caminar, comer, tragar, coordinar los movimientos oculares o articular palabras, por lo tanto, trastornos neurológicos incapacitantes que no afecten de manera primaria los movimientos y la postura; o que no se asocian a limitaciones de actividades, no se consideran parte del síndrome ⁽⁷⁾. La historia clínica y la anamnesis son importantes para determinar los posibles factores de riesgo presentes que contribuyeron a la lesión cerebral, además es importante llevar un desarrollo psicomotor estricto indagando sobre los hitos alcanzados ya que es una enfermedad no progresiva ⁽⁷⁷⁾.

En los pacientes con PCI, el desarrollo psicomotriz se ve interrumpido de forma temprana, usualmente entre los 12-18 meses de edad, aunque en casos severos puede evidenciarse de forma más precoz. Los retrasos de hitos del desarrollo psicomotriz (corregidos para la edad gestacional) más importantes que se deben indagar son: (i) no sentarse a los 8 meses de edad; (ii) no caminar a los 18 meses de edad; (iii) preferencia de una mano antes del año de edad ⁽⁶⁾. La limitación en las actividades es la consecuencia directa de estos trastornos motores, que se acompañan generalmente con alteraciones perceptivas y cognitivas. La presencia de signos neurológicos en el período neonatal como alteraciones del tono muscular o persistencia de reflejos primitivos es inespecífica para realizar el diagnóstico de PCI, por lo que tienen una pobre correlación pronóstica ⁽⁷⁸⁾.

Durante el tercer o cuarto trimestre de vida pueden surgir síntomas más específicos que permiten la clasificación de la enfermedad, es decir, espasticidad, ataxia o discinesia que se relacionan a zonas específicas de daño cerebral. Es imperativo determinar la etiología de la PCI por las implicaciones terapéuticas o pronósticas, por lo que suele indicarse la realización de resonancia magnética, ya que entre el 70-90% presenta alteraciones visibles en este estudio de neuroimagen, como malformaciones congénitas, lesión en la sustancia blanca, infartos focales, lesión cortical, sub-cortical o en los núcleos de la base ⁽⁷⁹⁾. En el período neonatal y en lactantes puede accederse a neuroimagen a través de la ecografía transfontanelar donde se consiguen observar hemorragias interventricular o leucomalacia periventricular, pero también logran encontrarse otros signos como ventriculomegalia aislada o hemorragias cerebelosas ⁽⁵⁰⁾.

La manifestación clínica motora predominante depende del sustrato neurológico afectado y del mecanismo fisiopatológico que generó la lesión. En pretérminos con presencia de espasticidad bilateral, la lesión generalmente se ubica en el área periventricular afectando el tracto piramidal, estos pacientes pueden evolucionar de forma silente las primeras 6-12 semanas. Posteriormente, se presenta un niño que adopta una posición semiflexionada con movimientos espontáneos, poco control del tronco, persistencia de los reflejos primitivos y hallazgos de los signos piramidales. En el producto a término las lesiones se encuentran de forma mayoritaria en zonas corticales así como comúnmente aparecen en las malformaciones congénitas ⁽⁸⁰⁾. A su vez, si está presente la tetraplejía, puede deberse a hipoxia global severa o malformaciones congénitas con compromiso bilateral donde los afectados con estas alteraciones son niños que inician con hipotonía y luego evolucionan a hipertonía, con persistencia de los reflejos primitivos y postura flexora en ambos miembros superiores ^(78,81).

En cambio, si se presenta espasticidad unilateral la causa más probable sea por isquemia de un territorio vascular situándose de forma más frecuente en el territorio de la arteria cerebral media izquierda. La sintomatología genera hemiplejía en la región facial, tronco y miembro superior, mientras que si se afecta el territorio de la arteria cerebral anterior, la espasticidad es predominante en los miembros inferiores. Estas lesiones son típicas en el producto a término, mientras que en el pretérmino los daños periventriculares siguen siendo las más frecuentes ^(78,81). La discinesia ocurre por afectación sub-cortical en las conexiones neuronales con estructuras como el tálamo, el núcleo estriado, sub-talámico, el claustró y el núcleo rojo. El niño con estas alteraciones presenta hipertonía rígida, distonía, atetosis y corea, pero los síntomas rara vez se manifiestan en el período neonatal, éstos son progresivos de evolución lenta que pueden completarse incluso hasta los 2 años de edad. Por último, en la variante atáxica la lesión ocurre en el cerebelo, los niños con este subtipo de PCI además presentan menos comorbilidades y debutan con hipotonía y retraso del desarrollo motor grueso ^(78,81).

En relación a los síntomas neurológicos acompañantes, puede verse afectado el sistema sensorial por la causa primaria que generó la patología, o secundario a las limitaciones de aprendizaje o desarrollo de experiencias perceptivas, que incluye también grados variables de retraso mental. Quedan excluidos de la PCI los trastornos que generen retraso mental severo que no posean como componente principal alteraciones motoras. Los déficits cognitivos asociados a la enfermedad son alteraciones en el aprendizaje, funcionamiento ejecutivo, memoria, atención y lenguaje ⁽⁸²⁾.

Por otro lado, pueden presentarse trastornos del espectro autista, del humor, ansiedad o alteraciones del sueño, así como también cualquier tipo de convulsiones. En una investigación realizada en más de 9.000 pacientes diagnosticados con la enfermedad en Europa entre 1976-1998, se encontró que el 35% se veía afectado por epilepsia, con una incidencia global de 0,69 casos de PCI asociada a esta variación neurológica por cada 1.000 NV. Por otro lado, determinaron que características clínicas durante el período neonatal como malformaciones congénitas, convulsiones, requerimiento de ventilación asistida o ingreso a la unidad de cuidados intensivos se asociaron independientemente con el desarrollo posterior de epilepsia ⁽⁸³⁾. La

presencia de esta alteración afecta de manera importante la expresión clínica del síndrome, generando mayor alteración motora y retraso mental ⁽⁸⁴⁾.

Es importante destacar que todas las manifestaciones clínicas de la PCI tardan en desarrollarse, por lo que de manera general se acepta que el diagnóstico definitivo se realice entre los 4-5 años de edad ⁽⁸⁰⁾. Por otro lado, si bien el trastorno neurológico es no progresivo, la enfermedad sigue un patrón gradual de alteraciones musculoesqueléticas que se dan de forma secundaria a los desbalances de la unidad musculo-tendón. Las alteraciones más frecuentes son desplazamiento de cadera o contracturas musculares que deben ser vigiladas de forma constante ⁽⁸⁵⁾. Esto se acompaña de cambios celulares como músculos cortos, pequeños, con fibras musculares de diámetro reducido que ocasionan menor estiramiento; en presencia de contracturas se evidencian menos sarcómeros anormalmente estirados e hipertrofia de la matriz extracelular que contribuyen con la debilidad e hipertonía ⁽⁸⁶⁾.

La PCI provee además un modelo para el estudio de la neuroplasticidad del cerebro en desarrollo o maduración, pudiendo generarse reorganizaciones de las conexiones en la corteza motora afectada para ser comandadas por otras áreas somatosensoriales ipsilaterales e incluso del hemisferio contralateral. Sin embargo, esto no sería del todo beneficioso porque conlleva “movimientos espejos” que impiden la realización de actividades bilaterales, por otro lado, no se tiene evidencia que exista neuroplasticidad en el sistema sensorial ^(80,87).

Escalas de clasificación funcional

El uso de las escalas funcionales en la PCI es la estrategia más aceptada en la actualidad ya que estos instrumentos son más consistentes, determinan la severidad, permiten el manejo clínico de acuerdo a la edad y a la función alterada, así como su seguimiento y comparación epidemiológica. Además, debido a su facilidad pueden ser aplicadas por los profesionales de salud o por los cuidadores. Las escalas pueden evaluar la función motora gruesa, la manipulación de objetos por el miembro superior, la comunicación; así como realizar una clasificación funcional para comer y beber de forma segura y eficiente, es decir, indican cómo el niño se desempeña en sus actividades diarias ⁽⁷⁷⁾. Las escalas de clasificación funcional o los sistemas de clasificación más utilizadas globalmente serán explicadas en los siguientes apartados:

“Gross Motor Function Classification System (GMFCS)”

La primera versión del GMFCS fue desarrollado por Palisano y cols en el año 1997 como herramienta para la evaluación de la función motora gruesa de acuerdo a las habilidades para iniciar de forma autónoma los movimientos, enfocándose en la capacidad para sentarse, caminar o el requerimiento de sillas de ruedas u otros dispositivos de ayuda. Esta escala permitía la clasificación de los pacientes con PCI menores a 12 años de forma sencilla en 5 niveles ordinales y 4 bandas de edad donde se evalúan según los hitos del desarrollo psicomotor ⁽⁸⁸⁾. Posteriormente, en el año 2008, fue revisada y expandida para su uso en adolescentes entre 12-18 años de edad incluyendo además la interacción del individuo con su medio ambiente, permitiendo de esta manera una adecuada comunicación entre los familiares y los profesionales de salud al describir la función motora gruesa ⁽⁸⁹⁾. Uno de los objetivos del tratamiento de la PCI es promover la independencia del niño, en este sentido se pueden utilizar variedad de equipos de ayuda, por lo que el nivel funcional de esta escala permite estimular de forma adecuada y prevenir complicaciones en los niveles menos limitados; o indicar los soportes necesarios en aquellos con restricciones ⁽¹⁶⁾. De forma general, los niveles de clasificación son ⁽⁹⁰⁾:

- Nivel I: camina sin restricciones. Limitaciones para habilidades motoras avanzadas.
- Nivel II: camina sin aparatos de ayuda. Limitaciones para andar fuera de casa y calle.
- Nivel III: camina con ayuda de aparatos. Limitaciones para andar fuera de casa y por la comunidad.
- Nivel IV: propia movilidad con limitaciones. Puede transportarse a través de aparatos de movilidad fuera de casa y en la comunidad.
- Nivel V: movilidad limitada incluso con ayuda de aparatos tecnológicos.

“Manual Ability Classification System (MACS)”

El MACS fue desarrollado por Eliasson en el año 2006 como herramienta complementaria al GMFCS, enfocándose en la habilidad del niño para manipular objetos con el miembro superior durante sus actividades diarias. De igual forma, a través de una valoración simple de 5 niveles ordinales que puede ser utilizada en niños entre 4-18 años de edad, el MACS está destinado a clasificar la funcionalidad según patrones típicos, no para reflejar el mejor uso o las funciones individuales ⁽⁹¹⁾. Como el MACS no presentaba adecuada fiabilidad inter-observador en los menores a 4 años, la autora modificó y validó el Mini-MACS adaptado para su uso en niños entre 1-4 años según el desarrollo psicomotor ⁽⁹²⁾. Los niveles de clasificación son ⁽⁹⁰⁾:

- Nivel I: maneja objetos fácilmente.
- Nivel II: maneja la mayoría de los objetos pero la velocidad o calidad está reducida.
- Nivel III: maneja objetos con alguna dificultad y necesita ayuda para modificar o preparar actividades.
- Nivel IV: maneja un limitado número de objetos en un entorno adaptado.
- Nivel V: no maneja objetos.

“Communication Function Classification System (CFCS)”

El CFCS fue desarrollado por Hidecker y cols en el año 2011 para identificar los problemas de comunicación cotidiana en los pacientes con PCI. Al igual que las dos previas, es una escala de 5 niveles ordinales diseñada para ser complementaria con el GMFCS y el MACS para realizar una valoración funcional global de la enfermedad. Ésta se basa en la premisa que una adecuada comunicación se debe tanto al recibir como para enviar información, además permite evaluar cualquier método de comunicación verbal y no verbal tomando en consideración si se desempeña adecuadamente con personas familiares o desconocidas. Los niveles de clasificación son ^(90,93):

- Nivel I: remitente y receptor efectivo con personas familiares o desconocidos.
- Nivel II: remitente y receptor efectivo pero de ritmo lento con personas familiares o desconocidos.
- Nivel III: remitente y receptor efectivo con personas familiares.
- Nivel IV: remitente y receptor inconsistente con personas familiares.
- Nivel V: remitente y receptor raramente efectivo con personas familiares.

“Eating and Drinking Ability Classification System (EDACS)”

El EDACS fue desarrollado y validado por Sellers y cols en el año 2014 considerando que los pacientes con PCI pueden presentar alteraciones en la función de alimentación por el pobre control motor (función motora orofaríngea). Esta escala puede aplicarse en niños mayores a 3 años de edad y otorga una clasificación ordinal en 5 niveles que se complementan con los 3 sistemas de clasificación previos. Los niveles de la EDACS son ^(90,94):

- Nivel I: come y bebe de forma segura y eficiente.
- Nivel II: come y bebe de forma segura pero con algunas limitaciones en la eficiencia.
- Nivel III: come y bebe con algunas limitaciones en la seguridad; puede haber limitaciones en la eficiencia.
- Nivel IV: come y bebe con limitaciones significativas en la seguridad.
- Nivel V: incapaz de comer y beber de forma segura; puede considerarse alimentación por sonda para proveer nutrición.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN: PERSPECTIVAS

El tratamiento es multidisciplinario y depende de factores como la neuroplasticidad, la extensión de la lesión neurológica, el núcleo familiar y las metas planteadas. La identificación precoz por parte del personal de salud es indispensable para mejorar la función neurológica ya que la intervención temprana puede optimizar la neuroplasticidad, reducir el tiempo de diagnóstico desde los 12-24 meses a menos de 6 meses por medio de neuroimagen y evaluación neurológica estandarizada. Ésta ha demostrado alta sensibilidad (86-98%),

permitiendo mejorar las funciones motoras y cognitivas, prevenir complicaciones secundarias y mejorar la calidad de vida del núcleo familiar ⁽⁹⁵⁾.

En el año 2017, el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence, por sus siglas en inglés*) publicó una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad sugiriendo que el segundo debe dividirse en el manejo de la sintomatología motora y las comorbilidades que el paciente presenta ⁽⁶⁾. En líneas generales, la gestión del trastorno motor debe ser individualizada, guiado a través de las escalas de valoración funcional y previniendo alteraciones musculoesqueléticas secundarias. La fisioterapia, la terapia ocupacional, el uso de ortesis y la terapia del lenguaje son frecuentemente utilizadas, además del manejo temporal farmacológico con benzodiacepinas, baclofeno o la toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad ⁽⁹⁶⁾.

El manejo quirúrgico de la espasticidad es realizado por el ortopedista que además identifica y previene las complicaciones osteomusculares; y el neurocirujano que puede realizar la rizotomía dorsal selectiva para reducir la espasticidad, además de que se está estudiando la implantación de neuroestimuladores de bajo voltaje en los núcleos basales para el tratamiento de la discinesia. Las comorbilidades médicas o neuropsiquiátricas como epilepsia, desnutrición, susceptibilidad a infecciones o alteraciones visuales y auditivas deben tener un manejo prioritario para mejorar su integración a la sociedad ⁽⁹⁷⁾.

Actualmente se siguen estudiando medidas neuroprotectoras como la inducción de hipotermia en sujetos con encefalopatía neonatal o el uso profiláctico de metilxantinas durante la extubación endotraqueal de los pacientes pretérmino para la prevención de PCI ⁽⁹⁸⁾. El uso de eritropoyetina en la encefalopatía neonatal, ictus isquémico o cardiopatía congénita cianótica han demostrado su potencial uso como neuroprotector y está siendo evaluado en la actualidad en fase III de ensayos clínicos ⁽⁹⁹⁾. Otra estrategia en investigación es la terapia con células madres para restaurar las funciones cerebrales, siendo toleradas y evidenciando cierta mejoría de la sintomatología, pero es necesario estudios a largo plazo que puedan determinar el impacto de este tratamiento en los pacientes con PCI ^(100,101).

En la prevención, el asesoramiento preconcepcional puede realizarse en mujeres con antecedentes de aborto, parto pretérmino o malformaciones congénitas, a su vez, evitar estos factores de riesgo presenta una ventana corta de acción, en este sentido es importante la detección precoz y tratamiento de trastornos tiroideos maternos, incompetencia cervical, infecciones intra-amnióticas o sepsis. El uso de esteroides antenatales o sulfato de magnesio en personas con alto riesgo de parto pretérmino es una estrategia efectiva para reducir las lesiones periventriculares, a su vez, un adecuado manejo intrahospitalario de las pacientes con tecnologías que disminuyan la morbilidad perinatal y postnatal pueden influir de forma importante en la reducción de la enfermedad ⁽¹⁰²⁾.

CONCLUSIONES

La PCI es una de las patologías del neurodesarrollo de mayor relevancia en la población infantil, siendo una de las principales causas de discapacidad motora lo cual afecta la independencia funcional y la integración del individuo a su comunidad, su incidencia ha disminuido de forma progresiva desde el siglo pasado, por el control de los principales factores de riesgo, la mejora de la atención perinatal y postnatal. Las características clínicas varían dependiendo del sustrato neurológico afectado y la etiología, pero la valoración por medio de las escalas de clasificación funcional es importante en el manejo de la enfermedad ya que permiten de una manera consistente, sencilla y precisa la evaluación y seguimiento de los pacientes. Por último, su tratamiento es multidisciplinario, por lo que deben diseñarse programas de atención específicos donde se le brinden todas las herramientas a los sujetos y sus familiares para lograr el principal objetivo: alcanzar el mayor grado de independencia funcional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral Palsy—Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. *Front Pediatr*. 2017;5:21.
2. Panteliadis C, Panteliadis P, Vassilyadi F. Hallmarks in the history of cerebral palsy: from antiquity to mid-20th century. *Brain Dev*. 2013;35(4):285-92.
3. Pietrzak K, Grzybowski A, Kaczmarczyk J. William John Little (1810–1894). *J Neurol*. 2016;263:1047-9.
4. Morris C. The Definition and Classification of Cerebral Palsy: a historical perspective. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(s109):3-7.
5. Kavcic A, Vodusek D. A historical perspective on cerebral palsy as a concept and a diagnosis. *Eur J Neurol*. 2005;12(8):582-7.
6. National Guideline Alliance (UK). Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017.
7. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(s109):8-14.
8. Hankins G, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):628-36.
9. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ*. 1999;319(7216):1054-9.
10. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):779-88.
11. Jan M. Cerebral Palsy: Comprehensive Review and Update. *Ann Saudi Med*. 2006;26(2):123-32.
12. Minear W. A classification of cerebral palsy. *Pediatrics*. 1956;18(5):841-52.
13. Hagberg B. Nosology and classification of cerebral palsy. *Giorn Neuropsich Eta Evol. Suppl de* 1989;4:12-7.
14. Ingram T. The Neurology of Cerebral Palsy. *Arch Dis Child*. 1996;41(218):337-57.
15. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(12):816-24.
16. Chukwukere C. Clinical Classification of Cerebral Palsy. En: Jaber Al-Zwaini I, editor. *Cerebral Palsy - Clinical and Therapeutic Aspects*. IntechOpen; 2018.
17. Rethlefsen S, Ryan D, Kay R. Classification systems in cerebral palsy. *Orthop Clin North Am*. 2010;41(4):457-67.
18. Korzeniewski S, Slaughter J, Lenski M, Haak P, Paneth N. The complex aetiology of cerebral palsy. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(9):528-43.
19. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):509-19.
20. Sellier E, Platt M, Andersen G, Krägeloh I, De La Cruz J, Cans C, et al. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(1):85-92.
21. Li Q, Kinsman S, Jenkins D, Hovell M, Ryan RM. Decreasing prevalence of cerebral palsy in birth cohorts in South Carolina using Medicaid, disability service, and hospital discharge data, 1996 to 2009. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(5):593-600.
22. Galea C, McIntyre S, Smithers H, Reid SM, Gibson C, Delacy M, et al. Cerebral palsy trends in Australia (1995-2009): a population-based observational study. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(2):186-93.
23. He P, Chen G, Wang Z, Guo C, Zheng X. Children with motor impairment related to cerebral palsy: Prevalence, severity and concurrent impairments in China. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(5):480-4.
24. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, Skranes JS, Meberg AE, Vik T. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(1):4-13.

25. Van Naarden Braun K, Doernberg N, Schieve L, Christensen D, Goodman A, Yeargin-Allsopp M. Birth Prevalence of Cerebral Palsy: A Population-Based Study. *Pediatrics*. 2016;137(1):1-9.
26. Himmelmann K, McManus V, Hagberg G, Uvebrant P, Krageloh-Mann I, Cans C, et al. Dyskinetic cerebral palsy in Europe: trends in prevalence and severity. *Arch Dis Child*. 2009;94(12):921-6.
27. Himmelmann K, Hagberg G, Wiklund LM, Eek MN, Uvebrant P. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(4):246-51.
28. Jonsson U, Eek MN, Sunnerhagen KS, Himmelmann K. Cerebral palsy prevalence, subtypes, and associated impairments: a population-based comparison study of adults and children. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(10):1162-7.
29. El-Tallawy HN, Farghaly WM, Shehata GA, Rageh TA, Metwally NA, Badry R, et al. Cerebral palsy in Al-Quseir City, Egypt: prevalence, subtypes, and risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1267-72.
30. Kakooza-Mwesige A, Forssberg H, Eliasson A, Tumwine JK. Cerebral palsy in children in Kampala, Uganda: clinical subtypes, motor function and co-morbidities. *BMC Res Notes*. 2015;8:166.
31. Kakooza A, Andrews C, Peterson S, Wabwire Mangen F, Eliasson AC, Forssberg H. Prevalence of cerebral palsy in Uganda: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1275-82.
32. Kim H, Kang T, Park K, Kim J, Ahn H, Yim S. Which growth parameters can affect mortality in cerebral palsy? *PloS One*. 2019;14(6):e0218320.
33. Barreiro I, Mendoza A, Medina L, Pinargote L. Causas y consecuencias de la parálisis cerebral en los niños del INNFA, Portoviejo 2000. *Medicina (Mex)*. 2002;8(4):259-63.
34. Arias M. Características epidemiológicas y clínicas de la parálisis cerebral, en el servicio de Hospitalización de Pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso. Enero 2014-Junio 2015 [Tesis]. [Cuenca, Ecuador]: Universidad de Cuenca; 2016. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/23712>
35. Robaina G, Riesgo S. Etiología de la parálisis cerebral en niños cubanos (Matanzas, años de nacimiento 1996-2002). *Bol Méd Hosp Infant México*. 2010;67(6):507-17.
36. Taboada N, Quintero K, Casamajor M, González K, Marrero J, Cruz S, et al. Epidemiología de la parálisis cerebral en el Estado Plurinacional de Bolivia, 2009-2012. *Rev Peru Epidemiol*. 2015;17(2):7.
37. Blanco M. Procesos alimenticios de succión, deglución y masticación en niños con parálisis cerebral de la Fundación Centro de Rehabilitación Vida Diferente, Sincelejo 2011. *REVISALUD Unisucre*. 2014;2(2):24-32.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(3):57-9.
39. Tollánes MC, Wilcox AJ, Lie RT, Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g4294.
40. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. High familial risks for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(3):235-41.
41. Fahey MC, Maclennan AH, Kretzschmar D, Gecz J, Kruer MC. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(5):462-9.
42. Schaefer GB. Genetics considerations in cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(1):21-6.
43. Oztürk A, Demirci F, Yavuz T, Yildiz S, Değirmenci Y, Döşoğlu M, et al. Antenatal and delivery risk factors and prevalence of cerebral palsy in Duzce (Turkey). *Brain Dev*. 2007;29(1):39-42.
44. McIntyre S, Taitz D, Keogh J, Goldsmith S, Badawi N, Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):499-508.
45. Petersen TG, Andersen A-MN, Uldall P, Paneth N, Feldt-Rasmussen U, Tollánes MC, et al. Maternal thyroid disorder in pregnancy and risk of cerebral palsy in the child: a population-based cohort study. *BMC Pediatr*. 2018;18:181.
46. Solaski M, Majnemer A, Oskoui M. Contribution of socio-economic status on the prevalence of cerebral palsy: a systematic search and review. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(11):1043-51.

47. Rankin J, Cans C, Garne E, Colver A, Dolk H, Uldall P, et al. Congenital anomalies in children with cerebral palsy: a population-based record linkage study. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(4):345-51.
48. Garne E, Dolk H, Krägeloh-Mann I, Holst Ravn S, Cans C, SCPE Collaborative Group. Cerebral palsy and congenital malformations. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2008;12(2):82-8.
49. Jystad KP, Strand KM, Bjellmo S, Lydersen S, Klungsöyr K, Stoknes M, et al. Congenital anomalies and the severity of impairments for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(11):1174-80.
50. Hoon AH, Faria AV. Pathogenesis, Neuroimaging and Management in Children With Cerebral Palsy Born Preterm. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(4):302-12.
51. Robertson CMT, Watt M-J, Yasui Y. Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years. *JAMA.* 2007;297(24):2733-40.
52. Andersen GL, Romundstad P, De La Cruz J, Himmelmann K, Sellier E, Cans C, et al. Cerebral palsy among children born moderately preterm or at moderately low birthweight between 1980 and 1998: a European register-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(10):913-9.
53. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(6):554-69.
54. Blickstein I. Cerebral palsy in multifoetal pregnancies. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(5):352-5.
55. Pharoah POD. Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin Perinatol.* 2006;33(2):301-13.
56. Taylor CL, de Groot J, Blair EM, Stanley FJ. The risk of cerebral palsy in survivors of multiple pregnancies with cofetal loss or death. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):41.e1-6.
57. Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(9):666-76.
58. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38(2 Suppl):742-5.
59. Türedi A, Sütçü R, Köroğlu M, Delibaş N, Kişioğlu N, Akar N, et al. The role of prothrombotic factors in children with hemiplegic cerebral palsy. *Minerva Pediatr.* 2015;67(4):279-84.
60. Nelson KB. Thrombophilias, perinatal stroke, and cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(4):875-84.
61. Strand KM, Heimstad R, Iversen A-C, Austgulen R, Lydersen S, Andersen GL, et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study. *The BMJ.* 2013;347:f4089.
62. Mor O, Stavsky M, Yitshak-Sade M, Mastrolia SA, Beer-Weisel R, Rafaeli-Yehudai T, et al. Early onset preeclampsia and cerebral palsy: a double hit model? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):105.e1-105.e9.
63. Nelson KB, Blair E. Prenatal Factors in Singletons with Cerebral Palsy Born at or near Term. *N Engl J Med.* 2015;373(10):946-53.
64. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:124-7.
65. Miller JE, Pedersen LH, Streja E, Bech BH, Yeargin M, Van Naarden Braun K, et al. Maternal Infections during Pregnancy and Cerebral Palsy: A Population-based Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(6):542-52.
66. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA.* 2000;284(11):1417-24.
67. 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.
68. Ellenberg JH, Nelson KB. The association of cerebral palsy with birth asphyxia: a definitional quagmire. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(3):210-6.
69. Garfinkle J, Wintermark P, Shevell MI, Oskoui M, Canadian Cerebral Palsy Registry. Cerebral palsy after neonatal encephalopathy: do neonates with suspected asphyxia have worse outcomes? *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(2):189-94.

70. Cans C, McManus V, Crowley M, Guillem P, Platt M-J, Johnson A, et al. Cerebral palsy of post-neonatal origin: characteristics and risk factors. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18(3):214-20.
71. Germany L, Ehlinger V, Klapouszczak D, Delobel M, Hollódy K, Sellier E, et al. Trends in prevalence and characteristics of post-neonatal cerebral palsy cases: a European registry-based study. *Res Dev Disabil.* 2013;34(5):1669-77.
72. Reid SM, Lanigan A, Reddihough DS. Post-neonatally acquired cerebral palsy in Victoria, Australia, 1970-1999. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(10):606-11.
73. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 2001;1:1.
74. Sanger TD, Chen D, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW, et al. Definition and classification of negative motor signs in childhood. *Pediatrics.* 2006;118(5):2159-67.
75. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW. Task Force on Childhood Motor Disorders. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics.* 2003;111(1):e89-97.
76. Richards C, Malouin F. Cerebral palsy: definition, assessment and rehabilitation. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:183-95.
77. Sarathy K, Doshi C, Aroojis A. Clinical Examination of Children with Cerebral Palsy. *Indian J Orthop.* 2019;53(1):35-44.
78. Panteliadis CP, Hagel C, Karch D, Heinemann K. Cerebral Palsy: A Lifelong Challenge Asks for Early Intervention. *Open Neurol J.* 2015;9:45-52.
79. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA.* 2006;296(13):1602-8.
80. Krägeloh I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev.* 2009;31(7):537-44.
81. Folkerth RD. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2005;20(12):940-9.
82. Muriel V, Ensenyat A, García A, Aparicio C, Roig T. Déficit cognitivos y abordajes terapéuticos en parálisis cerebral infantil. *Acción Psicológica.* 2014;11(1):107-17.
83. Sellier E, Uldall P, Calado E, Sigurdardottir S, Torrioli MG, Platt MJ, et al. Epilepsy and cerebral palsy: characteristics and trends in children born in 1976-1998. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(1):48-55.
84. Gajewska E, Sobieska M, Samborski W. Associations between Manual Abilities, Gross Motor Function, Epilepsy, and Mental Capacity in Children with Cerebral Palsy. *Iran J Child Neurol.* 2014;8(2):45-52.
85. Peterson N, Walton R. Ambulant cerebral palsy. *Orthop Trauma.* 2016;30(6):525-38.
86. Morgan P, McGinley JL. Chapter 20 - Cerebral palsy. En: Day BL, Lord SR, editores. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2018. p. 323-36.
87. Forssberg H. Brain plasticity in development and disease. *Improving Hand Function in Children with Cerebral Palsy: Theory, Evidence and Intervention – Clinics in Developmental Medicine.* London: MacKeith Press; 2008. p. 13-24.
88. 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.* abril de 1997;39(4):214-23.
89. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol.* octubre de 2008;50(10):744-50.
90. Paulson A, Vargus-Adams J. Overview of Four Functional Classification Systems Commonly Used in Cerebral Palsy. *Children.* 2017;4(4).
91. Eliasson A, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Ohrvall A-M, et al. 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.
92. Eliasson A, Ullenhag A, Wahlström U, Krumlinde-Sundholm L. Mini-MACS: development of the Manual Ability Classification System for children younger than 4 years of age with signs of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(1):72-8.

93. Hidecker MJC, Paneth N, Rosenbaum PL, Kent RD, Lillie J, Eulenberg JB, et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(8):704-10.
94. Sellers D, Mandy A, Pennington L, Hankins M, Morris C. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(3):245-51.
95. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):897-907.
96. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Spasticity in Children and Young People with Non-Progressive Brain Disorders: Management of Spasticity and Co-Existing Motor Disorders and Their Early Musculoskeletal Complications. London: RCOG Press; 2012.
97. Colver A, Fairhurst C, Pharoah P. Cerebral palsy. *The Lancet.* 2014;383(9924):1240-9.
98. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Han S, Makrides M, McIntyre S, et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD012409.
99. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and Neonatal Neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):469-81.
100. Kułak-Bejda A, Kułak P, Bejda G, Krajewska-Kułak E, Kułak W. Stem cells therapy in cerebral palsy: A systematic review. *Brain Dev.* 2016;38(8):699-705.
101. Abi NH, Wehbe TW, Hilal RA, Zoghbi VV, Melki AE, Bou Habib EB. Treatment of Cerebral Palsy with Stem Cells: A Report of 17 Cases. *Int J Stem Cells.* 2016;9(1):90-5.
102. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin J-P, Damiano DL, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primer.* 2016;2(1):15082.